



ARTÍCULO ORIGINAL

## Cambios histopatológicos de la mucosa traqueal en pacientes con intubación endotraqueal

Histopathological changes of the tracheal mucosa in patients with endotracheal intubation

Yaíma de la Caridad Álvarez Marín<sup>1</sup>, Zaily Fuentes Díaz<sup>2</sup>, Llanetsy Llanes Mesa<sup>1</sup>, Orlando Rodríguez Salazar<sup>3</sup>, Solange María Cuenca Álvarez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Oncológico Provincial Docente "María Curie". Camagüey, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba.

**Recibido:** 10 de mayo de 2021

**Aceptado:** 14 de agosto de 2021

**Publicado:** 23 de septiembre de 2021

**Citar como:** Álvarez Marín YC, Fuentes Díaz Z, Llanes Mesa LI, Rodríguez Salazar O, Cuenca Álvarez SM. Cambios histopatológicos de la mucosa traqueal en pacientes con intubación endotraqueal. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(5): e5112. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5112>

### RESUMEN

**Introducción:** el daño causado por la exposición al tubo endotraqueal se asocia a una respuesta inflamatoria aguda en los tejidos, en la que participan mecanismos de respuesta inmune innata.

**Objetivo:** caracterizar los cambios histopatológicos de la mucosa traqueal en pacientes con intubación endotraqueal.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes fallecidos atendidos en el Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech", en el período mayo de 2018 - enero de 2020 que requirieron intubación endotraqueal. El epitelio traqueal se estudió mediante la necropsia, se realizó examen macroscópico y microscópico de la tráquea.

**Resultados:** La congestión constituyó el principal cambio histopatológico del epitelio de la mucosa traqueal (100 %) y la inflamación aguda el de la lámina propia (100 %). Se encontró predominio de pacientes entre 60 y 79 años (44,4 %), con mayor presencia de congestión y ulceración (44,5 % y 46,1 % respectivamente). Se encontró predominio de paciente del sexo masculino (55,6 %), con mayor presencia de congestión y ulceración (55,6 % y 61,5 % respectivamente). Se encontró una relación estadística significativa entre cambios histopatológicos y tiempo de intubación ( $p < 0,01$ ) y entre cambios de la lámina propia y tiempo de intubación ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** en los pacientes intubados, principalmente del sexo masculino y pasada la sexta década de vida, fue frecuente la presencia de congestión del epitelio de la mucosa y de inflamación aguda de la lámina propia. Los cambios histopatológicos y los cambios de la lámina propia se encontraron relacionados al tiempo de intubación.

**Palabras clave:** Intubación Endotraqueal; Mucosa; Histología; Inflamación.

## ABSTRACT

**Introduction:** damage caused by exposure to the endotracheal tube is associated with an acute inflammatory response in tissues, involving innate immune response mechanisms.

**Objective:** to characterize the histopathological changes of the tracheal mucosa in patients with endotracheal intubation.

**Methods:** an observational, descriptive and cross-sectional study was conducted in deceased patients attended at Manuel Ascunce Domenech University Hospital in the period May 2018 - January 2020 who required endotracheal intubation. The tracheal epithelium was studied by necropsy, macroscopic and microscopic examination of the trachea was performed.

**Results:** congestion was the main histopathological change of the tracheal mucosal epithelium (100 %) and acute inflammation that of the lamina propria (100 %). There was a predominance of patients between 60 and 79 years old (44,4 %), with greater presence of congestion and ulceration (44,5 % and 46,1 % respectively). There was a predominance of male patients (55,6 %), with greater presence of congestion and ulceration (55,6 % and 61,5 % respectively). A significant statistical relationship was found between histopathological changes and intubation time ( $p < 0,01$ ) and between lamina propria changes and intubation time ( $p < 0,01$ ).

**Conclusions:** in intubated patients, mainly male and past the sixth decade of life, the presence of congestion of the mucosal epithelium and acute inflammation of the lamina propria was frequent. Histopathological changes and changes in the lamina propria were found to be related to intubation time.

**Keywords:** Intubation, Intratracheal; Mucosal; Histology; Inflammation.

## INTRODUCCIÓN

El daño causado por la exposición al tubo endotraqueal se asocia a una respuesta inflamatoria aguda en los tejidos, en la que participan mecanismos de respuesta inmune innata con la producción de interferón  $\alpha/\beta$ , la activación del sistema de complementos, los neutrófilos, mastocitos y las células asesinas naturales.<sup>(1)</sup>

Puyo y col.,<sup>(2)</sup> identificaron que la intubación endotraqueal a corto plazo en pacientes sanos resultó en inflamación traqueal significativa, con participación del sistema inmunológico innato. El estudio documentó cambios en las características de las estructuras, con estenosis subglótica y otras lesiones endotraqueales secundarias a la intubación endotraqueal.

Siciliani y col.,<sup>(3)</sup> estudiaron modelos animales de experimentación, donde al examinar los cambios histopatológicos en la tráquea expuesta a intubación orotraqueal, se encontraron daños consistentes con enfermedad aguda, supurativa y traqueítis ulcerosa. Además, se encontró pérdida extensa de cilios en las células epiteliales en la mayor parte de las secciones, con áreas multifocales de aplanamiento epitelial y ulceración en la tráquea. Por su parte, Sinha y col.,<sup>(4)</sup> en su investigación *Mucosal injury following short-term tracheal intubation: A novel animal model and composite tracheal injury score* identificaron que, en tráqueas previa intubación no existieron las lesiones antes citadas de daño al epitelio traqueal, con un bajo número de células inflamatorias dentro del epitelio, la lámina propia y la submucosa.

Puyo y col.,<sup>(5)</sup> identificaron las características histológicas de daño tisular seguido a la exposición al tubo endotraqueal, detectaron migración, extravasación y acumulación de neutrófilos en los tejidos traqueales. Durante la intubación traqueal, incluso cuando los marcadores sugieren un daño traqueal mínimo, se constata elevación de las células polimorfonucleares, junto con el aumento de la interleucina 6, asociado a respuesta inflamatoria a la inserción del tubo endotraqueal.

Sudhoff y col.,<sup>(6)</sup> investigaron un número limitado de preparaciones in vitro en un modelo artificial; el estudio proporcionó evidencia de ruptura por resistencia traqueal. El modelo confirmó las observaciones de series de casos en pacientes con roturas traqueales paz intubación y, por lo tanto, enfatizó la importancia de seleccionar el tamaño correcto del tubo de acuerdo con la altura del paciente, para evitar roturas traqueales después de la intubación.

En la actualidad, el manejo de la vía aérea, constituye un procedimiento habitual tanto en Unidades de Cuidados Intensivos y servicios de Anestesiología y Reanimación como, para otras especialidades. La intubación endotraqueal juega un papel indispensable para mantener las funciones vitales en situaciones de urgencia y procedimientos quirúrgicos. Dada la importancia de este proceder, y la existencia de evidencia de cambios histológicos causados como respuesta a la intubación, se desarrolló la presente investigación con el objetivo de caracterizar los cambios histopatológicos de la mucosa traqueal en pacientes con intubación endotraqueal.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes fallecidos atendidos en el Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech", en el período mayo de 2018 - enero de 2020 que requirieron intubación endotraqueal.

Se constituyó el universo con 39 pacientes fallecidos, la muestra quedó conformada por 18 pacientes seleccionados mediante muestreo aleatorio simple. Se incluyeron en el estudio los fallecidos mayores de 19 años con abordaje de la vía aérea ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech y cuya familia dio consentimiento para realizar la necropsia. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de COVID-19, antecedentes patológicos personales de tumores de tráquea u otra enfermedad del órgano, así como piezas dañadas durante la extracción o procesamiento.

Para la obtención de la información se emplearon los informes de necropsias y la guía de observación que se utilizó para obtener las variables histológicas, recogida toda la información en una planilla de recolección de datos confeccionada al efecto.

Durante la necropsia se realizó examen macroscópico de la tráquea. La muestra se tomó de la región de la pared de la tráquea en contacto con el balón del tubo endotraqueal, se fijó en formol al 10 % durante 24 horas, y se aplicó la técnica de inclusión en parafina según los pasos convencionales. A cada muestra se le aplicó la coloración de hematoxilina/eosina (H/E) y la tricrómica de Masson para observar la lámina propia de la mucosa. Una vez procesadas las muestras, las láminas obtenidas pasaron por control de calidad, se tomaron para el estudio aquellas con la calidad requerida. Las láminas histológicas se observaron en un microscopio de campo brillante, marca Olympus BH-2 con una ampliación máxima de 400X.

Los datos obtenidos fueron almacenados en una base de datos y procesados en el paquete estadístico SPSS IBM 25.0. Para el análisis de los datos se aplicó estadística descriptiva, mediante el cálculo de la frecuencia absoluta y relativa porcentual. Se utilizó la prueba  $X^2$  para identificar asociaciones estadísticas significativas, con una confiabilidad del 95 %.

La investigación contó con la aprobación del Comité de Ética y Consejo Científico del Hospital Universitario Manuel Asunce Domenech. Se le pidió el consentimiento informado a cada familiar, se garantizó la confidencialidad de la información obtenida. La información obtenida se empleó con fines investigativos.

## RESULTADOS

Al analizar los cambios histopatológicos del epitelio de la mucosa traqueal, en el 100 % se observó presencia de congestión. El estudio de la lámina propia evidenció inflamación aguda el 100 % de los pacientes. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Distribución según cambios histopatológicos de la mucosa traqueal de pacientes fallecidos atendidos en el Hospital Universitario "Manuel Asunce Domenech" en el período mayo de 2018 - enero de 2020.

Cambios histopatológicos	No.	%
Cambios histopatológicos del epitelio		
Congestión	18	100
Ulceración	13	72,2
Metaplasia	4	22,2
Cambios histopatológicos de la lámina propia		
Inflamación aguda	18	100
Inflamación crónica	6	33,3

**Fuente:** historia clínica

Se encontró predominio de pacientes entre 60 y 79 años (44,4 %), seguidos de los pacientes entre 40 y 59 (33,3 %). La presencia de congestión y de ulceración fue más común en el grupo etario de 60 a 79 años (44,5 % y 46,1 % respectivamente), mientras que la metaplasia se presentó en mayor cuantía en pacientes entre 40 y 59 años (50 %). (Tabla 2)

**Tabla 2.** Distribución de pacientes según edad y cambios histopatológicos del epitelio de la mucosa traqueal.

Edad (en años)	Congestión (n=18)		Ulceración (n=13)		Metaplasia (n=4)	
	No.	%	No.	%	No.	%
≤ 39	2	11,1	1	7,7	1	25
40 - 59	6	33,3	4	30,8	2	50
60 - 79	8	44,5	6	46,1	1	25
≥ 80	2	11,1	2	15,4	0	0

Fuente: historia clínica

Se encontró predominio de paciente del sexo masculino (55,6 %); la congestión y la ulceración se encontró en mayor medida en el sexo masculino (55,6 % y 61,5 % respectivamente).

**Tabla 3.** Distribución de pacientes según sexo y cambios histopatológicos del epitelio de la mucosa traqueal.

Cambios histopatológicos	Femenino		Masculino	
	No.	%	No.	%
Congestión	8	44,4	10	55,6
Ulceración	5	38,5	8	61,5
Metaplasia	2	50	2	50

Se observó una instauración progresiva de las lesiones, apareció la congestión en los primeros días, la ulceración al tercer día y la metaplasia a partir del séptimo día, con una relación estadística significativa entre cambios histopatológicos y tiempo de intubación ( $p < 0,01$ ). (Tabla 4)

**Tabla 4.** Distribución de pacientes según tiempo de intubación y cambios histopatológicos del epitelio de la mucosa traqueal.

Tiempo de intubación (días)	Cambios del epitelio					
	Congestión (n=18)		Ulceración (n=13)		Metaplasia (n=4)	
	No.	%	No.	%	No.	%
0 - 2	3	16,7	0	0	0	0
3 - 4	3	16,7	2	15,4	0	0
5 - 6	4	22,2	3	23,1	0	0
≥ 7	8	44,4	8	61,5	4	100

Se observó la presencia de inflamación aguda desde los primeros días, que pasó a ser crónica con el paso de los días, con una relación estadística significativa entre cambios histopatológicos de la lámina propia y tiempo de intubación ( $p < 0,01$ ). (Tabla 5)

**Tabla 5.** Distribución de pacientes según tiempo de intubación y cambios histopatológicos de la lámina propia.

Tiempo de intubación (días)	Inflamación aguda (n=18)		Inflamación crónica (n=6)	
	No.	%	No.	%
0 - 2	3	16,7	0	0
3 - 4	3	16,7	1	16,7
5 - 6	4	22,2	0	0
≥ 7	8	44,4	5	83,3

## DISCUSIÓN

Chicas Moran y col.,<sup>(7)</sup> refieren que los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de presentar lesiones, pues con frecuencia muestran deshidratación, fragilidad de las estructuras ósea y atrofia de la mucosa con tolerancia limitada de los tejidos a traumatismos. Se considera que la edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de aparición de lesiones en el epitelio, relacionado con el desgaste fisiológico consecuente del envejecimiento.

Bosque Cebolla y col.,<sup>(8)</sup> describieron un predominio del sexo femenino en los pacientes que presentan lesiones laringotraqueales y síntomas pos intubación, lo cual difiere de los resultados de la presente investigación. Se ha planteado que el sexo femenino posee un menor tamaño del eje laringotraqueal y una mucosa de la vía aérea más delgada, por tanto, menos resistente que la del hombre a la aparición de lesiones, se recomiendan tamaños de tubos menores especialmente en las mujeres.

García Puentes y col.,<sup>(9)</sup> publicaron secuelas laringotraqueales pos intubación endotraqueal prolongada; el daño a la mucosa aparece casi desde el comienzo mismo de la intubación. De igual forma, el estudio reportó que a medida que el tiempo de intubación es mayor, las lesiones iniciales se hacen más amplias y profundas, y en un corto período de tiempo se convierte en verdaderas úlceras necróticas. Similares resultados fueron identificados en la presente investigación.

Sandoval Fonnegra y col.,<sup>(10)</sup> estudiaron pacientes intubados en un periodo entre cinco y veintitrés días, donde en la mayoría se evidenció lesiones severas que se instauran entre el primero y el séptimo día de intubación.

Alfaro Rubio y col.,<sup>(11)</sup> identificó una relación significativa entre la presencia de metaplasia y el tiempo de intubación. Planteó que las lesiones histopatológicas, como la metaplasia del epitelio traqueal, están directamente relacionadas con un mayor tiempo de intubación; esto concuerda con lo encontrado en el presente estudio. Aunque, se entiende el fenómeno como un proceso adaptativo del organismo a la agresión que supone al tubo endotraqueal como cuerpo extraño en la vía aérea.

Barbosa y col.,<sup>(12)</sup> en su investigación identificaron que la mayoría de las alteraciones encontradas en la lámina propia fue un infiltrado polimorfonuclear difuso con presencia variable de hemorragias, entre las 24 y 280 horas aproximadamente. Aquellos que permanecieron por más de 280 horas presentan linfocitos característicos del proceso inflamatorio crónico.

Gallegos Arzola y col.,<sup>(13)</sup> en su estudio acerca del efecto del tiempo de intubación en la respuesta celular inflamatoria en pacientes intubados, encontraron que la inflamación de la mucosa traqueal después de la intubación depende del tiempo de la misma. Su Z. y col.,<sup>(14)</sup> en el examen histológico demostraron infiltración submucosa, hiperplasia del tejido de granulación y colapso del cartílago traqueal.

La literatura sugiere que la severidad de los cambios morfológicos se encuentran relacionados con el tiempo de intubación endotraqueal e indica que la intubación prolongada se relaciona con la aparición de varias lesiones en el epitelio de la mucosa traqueal, debido al tiempo de isquemia al que es sometida la mucosa traqueal por el efecto compresivo que ejerce el balón del tubo endotraqueal sobre la pared del órgano.<sup>(15,16)</sup>

## CONCLUSIONES

En los pacientes intubados, principalmente del sexo masculino y pasada la sexta década de vida, fue frecuente la presencia de congestión del epitelio de la mucosa y de inflamación aguda de la lámina propia. Los cambios histopatológicos y los cambios de la lámina propia se encontraron relacionados al tiempo de intubación.

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de Autoría

**YCAM y ZFD:** Conceptualización, investigación, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción borrador original, redacción revisión y edición.

**LLLLM y ORS:** Conceptualización, investigación, visualización, redacción borrador original, redacción-revisión y edición.

**SMCA:** Conceptualización, investigación, redacción- borrador original.

### Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente.

### Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: [www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5112](http://www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5112)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milán López S. Evaluación de las complicaciones traqueales en pacientes intubados con sistema de aspiración continua de secreciones. [Tesis para optar por el título de Doctorado en Medicina] Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona [Internet]. 2016 [citado 15/04/2021] Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl\\_10803\\_400068/sml1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_400068/sml1de1.pdf)
2. Puyo CA, Peruzzi D, Earhart A, Roller E, Karanicolas M, Kollef HN, et al. Endotracheal tube-induced sore throat pain and inflammation is coupled to the release of mitochondrial DNA. *Molecular Pain* [Internet]. 2017 [citado 12/8/2021]; 13: 1–10. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5598795/pdf/10.1177\\_1744806917731696.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5598795/pdf/10.1177_1744806917731696.pdf)

3. Siciliani. A, Rendina. E, Ibrahim. M. State of the art in tracheal surgery: a brief literature review. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2018 [citado 15/04/2021];13: 34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6134582/>
4. Sinha R, Correia R, Gardner D, Grau-Roma LL, de Brot S, Hardman J, et al. Mucosal injury following short-term tracheal intubation: A novel animal model and composite tracheal injury score. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* [ Internet]. 2018 [citado 15/04/2021]; 3(4): 257–262. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119797/pdf/LIO2-3-257.pdf>
5. Puyo CA, Earhart A, Staten N, Prince OA, Haug C, Kollef M, et al. Endotracheal intubation results in acute tracheal damage induced by mtDNA/TLR9/NF- $\kappa$ B activity. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2019 [citado 15/04/2021]; 105: 577–587. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7379990/pdf/JLB-105-577.pdf>
6. Sudhoff TH, Seidl RO, Estel B, Cordes A. Association of Oversized Tracheal Tubes and Cuff Overinsufflation With Postintubation Tracheal Ruptures. *Clin Exp Otorhinolaryngol* [Internet]. 2015 [citado 15/04/2021]; 8(4): 409–415. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661260/pdf/ceo-8-409.pdf>
7. Chicas Moran LC, González Mira AG, Ortiz Herrera HF. Evaluación clínica de la administración de betametasona intratraqueal para la prevención de complicaciones laringotraqueales postintubación orotraqueal en pacientes asa I y II que serán intervenidos en cirugías electivas bajo anestesia general, en el hospital de la unión, durante el mes de noviembre de 2017. [tesis para optar al grado de Licenciatura en Anestesiología e Inhaloterapia] El Salvador: Universidad de El Salvador [Internet]. 2017 [citado 15/04/2021]; 78p. Disponible en: <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/16842/1/TESIS%20ANESTESIA.pdf>
8. Bosque Cebolla MD. Lesiones laríngeas postintubación laringotraqueal. Factores de riesgo asociados. [tesis] Barcelona: Universidad de Barcelona [Internet]. 2015 [citado 15/04/2021]: 67. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=81464>
9. García Puentes F, Rodríguez González R. Secuelas laringotraqueales post intubación endotraqueal prolongada. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 1998[citado 8/10/2020]; 2(2): 49-57. Disponible en: <http://www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/49/95>
10. Sandoval Fonnegra E. Valoración de la intubación oro y naso traqueal prolongada en adultos. *Rev Colombiana Anestesiol* [ Internet]. 1988 [citado 8/10/2020]; 16(1): 9-34. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=84359&indexSearch=ID>
11. Alfaro Rubio A. Estudio estructural de la mucosa respiratoria post intubación orotraqueal tesis doctoral. Valencia: Universidad de Valencia [Internet]. 2012 [citado 8/10/2020]: 72. Disponible en: <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/24604/Tesis%20Alberto%20Alfaro%20Rubio.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
12. Barbosa PMK, Santos BMO. Alterações morfológicas em traqueais de pacientes intubados con cânulas endotraqueias de alto volumen residual e baixa pressao. *Nursing*[Internet]. 2004 [citado 9/7/2020]; 7(71):42-48. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-16439>



13. Gallegos Arzola R, Hiram Rojas Saiz W, Rocha Méndez G, Carrero Soto H, Rendón Macías ME. Efecto del tiempo de intubación en la respuesta celular inflamatoria en pacientes intubados. *Acta Med* [Internet]. 2013 [citado 8/10/2020]; 11(2): 32-35. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=43049>
14. Su Z, Li S, Zhou, Z. A canine model of tracheal stenosis induced by cuffed endotracheal intubation. *Sci Rep* [ Internet]. 2017 [citado 8/10/2020]; 7: 45357 disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28349955/>
15. Komasawa N, Komatsu M, Yamasaki H, Minami T. Lip, tooth, and pharyngeal injuries during tracheal intubation at a teaching hospital. *Br J Anaesth* [ Internet]. 2017 [citado 8/10/2020]; 119(1): 171. Disponible en: [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)33754-6/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)33754-6/fulltext)
16. El-Boghdadly K, Bailey CR, Wiles MD. Postoperative sore throat: a systematic review. *Anaesthesia* [ Internet]. 2016 [citado 8/10/2020]; 71(6):706-17. Disponible en: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.13438>