



Utilidad del Doppler pulsado feto-placentario en displasia mesenquimal placentaria: reporte de caso y revisión bibliográfica

Usefulness of feto-placental pulsed Doppler assessment in placental mesenchymal dysplasia: case report and literature review.

Néstor Medina-Castro,¹ José Antonio Rivas-García,² Sharon Lorena Herrera-Cifuentes,³ José Gerardo Velázquez-Olgún,⁴ Daniela Medina-Castro⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La displasia mesenquimal placentaria es de poca frecuencia y de reciente descripción. En la ecografía guarda parecido con otras enfermedades placentarias y puede asociarse con distintos defectos y síndromes congénitos, pero también con fetos sin anomalías.

CASO CLÍNICO: Paciente de 29 años, con antecedentes de 4 embarazos, dos cesáreas y un aborto. En el primer trimestre del embarazo se diagnosticó displasia mesenquimal placentaria que se evaluó con Doppler seriado de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media. En virtud de tratarse de casos excepcionales se hace una breve revisión bibliográfica.

CONCLUSIONES: La displasia mesenquimal placentaria tiene un amplio espectro de comportamiento clínico. Para los fetos sin anomalías no existen lineamientos claros acerca de su vigilancia. Se sugiere una evaluación seriada del bienestar fetal que incluya, pero no restrinja, la evaluación Doppler materno-fetal y registro cardiotocográfico, entre otras variables biofísicas, ya que tienen un riesgo elevado de óbito inexplicable.

PALABRAS CLAVE: Displasia mesenquimal placentaria; enfermedades placentarias; placenta; arteria cerebral media; útero; feto.

Abstract

BACKGROUND: Placental mesenchymal dysplasia (PMD) is a rare condition of recent description, often mistaken with other placental diseases. PMD is associated to fetal anomalies and syndromes. However, some fetuses are anatomically and genetically normal.

CLINICAL CASE: Patient is 29 years old, with a history of 4 pregnancies, two cesarean sections and one abortion. In the first trimester of pregnancy, placental mesenchymal dysplasia was diagnosed and evaluated with serial Doppler of the uterine, umbilical and middle cerebral arteries. As these are exceptional cases, a brief bibliographic review is made.

CONCLUSIONS: Placental mesenchymal dysplasia has a wide spectrum of clinical behavior. For fetuses without abnormalities there are no clear guidelines about fetal surveillance. We suggest a serial evaluation of fetal well-being that includes, but is not restricted to, maternal-fetal Doppler evaluation and cardiotocographic recording, among other biophysical variables, since they have a high risk of unexplained death.

KEYWORDS: Placental mesenchymal dysplasia; Placenta diseases; Placental; Middle cerebral artery; Uterus; Fetus.

¹ Ginecoobstetra con especialidad en Medicina materno-fetal, asociado al Departamento de Ginecología y Obstetricia.

² Ginecoobstetra.

³ Médico patólogo, adscrito al servicio de Patología.

⁴ Residente de cuarto año del programa de residencia en Ginecología y Obstetricia.

⁵ Especialista en Genética Médica y Perinatal, adscrita al Departamento de Genética del Instituto Nacional de Perinatología.

Hospital Español de México, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Néstor Medina Castro
unidaddeevaluacionfetal@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Medina-Castro N, Rivas García JA, Herrera Cifuentes SL, Velázquez Olgún JG, Medina Castro D. Utilidad del Doppler pulsado feto-placentario en displasia mesenquimal placentaria: reporte de caso y revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (12): 897-904.
<https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.3609>

ANTECEDENTES

La displasia mesenquimal placentaria es poco frecuente, sus criterios diagnósticos, pronósticos, comportamiento y asociaciones clínicas, se han ido definiendo paulatinamente en las últimas tres décadas.^{1,2,3} En la actualidad, aún hacen falta investigaciones que caractericen con mayor precisión los aspectos etiológicos, epidemiológicos, diagnósticos y de vigilancia, además de describir con mayor detalle sus espectros clínico, comórbido y patológico.⁴

Si bien los fetos con displasia mesenquimal placentaria con frecuencia tienen defectos congénitos y síndromes genéticos, también los hay sin anomalías.⁵ Los fetos sin éstas pueden estar en riesgo de muerte intrauterina asociada o no con restricción del crecimiento intrauterino o anemia fetal.⁴ Algunos autores han propuesto que la vigilancia Doppler del estado del feto pudiera tener algún papel en la disminución de la muerte intrauterina en estos casos.^{5,6} En cambio, otros autores reportan que no existen cambios significativos, incluso en casos complicados con restricción en el crecimiento intrauterino.^{4,7,8} El propósito de este reporte es notificar un caso de embarazo complicado con displasia mesenquimal placentaria y feto único sin anomalías, y exponer los hallazgos Doppler materno-fetales que se obtuvieron durante la vigilancia del embarazo. Asimismo, se llevó a cabo una revisión bibliográfica del papel del Doppler pulsado y otras técnicas de vigilancia del bienestar fetal en casos de displasia mesenquimal placentaria.

CASO CLÍNICO

Paciente de 29 años con antecedentes de 4 embarazos, dos cesáreas y un aborto. Los primeros dos embarazos finalizaron mediante cesárea en 2006 y 2007, respectivamente; en ambos casos los recién nacidos fueron de término, sin complicaciones. El tercer embarazo, en los

primeros meses de 2015, fue gemelar, biconal-biamniótico, con discordancia de tamaño entre los fetos que culminó en aborto espontáneo del primer trimestre; se le practicó un legrado uterino. También tuvo síndrome de ovario poliquístico, diagnosticado en 2008, conización cervical por lesión intraepitelial de alto grado y tratamiento quirúrgico de hernia en la columna cervical, en 2013.

El padecimiento actual se inició con el último embarazo, que se diagnosticó en la ecografía de segundo nivel hacia las 13 semanas de embarazo. Se reportó la existencia de feto único vivo, intrauterino, con tamaño apropiado para la edad por amenorrea, anatomía gruesa normal, translucencia nucal de 1.3 mm, con hueso nasal, ducto venoso con índice de pulsatilidad de 1.45 (elevado para edad gestacional), riesgo bajo de insuficiencia placentaria (índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas de 1.49, equivalente a 0.94 múltiplos de la mediana) y placenta con zona en patrón de "racimo de uvas". Con el Doppler color no se detectó flujo sanguíneo (**Figura 1**). Los marcadores bioquímicos del primer trimestre (hormona gonadotropina coriónica humana y proteína plasmática asociada con el embarazo) reportaron riesgo bajo de cromosomopatías.

Con base en el hallazgo placentario y la anormalidad del ducto venoso, se inició el seguimiento ecográfico cada cuatro semanas para evaluar la anatomía fetal de forma más detallada; paralelamente se repitieron las cuantificaciones de las concentraciones de hormona gonadotropina coriónica humana. Las evaluaciones fetales ecográficas y ecocardiográficas de inicios del segundo trimestre y las determinaciones hormonales se reportaron normales. Ante la ausencia de signos ecográficos o bioquímicos sugerentes de cromosomopatía o de alteraciones estructurales fetales se decidió, en conjunto con los padres, la vigilancia expectante, sin recurrir a pruebas



Figura 1. Aspecto de la placenta con displasia mesenquimal a lo largo de la gestación. **A.** Ecografía a las 13 semanas. **B.** Ecografía a las 20 semanas. **C.** Ecografía a las 28 semanas con Doppler color sobreimpuesto. **D.** A la derecha de la imagen se observa el aspecto de la placenta en tercera dimensión. A la izquierda se observan partes fetales.

bioquímicas, moleculares o citogenéticas adicionales.

A la vigésima semana de gestación, durante la evaluación morfológica, persistían las imágenes placentarias descritas, con una extensión aproximada de 80% de la placenta y 20% restante con una apariencia ecográfica normal. La evaluación morfológica fetal fue normal, el peso estimado se ubicó en el límite inferior de referencia y la cantidad de líquido amniótico resultó normal. Estos hallazgos se confirmaron en dos ecografías posteriores efectuadas en las semanas 24 y 28. El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas,

arteria umbilical y cerebral media, se cuantificó cada cuatro semanas hasta la semana 28, que fue la última evaluación ecográfica previa al nacimiento. Todos los parámetros Doppler de esas arterias se reportaron normales conforme a los límites de referencia publicados por el grupo de autores.^{9,10} (**Figura 2**). Durante todo el seguimiento la vigilancia clínica y de laboratorio del estado de la madre, se consideró normal.

A las 31 semanas de embarazo se suscitó la amenaza de parto pretérmino, secundaria a una probable infección de vías urinarias tratada, inicialmente, con cefalosporina de primera

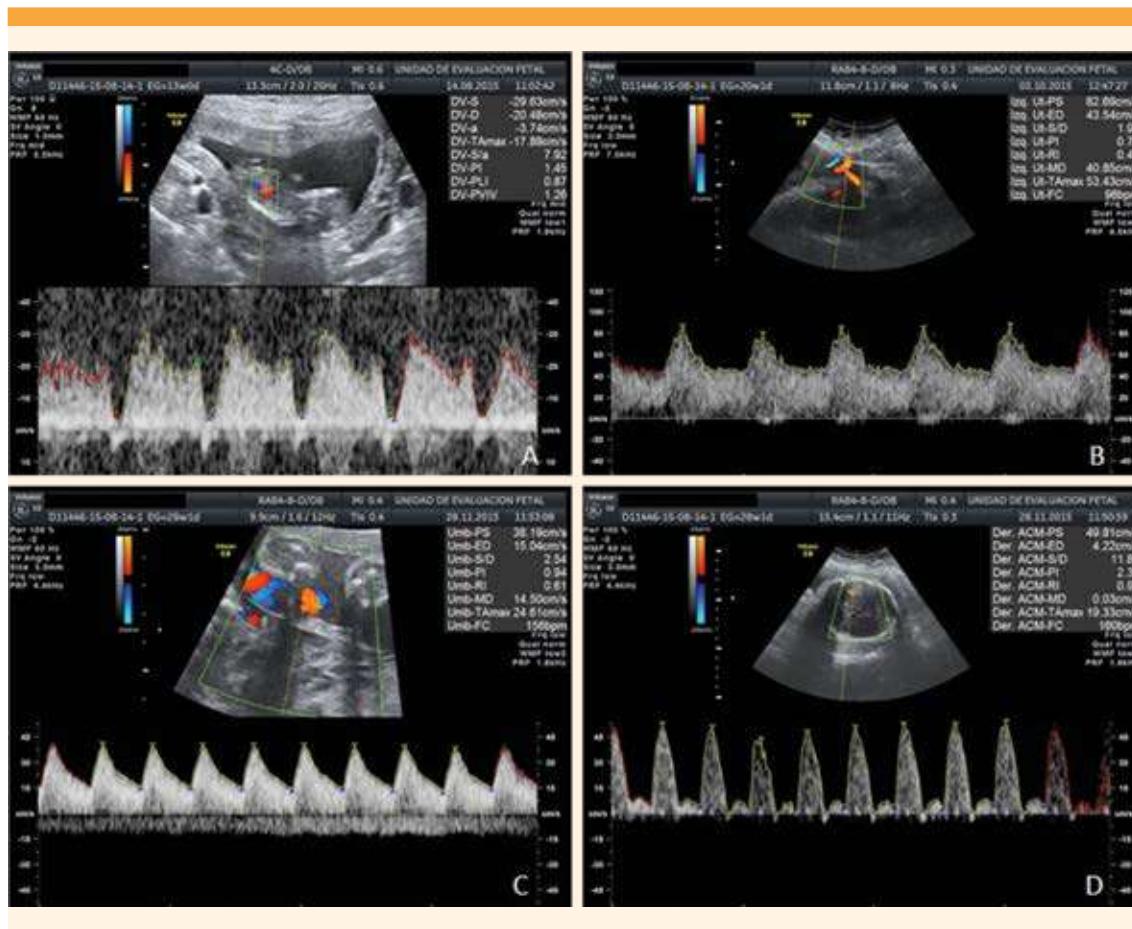


Figura 2. **A.** Ducto venoso a las 13 semanas. **B.** Arterias uterinas a las 20 semanas. **C** y **D.** Arterias umbilical y cerebral media a las 28 semanas.

generación. Durante ese episodio hubo útero-inhibición fallida y se agregó ruptura prematura de membranas pretermino; por eso se decidió la interrupción electiva del embarazo mediante cesárea, luego de completar el esquema de inductores de madurez pulmonar con 24 mg de betametasona divididos en dos dosis de 12 mg cada 24 horas. La recién nacida pesó 1320 g, con Apgar 8-9 y Silverman 2; se hospitalizó en cuidados intensivos neonatales por morbilidad atribuible a la prematuridad. Ahí permaneció 42 días, sin algún padecimiento genético clínicamente aparente. La paciente cursó su puerperio inmediato sin complicaciones por lo que se dio

de alta a las 72 horas de la intervención y el puerperio mediato transcurrió, igualmente, sin contratiempos.

La placenta tuvo una imagen macroscópica en “racimo de uvas” (**Figura 3**). El análisis histopatológico reportó: placenta monocoriónica-monoamniótica de 1200 gramos, con aspecto sugerente de displasia mesenquimal. Las vello-sidades coriales residuales del tercer trimestre con fibrina intervellosa de 30% y calcificación distrófica focal. El cordón umbilical trivascular, de implantación velamentosa, con hipertrofia leve de la túnica media.



Figura 3. Aspecto macroscópico posnatal de la placenta.

En la microscopía las membranas amnióticas se observaron con edema acentuado del estroma del corion liso, caracterizado por formación de pequeños nódulos localizados entre el amnios y el corion. El disco placentario tenía vellosidades coriales del tercer trimestre conservadas, entremezcladas con vellosidades troncales y distales de gran tamaño, a expensas de edema acentuado del estroma, sin pérdida de las células estromales, con disminución en la cantidad de vasos sanguíneos y carencia de proliferación del trofoblasto o formación de cisternas. Se descartó la posibilidad de mola hidatidiforme parcial y se confirmó el hallazgo de displasia mesenquimal placentaria. **Figura 4**

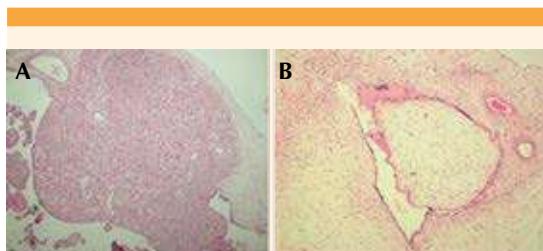


Figura 4. A. Placenta con vellosidades coriales del tercer trimestre, conservadas y entremezcladas con vellosidades edematosas (H y E 5 X). B. Vellosidades con edema del estroma y vasos sanguíneos de paredes engrosadas (H y E 10 X).

METODOLOGÍA

Entre enero y julio de 2020 en PUBMED, OVID y EBSCO se efectuaron búsquedas con los términos: displasia mesenquimal placentaria en combinación con las palabras: ultrasonido, Doppler, cardiotocografía y perfil biofísico.

RESULTADOS

En la primera fase se obtuvieron 78 artículos, de los que se seleccionaron 19 porque mencionaban la evaluación fetal con cualquier técnica de vigilancia del bienestar fetal: Doppler materno-fetal, cardiotocografía y otras variables biofísicas. Además, se agregaron dos artículos que versaban acerca de los aspectos normales del Doppler en el embarazo.

DISCUSIÓN

La vigilancia fetal anteparto es compleja, primero por el diverso espectro de situaciones que condicionan un riesgo fetal y, segundo, por las distintas variables maternas, placentarias y fetales que aportan información del bienestar intrauterino. La displasia mesenquimal placentaria aumenta la probabilidad de muertes fetales inesperadas, restricción del crecimiento intrauterino y otros desenlaces que ameritarían una vigilancia fetal cercana.¹¹ A pesar de esto, no existe acuerdo acerca del método de vigilancia, ni la frecuencia de evaluación, entre otros aspectos.

En relación con la displasia mesenquimal placentaria existe poca información acerca de la utilidad del perfil hemodinámico feto-placentario evaluado con ultrasonido Doppler pulsado y la que existe es contradictoria. El primer reporte en este sentido lo publicaron Jauniaux y colaboradores.⁷ Estos investigadores mencionan que cuando los padres no deciden finalizar el embarazo, la impedancia medida con índices de pulsatilidad y resistencia en la arteria umbilical y uterinas son

normales. En una revisión sistemática, Nayeri y su grupo mencionan que la evaluación Doppler puede ser de utilidad en casos de displasia mesenquimal placentaria complicados con restricción del crecimiento intrauterino; lo contradictorio es que en su publicación no existe alguna evidencia que respalde esta afirmación.⁵ Sudano y coautores reportaron un caso de displasia mesenquimal placentaria complicado con muerte fetal inesperado y arteria uterina normal.⁸ Más recientemente, en su revisión sistemática Alvarez-Silvares y colaboradores mencionan que ante la alta frecuencia de óbitos, independientemente de que haya o no restricción del crecimiento intrauterino se justifica la vigilancia intensiva con Doppler, con el propósito de disminuir este desenlace.¹² En su serie de casos, Guenot y su grupo mencionan un caso con restricción del crecimiento intrauterino y Doppler normal sin aclarar los vasos que evaluaron.⁴

En un caso interesante de embarazo gemelar monocorial-biamniótico, parte de la placenta tuvo datos de displasia mesenquimal placentaria. El feto que dependía de esta área placentaria resultó con restricción del crecimiento intrauterino con flujo ausente en la arteria umbilical y onda A reversa en el ducto venoso. A pesar de ello, estos hallazgos Doppler pueden explicarse en términos de la proporción de la placenta del feto con restricción del crecimiento intrauterino más que por la displasia mesenquimal placentaria.¹³ De igual forma, Doroftei y coautores reportaron un caso de displasia mesenquimal placentaria complicada con restricción del crecimiento intrauterino y estado hipertensivo en el que se observó flujo reverso en la arteria umbilical y flujo reverso de la onda A en el ducto venoso. El estado hipertensivo de la madre sugeriría un cierto grado de insuficiencia placentaria sobreimpuesta a una placenta con displasia mesenquimal placentaria.¹⁴

Los datos hasta ahora publicados parecen sugerir que los embarazos con displasia mesenquimal placentaria y los fetos sin anomalías aparentes

tienen un espectro variado de comportamiento y, por tanto, es necesario individualizar cada caso.¹⁵ Los pacientes con comorbilidad, es decir donde además de una sospecha de displasia mesenquimal placentaria existen otras condiciones de riesgo fetal, como la restricción del crecimiento intrauterino, hipertensión u otras alteraciones de la salud placentaria y de la madre, el método y frecuencia de vigilancia deberá ajustarse al tipo de complicación que coincide con la displasia mesenquimal placentaria.^{16,17} El Doppler de la arteria umbilical puede ser de utilidad en algunos casos donde se sospeche insuficiencia placentaria sobreagregada a la displasia mesenquimal placentaria.¹⁴ Se ha propuesto que el Doppler de la arteria cerebral media debiera medirse cada semana, a partir de la semana 24, porque algunos casos de displasia mesenquimal placentaria pueden complicarse con anemia fetal microangiopática de origen placentario.⁶ En cambio, como está asentado en este y otros reportes, el Doppler de las arterias uterinas parece ser de poca utilidad en casos de displasia mesenquimal placentaria.

En casos de displasia mesenquimal placentaria donde los fetos son asintomáticos y genéticamente normales y sin alguna comorbilidad asociada, el método de vigilancia y su periodicidad, es difícil de definir. Estos fetos pueden no dar signos de deterioro Doppler y, por tanto, resultar en muertes intrauterinas inesperadas.^{8,16,18} Esto, además, representa un gran reto para establecer el momento óptimo de finalización del embarazo. La utilidad de los parámetros biofísicos aún no se explora lo suficiente en casos de vigilancia fetal anteparto y displasia mesenquimal placentaria. No obstante, se ha dicho que antes de la muerte intrauterina puede sobrevenir un estado fetal no tranquilizador a distintos intervalos de tiempo.¹⁸ En todo caso, los padres deberán ser informados acerca de las altas tasas de óbitos inexplicables a los que se asocia la displasia mesenquimal placentaria.



En el caso aquí reportado se planeó intensificar la vigilancia semanal con evaluaciones hemodinámicas y biofísicas a partir de la semana 32; sin embargo, ante el parto pretérmino que sobrevino en la semana 31 no fue posible continuarla. El líquido amniótico permaneció normal hasta la última evaluación ecográfica del bienestar y los movimientos fetales reportados por la madre siempre fueron normales.

De los casos publicados hasta la fecha, los menos son los que se diagnostican en el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, cada vez hay más casos que se detectan a edades tempranas del embarazo.¹⁹ Esto permite trazar una ruta diagnóstica oportuna que permita establecer pronósticos acertados y planear la vigilancia prenatal.

La vigilancia fetal anteparto de fetos con displasia mesenquimal placentaria debe discriminar: primero, que haya fetos con defectos y síndromes congénitos, pero también sin estas anomalías;²⁰ segundo, de estos últimos están los que tienen comorbilidad materno-placentaria (restricción en el crecimiento y estados hipertensivos) y los que cursan sin comorbilidad.¹⁷ Los primeros deben vigilarse antes del nacimiento de forma distinta que los últimos.²¹ Cuando hay datos de insuficiencia placentaria sobreimpuesta a la displasia mesenquimal placentaria, el Doppler pulsado de la arteria umbilical puede aportar información relevante. Los fetos con displasia mesenquimal placentaria sin anomalías, síndromes ni comorbilidades materno-placentarias, aún tienen un riesgo de muerte intrauterina que persiste hasta finales del tercer trimestre. En estos casos, los métodos de vigilancia deberán incluir, pero no restringirse, a la prueba de registro basal y Doppler materno-fetal. Por último, en casos de sospecha de anemia fetal, está indicada la vigilancia semanal con velocidad pico de la arteria cerebral media. Siempre deberá hacerse participar a los padres en la toma de decisiones obstétricas.

CONCLUSIONES

La displasia mesenquimal placentaria tiene un amplio espectro de comportamientos clínicos. Para los fetos sin anomalías no existen lineamientos claros para la vigilancia fetal. Se sugiere la evaluación seriada del bienestar fetal que incluya, pero no restringa, evaluación Doppler materno-fetal y registro cardiotocográfico, entre otras variables biofísicas que tienen un riesgo elevado de óbito inexplicable.

Agradecimiento

Al Dr. Juan Manuel Medina Lomelí por sus enseñanzas en Obstetricia y vigilancia fetal anteparto.

REFERENCIAS

1. Takayama M, et al. Abnormally large placenta associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1986; 22: 165-8. doi. 10.1159/000298909
2. Moscoso G, Jauniaux E. Placental vascular anomaly with diffuse mesenchymal stem villous hyperplasia: new clinicopathological entity? *Pathol Res Pract* 1991; 187: 324-8. doi. 10.1016/S0344-0338(11)80791-0
3. Woo G, et al. Placental mesenchymal dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; e3-e5. doi. 10.1016/j.ajog.2011.08.019
4. Guenot C, et al. Placental mesenchymal dysplasia: An underdiagnosed placental pathology with various clinical outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 234: 155-64. doi. 10.1016/j.ejogrb.2019.01.014.
5. Nayeri UA, et al. Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41 (4): 366-74. doi. 10.1002/uog.12359.
6. Simeone S, et al. Management of placental mesenchymal dysplasia associated with fetal anemia and IUGR. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 184: 132-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.024.
7. Jauniaux E, et al. Perinatal features associated with placental mesenchymal dysplasia. *Placenta.* 1997; 18 (8): 701-6. doi. 10.1016/s0143-4004(97)90012-6.
8. Sudano MC, et al. Placental mesenchymal dysplasia, a case of intrauterine sudden death in a normal-sized fetus. *J Prenat Med.* 2013; 7 (1): 9-11. doi. 10.11138/jpm/2013.7.1.009
9. Medina Castro N, et al. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de las arterias uterina y umbilical durante el embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74: 504-15.

10. Medina Castro N, et al. Valores de referencia del índice de pulsatilidad y velocidad máxima en la arteria cerebral media fetal durante el embarazo normal. Ginecol Obstet Mex 2006; 74: 376-82.
11. Pham T, et al. Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and fetal demise: A report of 11 new cases and a review of the literature. Am J Clin Pathol. 2006; 126 (1): 67-78. doi: 10.1309/RV45-HRD5-3YQ2-YFTP.
12. Alvarez-Silvares E, et al. Displasia mesenquimal de placenta: revisión sistemática. Ginecol Obstet Mex. 2018; 86 (1): 70-83. <http://dx.doi.org/10.24245/gom.v86i1.1704>
13. Gheysen W, et al. Discordance for placental mesenchymal dysplasia in a monochorionic diamniotic twin pregnancy: A case report. Clin Case Rep. 2018; 6 (8): 1557-1560. doi: 10.1002/ccr3.1662.
14. Doroftei B, et al. A case report of placental mesenchymal dysplasia: A rare case of a genetically normal fetus with severe intrauterine growth restriction. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (8): e14554. doi: 10.1097/MD.00000000000014554.
15. Psarris A, et al. Placental Mesenchymal Dysplasia: Ultrasound Characteristics and Diagnostic Pitfalls. Ultrasound Int Open. 2020; 6 (1): E2-E3. doi: 10.1055/a-1180-9571.
16. Ishikawa S, et al. Prospective risk of stillbirth in women with placental mesenchymal dysplasia. J Obstet Gynaecol Res. 2015; 41 (10): 1562-8. doi: 10.1111/jog.12757.
17. Kuwabara Y, et al. Unique Clinical and Histological Features of Placental Mesenchymal Dysplasia Complicated by Severe Preeclampsia in the Midtrimester. AJP Rep. 2020; 10 (1): e113-e117. doi: 10.1055/s-0040-1709186.
18. Yamada A, et al. Placental mesenchymal dysplasia, a case of intrauterine sudden death. Kobe J Med Sci. 2014; 60 (1): E1-4. <http://www.med.kobe-u.ac.jp/journal/contents/60/E1.pdf>.
19. Gerli S, et al. Early ultrasonographic diagnosis of placental mesenchymal dysplasia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 18 (17): 2419-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.024>.
20. Oide S, et al. Placental mesenchymal dysplasia with a good outcome: A case report. J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45 (11): 2284-88. doi: 10.1111/jog.14095.
21. Colpaert RM, et al. Diagnosis and Management of Placental Mesenchymal Disease. A Review of the Literature. Obstet Gynecol Surv. 2019; 74 (10): 611-622. doi: 10.1097/OGX.0000000000000716.

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015>.