ISUB

REPORTE DE CASO

REVISTA DE INVESTIGACIÓN EN SALUD. UNIVERSIDAD DE BOYACÁ
2024;11 (1): 180-191 doi: https://doi.org/10.24267/23897325.1110

Histoplasmosis pulmonar crónica: presentación de caso

William Arciniegas-Quiroga[1], **Mateo Arciniegas-Grisales**[2], **Santiago Jaramillo-Hurtado**[2,3]

RESUMEN

Introducción: La histoplasmosis es una infección micótica adquirida por la inhalación de esporas, que puede progresar de una forma primaria a una crónica cavitaria.

Objetivo: Dar a conocer un caso sobre la presentación clínica e imágenes radiológicas de la histoplasmosis que pueden ser inespecíficas y confundirse con otras patologías.

Caso clínico: Se presenta un caso de hombre de 56 años con síntomas de 5 meses de evolución, pérdida de peso de 5 kilos, astenia, disnea de esfuerzo y tos seca. Historia de tabaquismo de 30 paquetes/año. La tomografía computada de tórax evidenciaba imágenes nodulares polimorfas cavitadas bilaterales. Se le realizó una biopsia percutánea pulmonar, sin complicaciones. Los análisis histológicos mostraron una enfermedad granulomatosa con estructuras fúngicas compatibles con histoplasma.

Conclusión: Los nódulos pulmonares múltiples requieren estudios mediante broncoscopia y biopsia pulmonar percutánea para analizar diversas patologías, y en el caso de micosis, sus respectivas coloraciones para un tratamiento específico.

Palabras clave: histoplasmosis pulmonar crónica; cavitación pulmonar; biopsia percutánea.

[1] Universidad Tecnológica de Pereira (Pereira, Colombia).

[2] Universidad CES (Medellín, Colombia).

[3] Clínica del Rosario (Medellín, Colombia).

Correspondencia: William Arciniegas-Quiroga. Correo electrónico: warciniegas@utp.edu.co

Citar este artículo así:

Arciniegas-Quiroga W, Arciniegas-Grisales M, Jaramillo-Hurtado S. Histoplasmosis pulmonar crónica: presentación de caso. Rev Investig Salud Univ Boyacá. 2024;11(1):180-191. https://doi.org/10.24267/23897325.1110

Fecha de recibido: 24/12/2023 **Fecha de aceptación:** 13/03/2024

ABSTRACT

Introduction: Histoplasmosis is a fungal infection acquired by inhaling spores, which can progress from a primary form to a chronic cavitary form.

Objetive: To present a case of clinical and radiological manifestations of histoplasmosis, which can be non-specific and easily confused with other pathologies.

Clinical Case: A 56-year-old man presented with symptoms persisting for five months, including a 5-kilogram weight loss, asthenia, exertional dyspnea, and dry cough. He had a 30-pack-year history of smoking. A chest computed tomography scan revealed polymorphic, cavitated, bilateral nodular images. A percutaneous lung biopsy was performed without complications. Histological analysis showed granulomatous disease with fungal structures consistent with histoplasma.

Conclusion: Multiple pulmonary nodules require further investigation through bronchoscopy and percutaneous lung biopsy to evaluate various pathologies. In cases of mycoses, specific staining is essential for targeted treatment.

Keywords: chronic pulmonary histoplasmosis; pulmonary cavitation; percutaneous biopsy.

Histoplasmose pulmonar crónica: apresentação de caso

Resumo

Introdução: A Histoplasmose é uma infecção fúngica adquirida pela inalação de esporos, que pode progredir de uma forma primaria para uma forma crónica cavitaria.

Objetivo: Apresentar um caso sobre a manifestação clínica e as imagens radiológicas da Histoplasmose que podem ser inespecíficas e se confundir com outras patologias.

Caso clínico: Apresenta-se o caso de um homem de 56 anos com sintomas de 5 meses de evolução, perda de peso de 5 quilos, astenia, dispneia ao esforço e tosse seca. História de tabagismo de 30 pacotes/ano. A tomografia computorizada de tórax evidenciava imagens nodulares polimorfas cavitadas bilaterais. Foi realizada uma biópsia percutânea pulmonar, sem complicações. As análises histológicas mostraram uma doença granulomatosa com estruturas fúngicas compatíveis com histoplasma.

Conclusão: Os nódulos pulmonares múltiplos requerem estudos por meio de broncoscopia e biopsia pulmonar percutânea para analisar diversas patologias, e, no caso de micose, suas respectivas colorações para um tratamento especifico.

Palavras-chave: Histoplasmose pulmonar crónica; cavitação pulmonar; biópsia percutânea,

INTRODUCCIÓN

La histoplasmosis tiene una distribución mundial. Es una micosis endémica en el continente americano. El agente causal es *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico que, en el medio ambiente y cultivos a 25 °C, se comporta como un moho; mientras que en los tejidos y en cultivos a 37 °C adopta la forma de una levadura. No hay transmisión entre humanos (1).

La infección se adquiere por la inhalación de estructuras infectantes (microconidias o fragmentos micelares) dispersas en el aire. El habitad natural del *H. capsulatum* es el suelo, especialmente aquellos ácidos, enriquecidos con nitrógeno, fosfatos, hidratos de carbono (como el guano de murciélagos y aves), clima templado, tropical y sitios húmedos (como cuevas, casas abandonadas, minas, túneles, criptas de iglesias y gallineros abandonados) (2).

El inóculo infectante, el estado inmune y la virulencia de la cepa condicionan la aparición de casos aislados o de epidemias. En un contacto inicial, el sistema defensivo del hospedero puede no destruir las levaduras y permanecer latente en los tejidos (bazo, hígado y ganglios linfáticos) y, así, reactivarse y causar enfermedad. Es posible que esta reinfección endógena ocurra años después de la primoinfección.

El mecanismo de defensa del humano es por inmunidad celular, a través linfocitos T CD4 y macrófagos. Las principales citocinas involucradas serían interleucina-12, interferón γ y factor de necrosis tumoral α. En inmunosupresión se produce mayor prevalencia de forma diseminada (3).

El histoplasma es un patógeno intracelular, ubicado en el interior de los macrófagos. En organismos inmunocompetentes, los macrófagos inducen al desarrollo de granulomas y control de la infección (4).

La mayoría de las personas inmunocompetentes infectadas son asintomáticas. En promedio, los síntomas ocurren 10 días después de la exposición, como un síndrome gripal. Puede acompañarse de artralgias, eritema nodoso o multiforme. Se recuperan espontáneamente. La histoplasmosis tiene 3 patrones principales: primaria aguda, cavitaria crónica y diseminada progresiva. Su diagnóstico por imágenes radiológicas tiene diferentes características, según el patrón presentado, y se realiza identificando el microrganismo en tejidos o esputo o con pruebas específicas para detectar el antígeno en suero y orina (5).

PRESENTACIÓN DE CASO

Se presenta el caso de un hombre de 56 años, procedente de un área urbana, quien consultó por un cuadro de 5 meses de disnea de esfuerzo,

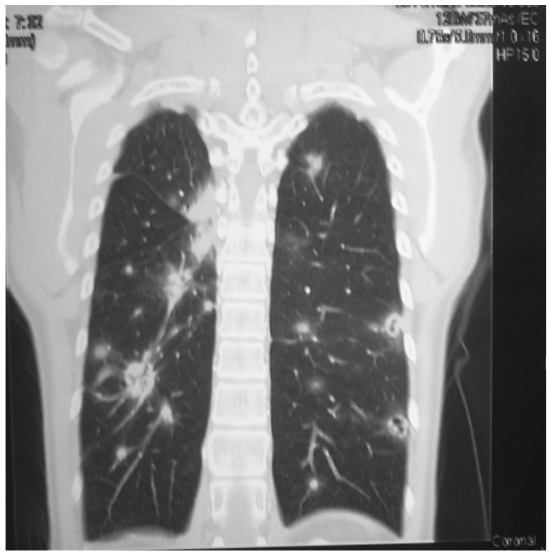
progresiva a medianos esfuerzos, astenia, pérdida de 5 kilos de peso, afebril, tos frecuente, sin sibilancias, sin expectoración y sin dolor torácico.

Tenía antecedente de tabaquismo con un índice de 30 paquetes por año, activo, con hipertensión arterial. Laboraba con hierro forjado y soldadura, aparte de vender carbón coque. Entre sus antecedentes farmacológicos estaba la administración de verapamilo, hidroclorotiazida y enalapril.

En el examen físico presentó buenas condiciones generales: estatura de 167 cm, peso de 55 kg, índice de masa corporal de 19,7, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto y saturación del 98%. La auscultación cardiopulmonar fue normal.

En la radiografía de tórax tomada se visualizaron imágenes nodulares múltiples, bilateral, con diámetros entre 15 y 20 mm. La tomografía computarizada (TC) de tórax contrastada mostró opacidades polimorfas, nodulares cavitadas, bien definidas, de diferentes densidades; algunas en vidrio esmerilado, de predominio bibasales, periféricas y bilaterales (figura 1). Así mismo, adenomegalia para hiliar derecha (figura 2).

Figura 1. Tomografía computarizada que evidencia múltiples nódulos cavitados y áreas con vidrio esmerilado



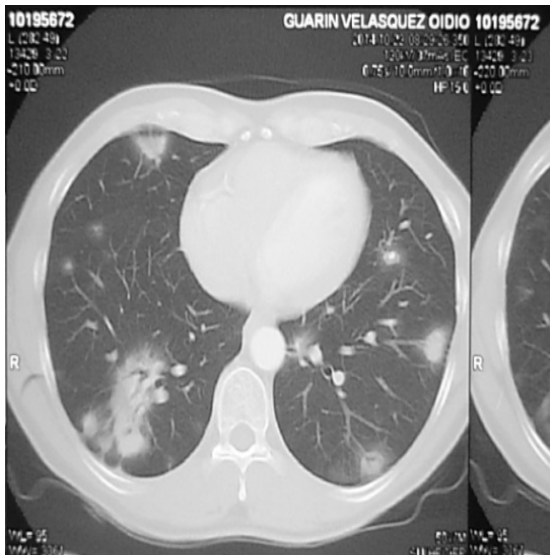
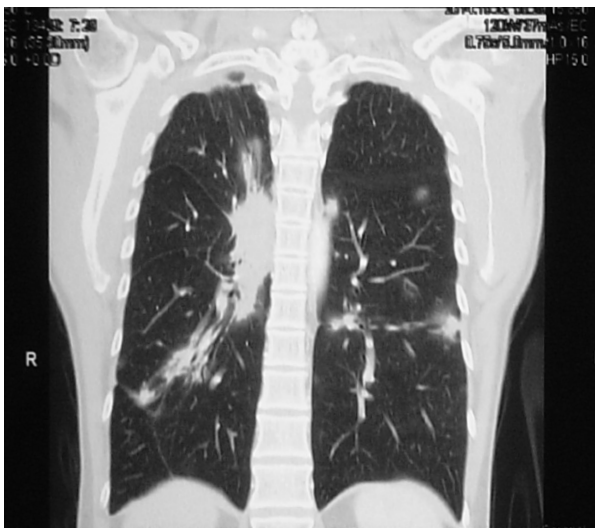


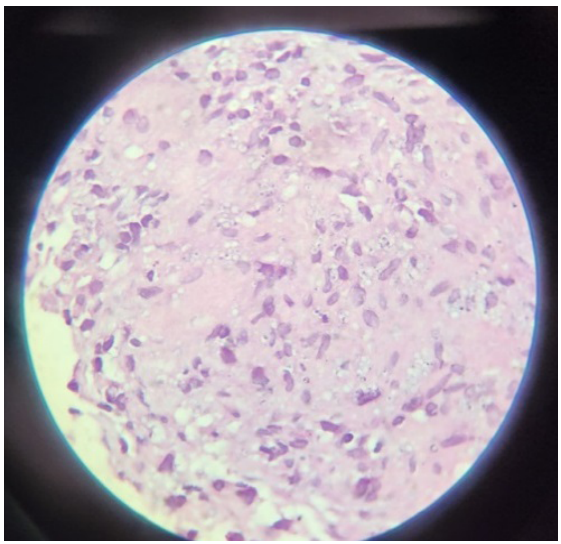
Figura 2. Tomografía computarizada que muestra adenomegalia parahiliar derecha



En la fibrobroncoscopia diagnóstica se encontró edema severo del espolón en la entrada al lóbulo superior derecho, segmento posterior. Se realizó una prueba de biología molecular Gene Xpert MTB/RIF en una muestra de lavado bronquial y fue negativa para *Mycobacterium* complejo tuberculosis. Se ordenaron baciloscopia y cultivo, que fueron negativos para bacilos ácido alcohol resistentes. La citología de lavado y el cepillado bronquial fueron negativos para malignidad. La tinción de hidróxido de potasio (KOH) y cultivo de hongos también fueron negativos.

Una biopsia pulmonar con aguja percutánea bajo TC de tórax y el informe anatomopatológico evidenciaron granulomas epitelioides múltiples con zonas de necrosis, dentro de los cuales existen levaduras pequeñas en los citoplasmas de los histiocitos. Las coloraciones de PAS y Gomori muestran levaduras esféricas pequeñas, que realzan la cápsula compatible con histoplasmosis (figuras 3 y 4).

Figura 3. Biopsia pulmonar del paciente con tinción de hematoxilina-eosina (X1000). Se observan granulomas con gran cantidad de levaduras de histoplasma. En una vista más amplia se definen las áreas granulomatosas (X100)



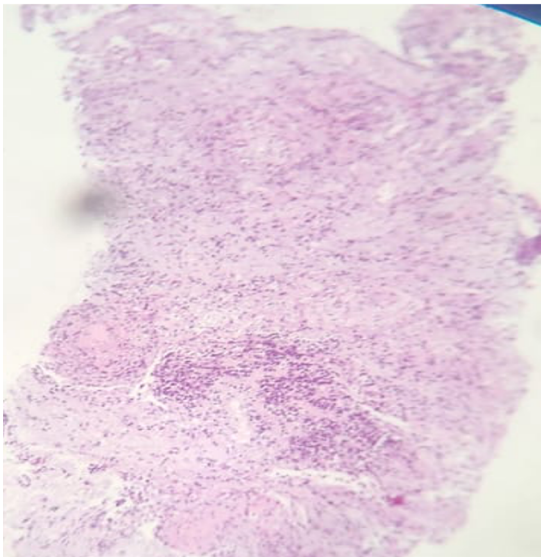
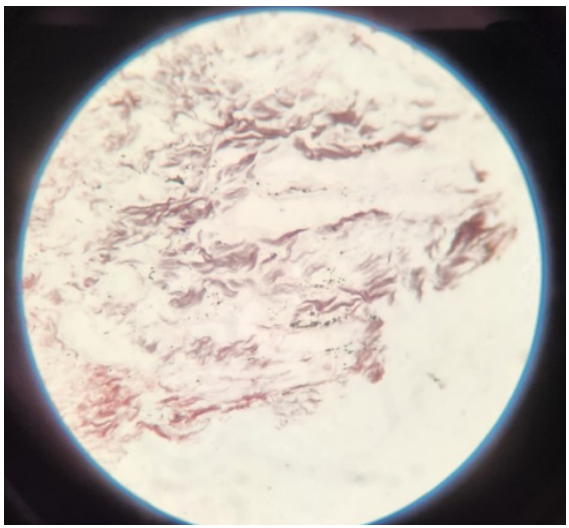


Figura 4. Tinción de Grocott. Se observan pequeñas estructuras ovoides de levaduras de histoplasma (X400)



Fuente: Laboratorio Clínico Patológico López Correa (Pereira, Colombia).

Además, al paciente se le realizó una tomografía de abdomen y pelvis con contraste que fue normal. La tomografia de cuello contrastada presentó discopatía degenerativa C 5-7. Las pruebas de función hepática, renal, cuadro hemático y espirometría fueron normales, y la prueba de VIH fue negativa. Recibió tratamiento con 400 mg/d de itraconazol durante 6 meses, con mejoría clínica y radiológica.

DISCUSIÓN

En Colombia se realizó una encuesta nacional entre 1992 y 2008 para recolectar los casos confirmados de histoplasmosis, y aun cuando en el país no es una enfermedad de notificación obligatoria, se informaron 434 casos: el 96,1 % eran de adultos y el 70,5 % presentaba sida y el 7 % otra inmunosupresión. El 59,2 % de casos fueron reportados en el departamento de Antioquia (6).

La tasa de infección varía entre diferentes fuentes. Según una encuesta del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), se estima que se producen alrededor de 500 000 casos nuevos por año. En un estudio con soldados de la Marina de Estados Unidos, se concluyó que el 20 % tenía examen positivo de histoplasmina en la piel, según lo cual en la población se presentan hasta 3 millones de casos por año (7).

Existen varias ocupaciones más relacionadas con la enfermedad, como agricultura, construcción, demolición,

reparación de techos y jardinería. Nuestro caso no tenía una ocupación relacionada con el factor de riesgo.

La histoplasmosis pulmonar crónica cavitaria se presenta clásicamente en hombres mayores de 50 años, con antecedente de daño pulmonar asociado con tabaquismo. Entre sus síntomas se presentaba tos productiva, disnea, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Sus lesiones con necrosis central y fibrosis periférica tendían a formar cavidades que persisten por meses o años. Nuestro paciente cumplía con las características descritas, esto es, ser hombre de 56 años, fumador, con los síntomas descritos durante un periodo de 5 meses.

La forma diseminada ocurre casi en su totalidad en personas inmunosuprimidas, como sida, linfoma o leucemia. Las formas más severas presentan sepsis con síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada y falla adrenal aguda. Además, se pueden presentar afectaciones en la piel y las mucosas, aparte de elevación de las enzimas hepáticas y pancitopenia.

La presentación clínica depende de la edad, el grado de inmunosupresión y el tamaño del inóculo. Puede confundirse con otras enfermedades y, así, retardar el diagnóstico. Como causas están el uso previo de antibióticos o tener otras enfermedades pulmonares simultáneamente (8). El 90% de los casos son histoplasmosis pulmonares agudas que cursan con síntomas leves y autolimitados, similares a una gripe, por lo que pasan inadvertidas. Alrededor de un 6% tendrán presentaciones reumatológicas como artralgias, artritis o eritema nodoso. Usualmente, se resuelve en una a dos semanas (9).

Cuando la presentación se da con nódulos múltiples, simula lesiones neoplásicas metastásicas, como los dos casos referidos por Azevedo et al. (10); pero otras etiologías son similares, como sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide, síndrome de Churg-Strauss, hamartomas múltiples e infecciones granulomatosas. El tratamiento empírico puede ser ineficiente y peligroso. Nuestro caso presentaba múltiples nódulos y fue confirmado histopatológicamente con tinciones de Gomori y PAS, que detectaron el histoplasma.

Los hallazgos radiológicos varían según la presentación clínica. En histoplasmosis pulmonar aguda y subaguda predominan hallazgos de opacidades difusas que pueden ser focales o bilaterales, y es común encontrar linfadenopatía hilar y mediastinal (11). Los patrones radiológicos son variables, como infiltrados intersticiales uni- o bilaterales, generalmente parahiliares o imágenes únicas o múltiples diseminadas con adenomegalias hiliares o mediastinales, con derrame pleural o sin este. Puede dejar como secuelas lesiones con calcificaciones pulmonares o extrapulmonares. Es posible que la cavidad se presente con pared gruesa, nivel hidroaéreo o engrosamiento pleural adyacente a la cavidad.

En la presentación crónica, es factible encontrar cavitación, fibrosis o engrosamiento pleural, y es más común

el compromiso de los lóbulos superiores. Se pueden encontrar calcificaciones y se debe descartar tuberculosis pulmonar como diagnóstico diferencial (12).

El diagnóstico se lleva a cabo por observación directa o aislamiento del patógeno (cultivo, histopatología y citopatología) o por detección del antígeno, anticuerpos y ácidos nucleicos (13). El aislamiento de especímenes es la prueba reina y son considerados diagnósticos definitivos. La histopatología inicial presenta una reacción inflamatoria con numerosos polimorfonucleares, macrófagos; posteriormente, se observan los granulomas con caseificación o sin esta, al igual que compuestos de células gigantes multinucleadas, con zonas de necrosis. Se recomiendan las tinciones de PAS y Grocott, aunque en la tinción de hematoxilina eosina también se observan las estructuras fúngicas (14).

Debido a que *H. capsulatum* es un hongo intracelular, es difícil su hallazgo en exámenes directos en fresco; sin embargo, el uso de blanco de calco-flúor y la identificación del hongo dentro de las células mediante el microscopio de fluorescencia resultan muy útiles en el diagnóstico.

El cultivo se considera el método diagnóstico definitivo de la histoplasmosis, pero tarda de 4 a 6 semanas en crecer. El cultivo es más útil cuando la presentación es diseminada, tomado de la medula ósea o la sangre, porque cuenta con un positividad de alrededor del 74%, y en la presentación pulmonar crónica, con un 67% de positividad, tomado de esputo o especímenes de broncoscopia.

Los antígenos del hongo se detectan en orina, suero u otros fluidos corporales, pero se prefiere la orina, por tener mayor sensibilidad. En orina también se ha demostrado que la forma diseminada progresiva posee una sensibilidad de hasta el 90% en pacientes inmunocomprometidos, pero es baja en pacientes en la forma crónica severa, 75%, y está en un 10% en la forma leve (15).

Los anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo son detectables 6 semanas posinfección y podrían ser negativos en pacientes inmunosuprimidos, lo que podría retrasar el tratamiento.

Los títulos en fijación de complemento ≥1:32 son indicativos de histoplasmosis activa, con una sensibilidad entre el 73% y el 95%. La inmunodifusión identifica las bandas de precipitinas con una sensibilidad del 55% (16).

En un estudio publicado en 2013 por Arango-Bustamante et al. (17) se tomaron los registros de 391 pacientes colombianos con histoplasmosis. Allí se observaron el valor diagnóstico del cultivo y de las pruebas serológicas (fijación de complemento e inmunodifusión). De ellos, 184 estaban infectados con VIH (47,1%). En la población VIH negativa, se obtuvieron cultivos positivos del 35,7% y pruebas serológicas reactivas en un 95,2%. En comparación con la población VIH positiva, la positividad del cultivo fue mayor (75%) y la reactividad en prueba serológica fue del 92,4% (17).

En patología se han logrado observar levaduras de entre 2 y 4 mm, intracelular, en muestras de tejido con

coloración de plata metenamina. Se puede encontrar inflamación granulomatosa con caseificación. En el presente caso, los estudios complementarios de diseminación fueron una tomografía de cuello y una tomografía de abdomen, que fueron negativas.

Según guías de manejo de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, el manejo varía según la presentación clínica. En casos leves no se recomienda el manejo contra *H. capsulatum*, porque la mayoría se autorresuelven. Solo en caso de persistir más de un mes, se manejaría con 200 mg de itraconazol, 3 veces por día durante 3 días, y después con 200 mg una o dos veces al día, durante 6 a 12 semanas.

En caso de presentación aguda grave, el manejo sería con anfotericina B, 3-5 mg/kg por día, intravenoso, durante 1 a 2 semanas; seguido de 200 mg de itraconazol por 12 semanas. No debe asumirse que la enfermedad severa afecta solo a personas con inmunocompromiso (18).

En histoplasmosis pulmonar crónica, se recomienda utilizar 200 mg de itraconazol, 3 veces por día durante 3 días, y después 200 mg, una o dos veces al día, durante un año. Algunos autores recomiendan 18-24 meses, para evitar recaídas (19). La anfotericina B liposomal es el agente preferido para la enfermedad severa o diseminada (20).

El pronóstico de la forma primaria aguda casi siempre es autolimitado; muy rara vez provoca la muerte por una infección masiva. La cavitaria crónica puede producir insuficiencia respiratoria. La diseminada no tratada se asocia con una tasa de mortalidad mayor al 90 %. El riesgo de histoplasmosis es más elevado en pacientes con infección de VIH, especialmente con CD4 menor de 200 células μL (21).

CONCLUSIÓN

La histoplasmosis es una infección micótica con presentación clínica variable y radiografía de nódulos múltiples que pueden cavitarse simulando otras patologías. En el diagnóstico, la broncoscopia puede no ser definitiva y requerir un estudio histopatológico y sus respectivas tinciones para micosis. La punción percutánea es segura y concluyente.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los autores declaran que este trabajo no contiene ninguna información personal que pueda conducir a la identificación del paciente. Esta es una investigación sin riesgo, revisión de datos de manera retrospectiva. Además, se obtuvo el consentimiento informado del paciente, el cual reposa en poder de los autores.

FINANCIAMIENTO

Es artículo fue financiado con recursos de los autores.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. Histoplasma capsulatum: mechanisms for pathogenesis. Curr Top Microbiol Immunol. 2019;422:157-91. https://doi.org/10.1007/82_2018_114

2. Kennedy CC, Limper AH. Redefining the clinical spectrum of chronic pulmonary histoplasmosis: a retrospective case series of 46 patients. Medicine (Baltimore). 2007 Jul;86(4):252-58. https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318144b1d9

3. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am. 2021 Jun;35(2):471-91. https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.011

4. Horwath MC, Fecher RA, Deepe GS Jr. Histoplasma capsulatum, lung infection and immunity. Future Microbiol. 2015;10(6):967-75. https://doi.org/10.2217/fmb.15.25

5. Toscanini MA, Nusblat AD, Cuestas ML. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. Appl Microbiol Biotechnol. 2021;105(5):1837-59. https://doi.org/10.1007/s00253-021-11170-9

6. Arango M, Castañeda E, Agudelo CI, De Bedout C, Agudelo CA, Tobón A, Linares M, Valencia Y, Restrepo A; Colombian Histoplasmosis Study Group. Histoplasmosis: results of the Colombian national survey, 1992-2008. Biomédica. 2011 Jul-Sep;31(3):344-56. https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i3.348

7. Wheat LJ, Azar MM, Bahr NC, Spec A, Relich RF, Hage C. Histoplasmosis. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar;30(1):207-27. https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.009

8. Miller AC, Arakkal AT, Koeneman SH, Cavanaugh JE, Thompson GR, Baddley JW, Polgreen PM. Frequency and duration of, and risk factors for, diagnostic delays associated with histoplasmosis. J Fungi. 2022;8(5):438. https://doi.org/10.3390/jof8050438

9. Staffolani S, Buonfrate D, Angheben A Gobbi F, Giorli G, Guerriero M, Bisoffi Z, Barchiesi F. Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature. BMC Infect Dis. 2018 Dec 18;18(1):673. https://doi.org/10.1186/s12879-018-3476-z

10. Azevedo A, Simao N, Azevedo R, Barbosa F. Pulmonary histoplasmosis simulating metastasis: two cases report and review of the literature. J Bras Patol Med Lab. 2015;51(2). https://doi.org/10.5935/1676-2444.20150022

11. Rubin SA, Winer-Muram HT. Thoracic histoplasmosis. J Thorac Imaging. 1992 Sep;7(4):39-50. https://doi.org/10.1097/00005382-199209000-00007

12. Sousa C, Marchiori E, Youssef A, Mohammed T-L, Patel P, Irion K, Pasini R, Mançano A, Souza A, Pasqualotto AC, et al. Chest imaging in systemic endemic mycoses. J Fungi. 2022;8(11):1132. https://doi.org/10.3390/jof8111132

13. Baker J, Kosmidis C, Rozaliyani A, Wahyuningsih R, Denning DW. Chronic pulmonary histoplasmosis-a scoping literature review. Open Forum Infect Dis. 2020 Apr 6;7(5):ofaa119. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa119

14. Barros N, Wheat J, Hage C. Pulmonary Histoplasmosis: a clinical update. J Fungi. 2023;9(2):236. https://doi.org/10.3390/jof9020236

15. Tobón A. Protocolo de estudio y manejo de histoplasmosis. Infectio. 2012;16(supl 3):126-8. https://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70039-5

16. Ordóñez Blanco IT, Garzón Herazo JR, Lasso Apráes JI, Cruz Ramírez V. Histoplasmosis pulmonar crónica en un adulto inmunocompetente. Rev Colomb Neumol. 2017;29(2):67-73. https://doi.org/10.30789/rcneumologia.v29.n2.2017.269

17. Arango-Bustamante K, Restrepo A, Cano LE, de Bedout C, Tobón AM, González A. Diagnostic value of culture and serological tests in the diagnosis of histoplasmosis in HIV and non-HIV Colombian patients. Am J Trop Med Hyg. 2013 Nov;89(5):937-42. https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0117

18. Albandak M, Azar J, Ayyad M, et al. Chronic cavitary pulmonary histoplasmosis in an immunocompetent patient. Cureus. 2023;15(4):e37095. https://doi.org/10.7759/cureus.37095

19. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):807-25. https://doi.org/10.1086/521259

20. Azar MM, Loyd JL, Relich RF, Wheat LJ, Hage CA. Current concepts in the epidemiology, diagnosis, and management of histoplasmosis syndromes. Semin Respir Crit Care Med. 2020;41(1):13-30. https://doi.org/10.1055/s-0039-1698429

21. Tobón AM, Gómez BL. Pulmonary histoplasmosis. Mycopathologia. 2021;186(5):697-705. https://doi.org/10.1007/s11046-021-00588-4

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional