

Aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19: reporte de caso

Pulmonary aspergillosis associated with COVID-19: case report

Patricia Medina-Ahumada¹, Diana Borré-Naranjo², Analida Martínez-Durán³, Sandra Herrera-Lomonaco⁴, William Castro-Mendoza⁵, Iván Baños-Álvarez⁶

Resumen

La aspergilosis pulmonar clásicamente se ha considerado como una enfermedad de paciente inmunocomprometido (neoplasias hematológicas, neutropenia severa, trasplante de órgano sólido, virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA) o que afecta a pacientes inmunocompetentes, pero críticamente enfermos. Sin embargo, durante la pandemia por COVID-19 el comportamiento de las infecciones fúngicas ha cambiado, siendo observada con mayor frecuencia en la actualidad. Se presenta el caso de un paciente masculino de 20 años, procedente de la Isla de San Andrés, al norte de Colombia, sin patología previa conocida, ingresa al servicio de urgencias cursando con cuadro de tres días de fiebre y tos seca. A su ingreso el paciente está consciente, con fluctuación de la atención, taquicardia y febril. Examen pulmonar y abdominal sin alteraciones. Paraclínicos con leucocitosis, neutrofilia, prueba rápida para COVID-19 negativa y NS1 para dengue negativa. La radiografía de tórax en proyección lateral evidencia infiltrados intersticiales y en tomografía, lesiones nodulares de bordes mal definidos algunos espiculados, con infiltrado intersticial vecino (depósitos tumoral o infeccioso). Resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 positivo: por hallazgos radiológicos se realiza biopsia pulmonar por toracoscopia, cuyo estudio histológico revela nódulos múltiples y estructuras fúngicas en su interior compatible con aspergillus. Se inicia terapia de primera línea con voriconazol y egreso asintomático al completar tratamiento.

Se concluye que las infecciones fúngicas representan un reto diagnóstico, su retraso, por falta de sospecha en el paciente inmunocompetente impacta en la morbimortalidad. El aumento de las infecciones fúngicas durante la pandemia, obliga a considerar la aspergilosis como diagnóstico diferencial en paciente con COVID-19, con fiebre persistente y hallazgos radiológicos atípicos.

Palabras clave: coinfección, aspergillus, COVID-19, reporte caso, aspergilosis pulmonar

¹ Jefe medicina interna, Hospital Naval de Cartagena.

² Internista-Intensivista, Hospital Naval de Cartagena, integrante GRICIO.

³ Residente de Neurología Universidad del Sinú seccional Cartagena.

⁴ Jefe servicio de Patología Hospital Naval de Cartagena. Docente Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena.

⁵ Jefe Cirugía General, Hospital Naval de Cartagena.

⁶ Neumólogo, Hospital Naval de Cartagena.

Autor de correspondencia

Analida Martínez Durán

Correo electrónico:

yovanacountry@gmail.com

Abstract

Pulmonary Aspergillosis has classically been considered a disease of immunocompromised patients (hematological neoplasms, severe neutropenia, solid organ transplantation, human immunodeficiency virus / acquired immunodeficiency syndrome HIV / AIDS) or immunocompetent but critically ill patients. However, during the COVID-19 pandemic the behavior of fungal infections has changed, being observed more frequently today.

A case of 20-year-old male patient, from San Andrés islands, north of Colombia; with no known prior pathology. He was admitted to the emergency department with a 3-day fever and dry cough. On admission, the patient is conscious with fluctuating attention, tachycardia and fever. Pulmonary and abdominal examination without alterations. Paraclinical studies with leukocytosis, neutrophilia, rapid test for COVID-19 negative and NS1 for dengue negative. The chest X-ray in lateral projection shows interstitial infiltrates and in tomography as nodular lesions with poorly defined edges, some spiculated, with neighboring interstitial infiltrate (tumor or infectious deposits). A positive SARS-CoV-2 RT-PCR result, due to radiological with findings, a lung biopsy was performed by thoracoscopy, the histological study of which revealed multiple nodules with fungal structures inside compatible with aspergillus. First-line therapy with voriconazole was started, asymptomatic discharge upon completion of treatment. In conclusion fungal infections represent a diagnostic challenge, their delay, due to lack of suspicion in the immunocompetent patient, impacts morbidity and mortality. The increase in fungal infections during the COVID-19 pandemic makes it necessary to consider aspergillosis as a differential diagnosis in a patient with COVID-19, with persistent fever and atypical radiological findings.

Keywords: coinfection, aspergillus, COVID-19, pulmonary aspergillosis

Introducción

La aspergilosis pulmonar clásicamente se ha considerado como una enfermedad de paciente gravemente inmunocomprometido (neoplasias hematológicas, neutropenia severa, trasplante de órgano sólido, VIH/SIDA, inmunodeficiencias congénitas) o que afecta a pacientes inmunocompetentes críticamente enfermos. Sin embargo, durante la pandemia por COVID-19 el comportamiento de las infecciones fúngicas ha cambiado, siendo observada con mayor frecuencia en la actualidad entre pacientes con compromiso pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, ventilación mecánica invasiva o en terapia con corticoesteroides (1).

El término aspergilosis se refiere a las enfermedades producidas por los microorganismos fúngicos del género *Aspergillus*, el más frecuente es el *Aspergillus*

fumigatus. Corresponden a hongos saprofitos que se transmiten por la inhalación de esporas presentes en el aire, en concentraciones que oscilan entre 1 a 100 conidios por m² (2). Pueden conducir a formas de infección crónicas no invasivas que van desde un aspergiloma, que generalmente implica la colonización y proliferación del hongo en una cavidad pulmonar preexistente, hasta un proceso inflamatorio agudo menos común, representado como neumonía atípica y caracterizado por cuadro febril e infiltrados pulmonares de difícil manejo, sin respuesta a la terapia antibiótica empírica, denominado aspergilosis pulmonar invasiva, con alta mortalidad en el paciente inmunocomprometido (40- 50 %) (3).

Desde el reconocimiento de la neumonía por COVID-19 en Wuhan, China a finales del 2019, se ha venido reportando la asociación de coinfecciones causadas por patógenos bacterianos (*Streptococcus*

pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae entre otros), virales (influenzae, virus respiratorio sincitial y parainfluenza) y más recientemente con especies fúngicas (cándida, Aspergillus fumigatus y flavus) (4). Las infecciones fúngicas, en especial por Aspergillus, tienen una alta tasa de mortalidad (40-50 %); se requiere un diagnóstico oportuno para mejorar el pronóstico de la enfermedad (2). El objetivo de este artículo es describir el caso de un paciente con RT-PCR para SARS-CoV-2 positivo, con hallazgos radiológicos inusuales, cuyo reporte de biopsia pulmonar confirma el diagnóstico de aspergilosis.

Reporte de caso

Paciente masculino de 20 años, procedente de la Isla de San Andrés, al norte de Colombia, sin patología previa conocida, ni historia de abuso de sustancias, ni consumo de alcohol. Ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de tres días, cursando con picos febriles cuantificados en 39 grados, tos seca de predominio nocturno y durante actividad física, sin mejoría con antipirético de tipo paracetamol. A su ingreso el paciente se encuentra consciente, pero con fluctuación de la atención, taquicardico y febril. Al examen físico cardiopulmonar sin agregados patológicos y abdomen sin megalias. Paraclínicos con leucocitosis, neutrofilia, prueba rápida para COVID-19 negativa y NS1 para dengue negativa (Tabla 1).

Se solicita radiografía de tórax; en la proyección lateral se observan infiltrados intersticiales, lo que motiva la realización de tomografía de tórax simple y solicitud de RT-PCR para SARS-CoV-2. En las primeras 24 horas el paciente presenta tendencia a la somnolencia, continua febril, no se descarta sepsis a partir de QSOFA (quick sofa score) de 2 puntos. Con foco pulmonar vs sistema nervioso central, dado las características clínicas del cuadro, por lo que se inicia manejo antimicrobiano empírico (Aciclovir, Cefepime y vancomicina) y se hospitaliza en área de aislamiento respiratorio, hasta obtener resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2.

Al quinto día de hospitalización se recibe reporte

oficial de PCR para SARS-CoV-2 positivo (Tabla 1), se realiza TAC de tórax (Figura 1) la cual reporta en los lóbulos inferiores imágenes densas nodulares de bordes mal definidos, algunos espiculados, con infiltrado intersticial vecino y algunas con insinuación de broncograma aéreo que miden hasta 3.2 cm de diámetro, que sugieren depósitos secundarios tumorales o focos infecciosos. El paciente niega pérdida de peso o síndrome constitucional. El estudio

Tabla 1. Paraclínicos de ingreso y estudios de inmunidad del paciente.

Estudio	Resultado	Valor de referencia
Hb	12.8 mg/dL	14-17.5 gr/dL
Hcto	39.80%	40-52 %
Leucocitos	13.710	4.400-11.300/mm ³
Neutrófilos	84%	50-70 %
Linfocitos	5.40%	25-40 %
PLT	217	150.000-450.000/mm ³
NS1 dengue	Negativo	
Antígeno para COVID-19	Negativo	
ALT - GPT	25 UI/L	<41 U/L
AST - GOT	18 UI/L	<40 U/L
Bilirrubina total	0.81 mg/dL	Hasta 1.0 mg/dL
Bilirrubina directa	0.43 mg/dL	0.0-0.30 mg/dL
BUN	15.9 mg/dL	8-23 mg/dL
Creatinina	1.50 mg/dL	0.67-1.17 mg/dL
Glicemia	121	70-120 mg/dl
PCR	24	<5 mg/dl
LDH	171	
Ph	7.4	7.43 (7.39 - 7.47)
Co2	33	
Po2	86	
Hco3	23.6	
Fio2	21%	
PAFI	409	
VIH	Negativo	
Baciloscopia 1	Negativo	
Baciloscopia 2	Negativo	
Baciloscopia 3	Negativo	
SARS COV2	Positivo	

Nota. Hb: hemoglobina. Hcto: hematocrito. PLT: plaquetas, PCR: proteína C reactiva, LDH: deshidrogenasa láctica. ALT – GPT: alanin aminotransferasa. AST – GOT: aspartato aminotransferasa. BUN: nitrógeno ureico. Valores normales de gases arteriales a nivel de Bogotá

de extensión TAC de abdomen simple resulta negativo resulta para neoplasia.

Se solicita baciloscopia seriada y Elisa para VIH (virus de inmunodeficiencia humano) prueba de cuarta generación, con resultados negativos. Se suspende terapia empírica antimicrobiana.

Al séptimo día de hospitalización, se evidencia mejoría de la condición neurológica, sin picos febriles, aunque con persistencia de tos seca, astenia y adinamia. Es llevado a la realización de biopsia pulmonar por toracoscopia, encontrándose nódulo de 1 cm de diámetro en el segmento anterior de lóbulo inferior derecho con adherencias pleuropulmonares hacia la pared antero lateral derecha, patología al corte del nódulo muestran periferia calcificada y su centro exhibe detritus y múltiples estructuras fúngicas tipo aspergillus. La lesión está rodeada de un infiltrado linfoplasmocítico moderado de tipo aspergiloma; se reconoce parénquima pulmonar distal subpleural con alveolos dilatados algunos quísticamente, que alternan con zonas de condensación atelectasia (Ver Figuras 2 - 4).

Se inicia terapia de primera línea con voriconazol a 6 mg/kg de carga y se continuó con 4 mg/kg por 14 días, dándose egreso al finalizar esquema de tratamiento, con mejoría de cuadro clínico inicial.

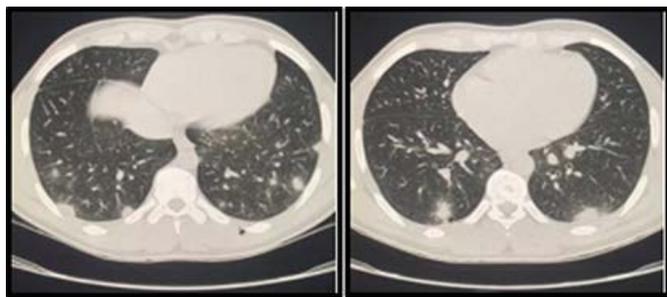


Figura 1. Tomografía de tórax simple. En los dos lóbulos inferiores hay imágenes densas (hasta 81 UH) nodulares de bordes mal definidos algunos espiculados, con infiltrado intersticial vecino y algunas con insinuación de broncograma aéreo que miden hasta 3.2 cm de diámetros. Opinión: considerar depósitos secundarios (tumoraes), proceso granulomatoso o embolias sépticas.

Discusión

En el paciente los resultados clínicos y radiológicos iniciales no eran indicativos de la infección pulmonar por aspergillus, sin embargo, la reciente asociación de la infección por SARS-CoV-2 con infecciones fúngicas, persistencia de signos clínicos y la presencia de nódulos espiculados en la tomografía, fueron los factores que contribuyeron a la realización de estudios histológicos y al diagnóstico definitivo de aspergilosis pulmonar (5). La incidencia de esta infección ha aumentado en los últimos años, especialmente entre los receptores de células madre hematopoyéticas, receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes con infecciones pulmonares crónicas y con neumonía grave por influenza y ahora, entre pacientes con enfermedad por coronavirus COVID-19 (6).

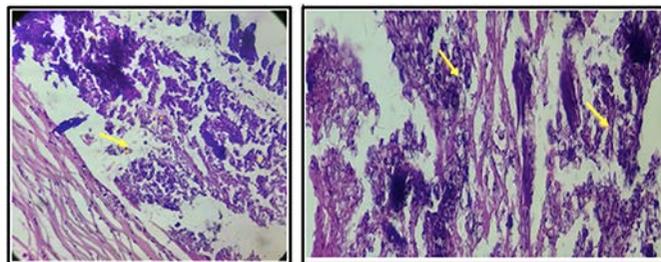


Figura 2. Hallazgos histológicos Microfotografía cavidad con cristales de oxalato de calcio y detritus, en la que se pueden evidenciar estructuras fúngicas, tipo hifas que miden entre 3 a 6 micras de ancho, ramificadas en ángulos agudos y dicotómicas (del mismo tamaño que las hifas madre). Tinción con Hematoxilina y Eosina. 40x.

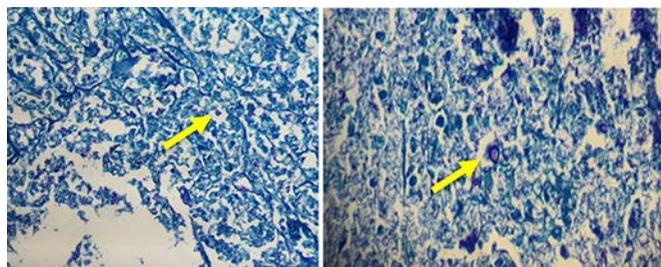


Figura 3. Hallazgos histológicos. Se observan estructuras fúngicas teñidas con la tinción de PAS (ácido Peryódico de Schiff) rodeadas de detritus, que confirman la naturaleza micótica de la lesión.

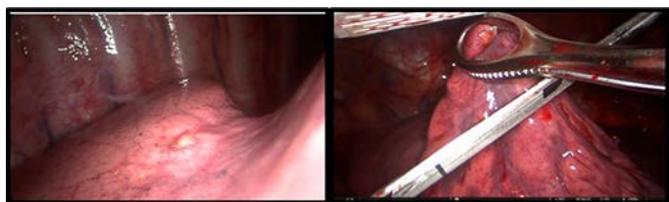


Figura 4. Procedimiento quirúrgico. Imágenes durante toracoscopia diagnóstica. Se observa nódulo de 1 cm de diámetro en segmento anterior de lóbulo inferior.

En este paciente, tanto la infección por COVID-19, como el uso de corticosteroides fueron los factores de riesgo para aspergilosis. Durante su evolución no progresó a insuficiencia respiratoria, ni requirió ventilación mecánica invasiva. Entre el 5 al 30 % de los pacientes con COVID-19 en ventilación invasiva desarrollan aspergilosis pulmonar (7). En una cohorte de Italia el diagnóstico de aspergilosis entre pacientes con COVID-19 fue de 27.7 %, tras una media de cuatro días de intubación, presentándose aproximadamente 14 días posteriores a los síntomas iniciales, factor que contribuye a una mayor mortalidad (8). Otra cohorte prospectiva de pacientes con COVID-19 ventilados, reveló mayor mortalidad a 30 días entre pacientes ventilados, comparado con pacientes sin esta coinfección (mortalidad del 44 %).

El daño directo del epitelio de las vías respiratorias causado por el SARS-CoV-2 permite la invasión de *aspergillus* en el tracto respiratorio bajo (9). La infección viral dificulta el aclaramiento ciliar y conduce a una disfunción y desregulación inmunológica a nivel local o sistémico. La disminución de las poblaciones de células T, del recuento de linfocitos ha sido considerado un factor de riesgo de enfermedad fúngica, especialmente en pacientes con enfermedad grave (10).

La Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) y la Sociedad Internacional de Micología Humana y Animal (ISHAM) definen y clasifican la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 como posible, probable o probada con base en la validez de la muestra y, por tanto, la certeza diagnóstica (8). Los cambios radiológicos en el paciente con COVID-19 incluyen opacidades periféricas, bilaterales en vidrio esmerilado que es el hallazgo predominante,

independiente del estadio de la enfermedad y es el hallazgo más precoz (11) con o sin consolidación, siendo este el segundo patrón en frecuencia. De igual manera, se describen opacidades multifocales en vidrio esmerilado de morfología redondeada que dificultan aún más el diagnóstico, dado la poca especificidad de los hallazgos en la tomografía durante la práctica clínica. Por lo tanto, otro de los signos menos frecuentes como el signo del halo invertido, el cual representa una opacidad central en vidrio deslustrado rodeada de consolidación en forma de medialuna o anillo, es otro de los signos frecuentemente encontrados que se pueden tener en cuenta ante la sospecha clínica (12).

Las características atípicas de COVID-19 pueden sugerir otras enfermedades, en particular otras infecciones, como consolidación lobular o segmentaria en el contexto de neumonía bacteriana, cavitación por neumonía necrotizante y opacidades de árbol en gemación con nódulos centrolobulillares. En este contexto, muchos signos atípicos de neumonía por COVID-19 pueden imitar la aspergilosis pulmonar y viceversa, cualquiera de los hallazgos clínicos dados por fiebre refractaria o nuevos picos febriles después de periodos asintomáticos superiores a 48 horas del inicio de manejo médico adecuado para SARS-CoV-2 y el empeoramiento del estado clínico y respiratorio en especial en el paciente críticamente enfermo, sugieren estudios adicionales de confección fúngica (8,13).

La radiografía de tórax no es suficientemente específica ni sensible para detectar formas tempranas de aspergilosis pulmonar; hasta el 10 % de las radiografías son normales, por lo cual se recomienda la realización de la tomografía computarizada de tórax simple, siempre que exista una sospecha clínica de aspergilosis pulmonar. Únicamente está indicada la tomografía contrastada en caso de que se aprecien lesiones nodulares o masas cercanas a vasos sanguíneos, dado el riesgo de diseminación (13).

En la aspergilosis la tomografía puede revelar el signo de halo, aunque tiende a ser transitorio y a desaparecer a la semana de su realización, lo que dificulta aún más el diagnóstico. Otros signos

radiológicos incluyen lesiones cavitadas que forman el signo de la media luna, así como opacidades en árbol en gemación y apariencia difusa en vidrio esmerilado, siendo lesiones no específicas para estas dos patologías, lo que retrasa el tratamiento. La presencia de cavitaciones en pacientes con COVID-19 debe llevar a la búsqueda exhaustiva de aspergilosis pulmonar con otros métodos diagnósticos como en el caso del paciente del presente caso clínico (14).

La obtención de evidencia de aspergilosis en su forma invasiva en pacientes con COVID-19 se complica por la disminución del uso de la broncoscopia diagnóstica y la baja sensibilidad de detección de galactomanano circulante en suero. Además, la detección de aspergillus en muestras del tracto respiratorio superior, como esputo o aspirado traqueal a menudo no distingue entre colonización por aspergillus y enfermedad invasiva (15). Sin embargo, las lesiones nodulares periféricas tienen bajo rendimiento por lo que en estos casos se debe considerar la biopsia pulmonar percutánea o endobronquial. El análisis se basa en la observación macroscópica como hemorragias o proteinosis alveolar secundaria al proceso infeccioso que se visualizará en la histopatología, el recuento celular y diferencial y en la prueba microbiológica tinciones e inmunohistoquímica (16), tal como ocurrió con el paciente.

La medición de galactomanano en suero como un marcador para el diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes inmunocomprometidos tiene una sensibilidad del 30 % con un valor predictivo alto del 60 %. En pacientes inmunocompetentes con aspergilosis pulmonar no está indicado, ni en paciente con intubación orotraqueal, debido a la posible colonización en la vía aérea, secundaria a la presencia usual del hongo en centros hospitalarios (1,15).

Conclusiones

Las infecciones fúngicas representan un reto diagnóstico; su retraso, por falta de sospecha en el paciente inmunocompetente impacta en la morbimortalidad. El aumento de las infecciones fúngicas durante la pandemia, obliga a considerar la aspergilosis como diagnóstico diferencial en pacientes

con COVID-19, con fiebre persistente y hallazgos radiológicos atípicos.

Referencias

1. Latgé J-P, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1):e00140-18. doi:10.1128/CMR.00140-18
2. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;63(4):e1–60. doi: 10.1093/cid/ciw326
3. Shah MM, Hsiao EI, Kirsch CM, Gohil A, Narasimhan S, Stevens DA. Invasive pulmonary aspergillosis and influenza co-infection in immunocompetent hosts: case reports and review of the literature. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2018;91(2):147–52. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.014
4. Lai C-C, Wang C-Y, Hsueh P-R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020;53(4):505–12. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013
5. Hakamifard A, Hashemi M, Fakhim H, Abou Talebian S, Hajiahmadi S, Mohammadi R. Fatal disseminated aspergillosis in an immunocompetent patient with COVID-19 due to *Aspergillus ochraceus*. *Journal of Medical Mycology.* 2021;31(2):101124. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.101124
6. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, Bussini L, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;73(11):e3606–14. doi: 10.1093/cid/ciaa1065
7. Scharf C, Zoller M, Liebchen U. Was ist neu ... in der Behandlung von invasiven Mykosen. COVID-19-assoziierte pulmonale Aspergillose. *Anaesthesist.* 2021;70(5):432–3. doi: 10.1007/s00101-021-00931-w

8. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(6):e149–62. doi:10.1016/S1473-3099(20)30847-1
9. Stanzani M, Vianelli N, Cavo M, Kontoyianis DP, Lewis RE. Development and internal validation of a model for predicting 60-day risk of invasive mould disease in patients with haematological malignancies. *Journal of Infection*. 2019;78(6):484–90. doi: 10.1016/j.jinf.2019.04.002
10. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020;30(11):6129–38. doi: 10.1007/s00330-020-06975-7
11. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *American Journal of Roentgenology*. 2020;214(6):1280–6. doi: 10.2214/AJR.20.22954
12. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect*. 1996;33(1):23–32. doi: 10.1016/s0163-4453(96)92700-0
13. Nucci M, Nouér SA, Graziutti M, Kumar NS, Barlogie B, Anaissie E. Probable Invasive Aspergillosis without Prespecified Radiologic Findings: Proposal for Inclusion of a New Category of Aspergillosis and Implications for Studying Novel Therapies. *Clin Infect Dis*. 2010;51(11):1273–80. doi: 10.1086/657065
14. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1–38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002
15. Cordovilla R, Álvarez S, Llanos L, Nuñez Ares A, Cases Viedma E, Díaz-Pérez D, et al. Recomendaciones de consenso SEPAR y AEER sobre el uso de la broncoscopia y la toma de muestras de la vía respiratoria en pacientes con sospecha o con infección confirmada por COVID-19. *Archivos de Bronconeumología*. 2020;56:19–26. doi: 10.1016/j.arbres.2020.03.017
16. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. Declaración de 177: 27–34. la Asociación Estadounidense de Bronquología y Neumología Intervencionista (AABIP) sobre el uso de la broncoscopia y la recolección de muestras respiratorias en pacientes con infección por COVID-19 sospechada o confirmada. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; 27: e52–54. doi: 10.1016/j.arbres.2020.03.017