

Manifestaciones clínicas asociadas a hipoxemia en niños con infección respiratoria baja

Clinical sign of hypoxemia in children with acute respiratory infection

María de los Ángeles Durazo Arvizu¹
Miguel Ángel Martínez Medina¹
Lilia Patricia Solís Gallardo¹
Alejandro Vidal Gómez Alcalá²
Ramón Alberto Rascón Pacheco³

RESUMEN

Objetivo. Evaluar signos y síntomas clínicos para identificar hipoxemia en niños con Infección Respiratoria Aguda Baja (IRAB). **Material y métodos.** Estudio transversal. Se incluyeron niños de 1 mes a 4 años de edad con diagnóstico de IRAB. Durante la exploración física se obtuvieron 20 síntomas o signos clínicos. La hipoxemia fue definida como la saturación arterial de oxígeno < 94% registrada mediante oximetría de pulso. Las variables clínicas y la hipoxemia fueron comparadas a través de análisis univariado y razones de momios con intervalos de confianza al 95%. **Resultados.** Se estudiaron 66 pacientes con IRAB, 49 (72.4%) con hipoxemia. El aleteo nasal (OR 11.1, IC 95% 1.4 - 87.1, p=0.006) fue el signo que mayor fuerza de asociación mostró en el análisis multivariado, seguido por la frecuencia respiratoria > 60 por minuto (OR 9.6, IC 95% 2.2 - 57.5, p=0.0004) y el llanto débil (OR 9.7, CI 95% 1.06 - 89.7, p=0.02). El tiraje intercostal, la apariencia de “enfermo”, el cabeceo, la inmovilidad y los estertores crepitantes no mostraron asociación significativa en el análisis de regresión. **Conclusiones.** La hipoxemia en niños con IRAB puede identificarse mediante signos clínicos objetivos y fácilmente reconocibles, como el aleteo nasal, la frecuencia respiratoria > 60 por minuto y el llanto débil.

Palabras clave: hipoxemia, signos clínicos, infección respiratoria, oximetría.

Fecha de recibido: 10 abril 2019

Fecha de aceptación: 3 mayo 2019

1 Hospital Infantil del Estado de Sonora.

2 Coordinación de Investigación en Salud, Delegación Sonora, IMSS.

3 Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, IMSS, Hermosillo, Sonora.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Martínez Medina. Hospital Infantil del Estado de Sonora. Dirección: Reforma No. 355, Col. Ley 57. C. P. 83100, Hermosillo, Sonora, México. Tel. 6621-420518. Correo electrónico: miguel.martinezme296@gmail.com

ABSTRACT

Objective. To evaluate clinical signs to identify hypoxemia in children with acute lower tract infections (ALRI). **Methods.** Cross-sectional study. Children between 1 month to 4 years of age with ALRI were assessed. Twenty clinical findings were evaluated. Hypoxemia was defined as an arterial oxygen saturation < 94% recorded by pulse oximetry. We compared the clinical signs between hypoxemic and no-hypoxemic children using univariate analysis, odds ratios and 95% confidence intervals were also calculated. **Results.** A total of 66 children with ALRI were studied, and 49 of them (72%) were hypoxemic. Nasal flaring was the best predictor of hypoxemia (OR 11.1, CI 95% 1.4 - 87.1, $p=0.006$), followed by respiratory rate > 60 per minute (OR 9.6, CI 95% 2.2 - 57.5, $p=0.0004$) and the weak cry (OR 9.7, CI 95% 1.06 - 89.7, $p=0.02$). The intercostal indrawing, the sick appearance, head nodding, the lack of spontaneous movement and crepitations had not a significant association in a logistic regression model. **Conclusions:** Hypoxemia in children with ALRI can be identified by several easily recognizable signs. These include nasal flaring, respiratory rate > 60 per minute and weak cry.

Keywords: hypoxemia, clinical sign, respiratory infection, oximetry.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en salud pública, del desarrollo de nuevos antibióticos y vacunas, las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) o neumonías continúan siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en todos los países.¹ De acuerdo a estimaciones recientes, en México la morbilidad por estos padecimientos en niños < 5 años representaron el 30.6% del total de casos notificados durante el 2015; de la misma manera, durante el mismo periodo se reportó un total de 1,541 defunciones por infecciones respiratorias agudas en este grupo de edad, de las cuales el 73.5% ocurrió en < 1 año de edad.^{2,3}

Por lo general, estas muertes son secundarias a la diseminación hematogena de los microorganismos involucrados y al desequilibrio entre la ventilación y perfusión pulmonar, condicionando con ello falla respiratoria con hipoxemia (H) en el paciente.⁴

La H, definida como la disminución del contenido de oxígeno en la sangre arterial, es considerada como la complicación más grave en niños con IRAB. En un metaanálisis, la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirma que la hipoxemia <90% se asocia significativamente a un incremento en el riesgo de muerte por IRAB (OR= 5.47).⁵

Si bien, la implementación de protocolos estandarizados para la clasificación, uso de los antibióticos y medidas de soporte para el tratamiento de la IRAB⁶ han resultado en una reducción de la mortalidad por neumonía bacteriana, también debe reconocerse que muchos niños con estas enfermedades siguen muriendo por deficiencias en la detección y tratamiento de la H. Los problemas que coadyuvan en esto son la escasez de recursos tecnológicos (gasómetro y oxímetro de pulso) y de oxígeno disponible, ya que las existencias de éste se dedican sólo a los niños más graves.

Una gran variedad de signos respiratorios y no respiratorios se han asociado a la presencia de H en IRAB; sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado un valor diagnóstico suficiente.⁷ Por ejemplo, la cianosis a pesar de que es el signo asociado con mayor fortaleza, su identificación es tardía y es afectada por diversos factores vinculados al estado general del paciente y del observador.

Otros estudios,⁸⁻¹⁰ han señalado a las retracciones intercostales, la taquipnea ≥ 70 respiraciones por minuto, al quejido y al cabeceo como los signos de mayor valor en la sospecha de H. En este sentido, la identificación de los mejores signos para su detección temprana, permitiría guiar de una manera más racional el uso de recursos

diagnósticos y la aplicación del tratamiento con oxígeno de manera más oportuna y eficiente en unidades donde se carece de oximetría de pulso.

Por lo antes expuesto, el propósito del presente trabajo fue identificar las manifestaciones clínicas asociadas a H en niños con IRAB, mediante la determinación de la saturación transcutánea de oxígeno por oximetría de pulso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el periodo comprendido entre noviembre de 2004 y diciembre de 2005, se llevó a cabo un estudio transversal en niños de 1 mes a 4 años de edad hospitalizados en el servicio de Urgencias del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), con diagnóstico de IRAB (neumonía o bronquiolitis). El cual se caracterizó por tos y dificultad para respirar menor de 15 días de evolución. El diagnóstico fue confirmado por la presencia de infiltrado intersticial y/o intraalveolar en el estudio radiográfico de tórax. Se excluyeron los pacientes con defectos congénitos cardiacos, pulmonares o del sistema nervioso central; que cursaran con meningitis o tuvieran antecedentes de prematuridad o asma bronquial.

Todos los procedimientos del estudio fueron aprobados por el Comité de Ética del HIES. Después de obtener el consentimiento de los padres de los pacientes, se les interrogó específicamente sobre la presencia, en sus hijos, de tos, fiebre, rechazo de la alimentación o incapacidad para beber, somnolencia o irritabilidad. Los niños fueron evaluados por alguno de los autores (MADA, MAMM, LPSG), registrando la apariencia de enfermo a través de su movilidad, llanto y tono muscular; así mismo, se recabó la frecuencia respiratoria, presencia de cianosis, aleteo nasal, quejido, retracción supraclavicular, intercostal o subcostal, sibilancias y estertores crepitantes. Los datos clínicos fueron organizados en 2 grupos: signos físicos del estado general y, síntomas y signos clínicos de IRAB. En el estudio se incluyó la presencia del signo del “cabeceo” (*head nodding*), el cual es un movimiento sincrónico de la cabeza con cada respiración,

causado por el uso de los músculos respiratorios accesorios que indica dificultad respiratoria grave en niños con IRAB.

Inmediatamente después de la exploración física de los pacientes, la saturación de oxígeno (SaO₂) fue medida usando un monitor de Cuidados Críticos Datex-Engstrom CS/3, con sensor de tamaño apropiado colocado en el dedo índice o primer orjejo del niño mientras respiraba aire ambiental. La medición seleccionada para el estudio fue aquella que se estabilizaba después de 2 a 3 minutos; dicho procedimiento fue realizado por dos enfermeras adscritas al servicio de Urgencias, previamente adiestradas. El resultado de la medición se hizo del conocimiento del médico después de haber finalizado la exploración y evaluación clínica del caso. Los pacientes cuya SaO₂ fuera inferior a 94% se clasificaron como hipoxémicos.

El estudio incluyó un análisis univariado y el cálculo de razones de momios (RM) con intervalos de confianza al 95%(IC 95%) de las variables recabadas. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico Stata Intercooled versión 9.2.

RESULTADOS

Se estudiaron 66 pacientes, 40 niños y 26 niñas con IRAB; de los cuales, 49 (74.2%) se clasificaron como hipoxémicos y 17 no hipoxémicos, cuya edad promedio fue de 11.3 meses (DE 9.6). La duración promedio del padecimiento fue de 5 días en ambos grupos. El diagnóstico de neumonía se estableció en 43 (65%) casos y de bronquiolitis en 23 (35%).

Los hallazgos de la exploración física asociados significativamente a H fueron la frecuencia respiratoria >60 por minuto, el llanto débil, el aleteo nasal y la retracción subcostal. La cianosis estuvo presente en 11 (22.4%) casos hipoxémicos. Por otra parte, la apariencia de “niño enfermo”, la hipotonía muscular, el cabeceo y los estertores crepitantes fueron incluidos en el modelo sin mostrar significancia estadística, de la misma manera que el resto de signos y síntomas clínicos estudiados.

En el análisis estadístico encontró que solo el ale-
teo nasal (OR ajustado 11.1, IC95% 1.4 - 87.1, p=0.006),
la frecuencia respiratoria >60 por minuto (OR ajustado

9.6, IC95% 2.2 - 57.5, p=0,0004) y el llanto débil (OR
ajustado 9.7, IC95% 1.06 - 89.7, p=0.02) mostraron aso-
ciación independiente con H.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes estudiados

Variable		Con hipoxemia n=49	Sin hipoxemia n=17	P
Edad (meses)	Promedio (DE)	9.7 (9.5)	12.9 (9.7)	0.24
	Variación	1 - 48	1 - 36	
Evolución (días)	Promedio (DE)	5.5 (3.6)	5.9 (4.9)	0.72
	Variación	1 - 15	2 - 22	
Edad materna (años)	Promedio (DE)	24.3 (5.2)	24.3 (5.4)	1.0
	Variación	16 - 41	17 - 37	

Cuadro 2. Signos físicos generales en niños con infección respiratoria baja. Análisis Bivariado

Signo	Con hipoxemia n=49		Sin hipoxemia n=17		OR (IC 95%)	P
	n	%	n	%		
Frecuencia respiratoria >60 por minuto	33	67.3	3	17.6	9.6 (2.2 - 57.5)	0.0004
Apariencia de "enfermo"	38	77.6	8	47	3.1 (0.85 - 10.9)	0.07
Tono muscular reducido	10	21.3	1	6.8	4.2 (0.5 - 193.9)	0.16
Llanto débil	33	44.9	1	5.9	9.7 (1.06 - 89.7)	0.02
Capacidad disminuida para ingerir alimentos	35	74.5	10	58.8	1.9 (0.5 - 6.9)	0.289

Cuadro 3. Signos respiratorios en niños con infección respiratoria baja. Análisis Bivariado

Signo	Con hipoxemia n=49		Sin hipoxemia n=17		OR (IC 95%)	P
	n	%	n	%		
Cabeceo	12	25.1	1	5.9	5.3 (0.7 – 242)	0.09
Aleteo nasal	26	53.1	1	5.9	11.1 (1.4 – 87.1)*	0.006*
Retracción intercostal	45	91.8	13	76.5	3.5 (0.6 – 21)	0.09
Retracción subcostal	40	81.6	8	47.1	4.1 (1.1 – 15.2)*	0.03*
Sibilancias	26	54.2	8	47.1	1.3 (0.4 – 4.7)	0.61
Estertores crepitantes	39	81.3	10	58.8	3 (0.7 – 11.8)	0.07
Infiltrados en la radiografía de tórax	33	71.7	10	62.5	1.5 (0.4 – 5.8)	0.49

*Ajustado por frecuencia respiratoria >60

DISCUSIÓN

Se ha reconocido que la H es el mejor indicador de la gravedad de las IRAB, y los niños pequeños constituyen el grupo de edad con mayor riesgo de desarrollarla durante una neumonía. Por lo que la detección temprana y la terapia con oxígeno son acciones fundamentales para mejorar su pronóstico.^{5,6}

La prevalencia de H observada en el presente estudio (74.2%), si bien se explica por la selección de pacientes propia del triage, coincide con los datos reportados en investigaciones realizadas en países en desarrollo, en los cuales se estima una frecuencia de 4% a 83% en los niños con IRAB estudiados. Nuestros hallazgos también concuerdan con la alta tasa de H observada en niños con neumonía clínica, y particularmente con neumonía confirmada por estudio radiográfico (72%).^{11, 12}

En países como México, con sus principales ciudades enclavadas en mesetas a gran altitud, los médicos están acostumbrados a definir H con criterios apropiados a tales ciudades, por lo que resalta la necesidad de establecer los valores de referencia más adecuados para

el estado de baja saturación de oxígeno en poblaciones apenas por arriba del nivel del mar. La SaO2 promedio del 97.9% encontrada por los autores del presente trabajo en una prueba piloto previa al inicio del estudio, plantea la necesidad de definir la variable H con valores de referencia más altos a los comúnmente recomendados de 90 por ciento o menos.¹¹ El valor aquí adoptado, de SaO2 < 94%, se basa en estudios en los que se demuestra una significativa caída en la presión parcial de oxígeno por debajo de los 70 mmHg, en áreas geográficas localizadas por arriba de los 1,600 metros de altitud.¹³

La cianosis es el indicador clásico de la caída de oxígeno arterial y su valor en la detección temprana es escaso (sensibilidad de 64%), ya que es un signo tardío, probablemente terminal. Su presencia confirma H (especificidad de 94%) y su reconocimiento se afecta por la presencia de anemia, coloración de la piel y deficiente iluminación.¹⁴

El presente trabajo confirma que varias manifestaciones clínicas presentes en niños con IRAB se asociaron significativamente a H, los cuales pueden ser utilizados

en su diagnóstico.¹⁵ En particular, el aleteo nasal resulto ser el mejor indicador clínico, con la ventaja sobre otros de ser independiente de la frecuencia respiratoria.

La respiración rápida o taquipnea recientemente^{12,16} ha sido validada como de valor en el diagnóstico de H. Los resultados en los estudios realizados en ciudades con altitud hasta de 1670 metros son consistentes, al igual que nuestros datos, en señalar a la frecuencia respiratoria > 60 por minuto como un indicador útil, que tiene además la ventaja de no modificarse por la presencia de fiebre o anemia.⁹ A una altitud mayor a 2,600m, Lozano¹³ notifico que la frecuencia respiratoria ≥ 50 por minuto fue el mejor signo clínico asociado a la saturación baja de oxígeno en lactantes. La retracción subcostal, así como los estertores crepitantes en la auscultación del tórax, no mostraron un buen nivel de asociación con la baja medición de oxígeno, probablemente por ser dependientes más bien del fenómeno de la consolidación pulmonar.

Algunos otros signos clínicos que reflejan el estado general del paciente, como la apariencia de niño “enfermo” y la disminución de la capacidad para ingerir alimentos, aunque no mostraron valor diagnóstico en esta serie, han sido señalados por algunos autores como de utilidad por no requerir del uso del estetoscopio y poder capacitar a las madres de familia y trabajadores de la salud.^{7,17} Lo mismo puede decirse del “cabeceo”, movimiento cefálico en “busca de aire” ocasionado por el uso de los músculos cervicales accesorios de la respiración. En estudio reciente,¹⁸ se reporta baja sensibilidad con una especificidad del 100% en la predicción de hipoxemia, hallazgos similares a lo encontrado previamente en nuestro medio.¹⁰ Aunque en el presente estudio no se haya confirmado de manera significativa, el signo del “cabeceo” es útil y fácil de reconocer.

Actualmente los lineamientos recomendados por la OMS para la administración de oxígeno en los niños con IRAB se basan en su disponibilidad y diagnóstico de hipoxemia.¹⁹ En caso de no disponer de oximetría los siguientes hallazgos clínicos pueden ser usados para guiar la administración de oxígeno: cianosis, aleteo na-

sal, incapacidad para comer, quejido o depresión mental. El oxígeno también debe administrarse a niños con tiraje torácico severo, con taquipnea ≥ 70 respiraciones por minuto y en presencia de balanceo de la cabeza.

Estos hallazgos clínicos, sin embargo, tienen el inconveniente de presentarse en forma tardía en niños críticamente enfermos y muestran resultados desfavorables aun con la incorporación de oxígeno; tal como se reporta en Papua Nueva Guinea,²⁰ al identificarse a la cianosis y quejido como factores de muerte en niños con neumonía. Por lo contrario, algunos niños hospitalizados por neumonía grave no reciben tratamiento con oxígeno, aun estando disponible, ya que frecuentemente no cumplen con los criterios señalados. A este respecto, la OMS recomienda actualmente el uso del oxímetro de pulso con el propósito de incrementar el diagnóstico correcto de hipoxemia en las neumonías graves, lo que en combinación con el manejo integrado de las enfermedades del niño ha resultado en una estrategia altamente costo-efectiva al evitar 148,000 muertes en los países donde ha sido implementada.²¹⁻²³

La combinación de signos se ha sugerido como estrategia para mejorar la detección de H y asegurar que un mayor número de niños se beneficie con la administración de oxígeno. De tal manera, que al asociar los signos recomendados por la OMS (incapacidad para comer, taquipnea > 70 por min y tiraje subcostal) a los hallazgos de nuestra investigación observamos un buen índice de sospecha (sensibilidad de 73%), aunque inferior a los reportado por la OMS (81%).

Hay que reconocer que este estudio presenta algunas limitaciones. Por ejemplo, los hallazgos proceden de una muestra de niños con infección respiratoria grave, por la que inferencia con otros grupos tal vez no sea prudente y, también debe considerarse el sesgo entre las observaciones de los autores, cuya concordancia no fue evaluada.

En conclusión, los hallazgos expuestos enfatizan la detección temprana de H en el niño con IRAB, antes

que ocurra deterioro orgánico. En las condiciones actuales de las unidades de primer nivel y aún en el primer contacto del paciente con un servicio de urgencias, la detección de H y su tratamiento se continúa estableciendo muy probablemente sobre bases clínicas. Por lo que, surge la necesidad de actualizar los hallazgos analizados previamente y, evaluar la incorporación de la oximetría de pulso en la atención del niño con infección respiratoria, como un parámetro de calidad en la atención médica.

REFERENCIAS

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals. *Lancet*. 2017; 388(10063):3027-35.
2. Anuarios de morbilidad 1984-2017. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. México.
3. Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad por causas sujetas a vigilancia epidemiológica en México, 2015. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, Enero 2018.
4. B'enet T, Valentina Sanchez BP, Awasthi S, Pandey N, Bavdekar A, Kawade A, et al. Severity of pneumonia in under 5-year-old children from developing countries: a multicenter, prospective, observational study. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(1): pp. 68–76.
5. Lazzarini M, Sonogo M. Hypoxaemia as a mortality risk factor in acute lower respiratory infections in children in low and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(9):e0136166.
6. World Health Organization (2013) Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. Second edition. Available: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/ 2013. Accessed: 7 marzo 2019.
7. Usen S, Weber M. Clinical signs of hypoxaemia in children with acute lower respiratory infection: indicators of oxygen therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5:505-10.
8. Weber MW, Usen S, Palmer A, et al. Predictors of hypoxaemia in hospital admissions with acute lower respiratory tract infection in a developing country. *Arch Dis Child*. 1997; 76:310-14.
9. Usen S, Weber M, Mulholland K, et al. Clinical predictor of hypoxaemia in Gambian children with acute lower respiratory tract infection prospective cohort study. *BMJ*. 1999; 318:86-91.
10. Martínez-Medina MA, Álvarez-Hernández G, Contreras-Mendoza AB. Valor diagnóstico del signo de “cabeceo” en hipoxemia secundaria a neumonía en niños. *Salud Publica Mex*. 2010; 52:334-40.
11. Lozano JM. Epidemiology of hypoxaemia in children with acute lower respiratory infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5:1496-04.
12. Von der Weid L, Gehri M, Camara B, Thiongane A, Pascual A, Pauchard JY. Clinical signs of hypoxaemia in children aged 2 months to 5 years with acute respiratory distress in Switzerland and Senegal. *Paediatr Int Child Health*. 2018; 38(2):113-120.
13. Lozano JM, Steinhoff M, Ruiz JG, Martínez N, Dusan B. Clinical predictors of acute radiological pneumonia and hypoxaemia at high altitude. *Arch Dis Child*. 1994; 71:323-27.
14. WHO programme for the control of acute respiratory infections. Oxygen therapy for acute respiratory in young children in developing countries. WHO/ABI/93.28. Geneva: WHO, 1993.
15. Kushwah MS, Verma YS, Gaur A. Clinical predictors of hypoxemia in children with WHO classified pneumonia. *Int J of Contemp Pediatr*. 2018; 5 (4): 1178-82.
16. Bassat Q, Lanaspá M, Machevo S, O'Callaghan-Gordo C, Madrid L, Nhampossa T, et al. Hypoxaemia in mozambican children <5 years of age admitted to hospital with clinical severe pneumonia: clinical features and

performance of predictor models. *Trop Med Int Health*. 2016; 21 (9): 1147–56.

17. Ramawa P, Sharma B. Determinants of hypoxemia in children associated with pneumonia. *Asian J of Med Sc*. 2016; 7 (2):64-70.

18. Alwadhi V, Dewan P, Malhotra RK, Shah D, Gupta P. Tachypnea and other danger signs vs pulse oximetry for prediction of hypoxia in severe pneumonia/very severe disease. *Indian Ped*. 2017; 54: 729.

19. World Health Organization (2013) Technical Recommendations for management of common childhood conditions. Evidence for technical update of pocket book recommendations, Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44774/1/9789241502825_eng.pdf?ua=1&ua=1A. Accessed: 15 marzo 2019.

20. Shann F, Barker J, Poore P. Clinical signs that predict death in children with severe pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 852-55.

21. WHO/UNICEF, 2011. Manual for the community health worker. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available: [whqlibdoc.who.int/.../2011/9789241548045 Manual eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/.../2011/9789241548045_Manual_eng.pdf). Accessed: 19 marzo 2019.

22. WHO, 2014. Integrated Management of Childhood Illness: Chart Booklet. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available: [apps.who.int/iris/bitstream/.../9789241506823 Chartbook eng.p](http://apps.who.int/iris/bitstream/.../9789241506823_Chartbook_eng.p). Accessed: 20 marzo 2019.

23. Floyd J, Wu L, Burgess DH, Izadnegahdar R, Mukan-ga D, Ghani AC. Evaluating the impact of pulse oximetry on childhood pneumonia mortality in resource-poor settings. *Nature*. 2015; 528: S53-S59 (3 December 2015).