

Trabajos Originales

SIGNIFICADO CLÍNICO DEL DOPPLER PATOLÓGICO EN LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA EN FETOS DEL TERCER TRIMESTRE

Walter Ventura Laveriano ¹, Conny Nazario Redondo. ²

¹ Unidad de Medicina Fetal, Instituto Nacional Materno Perinatal. ² Programa de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

RESUMEN

Antecedentes: La flujometría Doppler fetal es usada de forma rutinaria y sistemática. Es incierta la utilidad clínica del Doppler de la arteria cerebral media (ACM) en fetos del tercer trimestre con crecimiento normal. **Objetivo:** Determinar los resultados perinatales en fetos del tercer trimestre con índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media (ACM) bajo el percentil 5 comparado con fetos con Doppler cerebral normal. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo en fetos del tercer trimestre durante 2008. Se seleccionaron dos grupos según IP en la ACM: menor del percentil 5 y mayor del percentil 5. **Resultados:** Durante el período de estudio 265 fetos cumplieron los criterios de inclusión. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a sus características principales. En el grupo con IP menor del percentil 5, la edad gestacional al nacimiento fue mayor: 39,4 vs 38,9 semanas ($p=0,001$); sin embargo, el número de partos pretérminos fue similar ($p=0,89$). En el grupo con IP en la ACM menor del 5 se efectuaron 19 (25,7%) cesáreas por distrés fetal similar al grupo con Doppler cerebral normal 42 (22%) ($p=0,51$). No hubo diferencia significativa en ambos grupos respecto al puntaje de Apgar menor de 7 a los 5 minutos (5,4% vs 3,1%, $p=0,47$) ni en el número de ingresos del recién nacido a unidad de cuidados intensivos (10,8% vs 6,3%, $p=0,32$). **Conclusiones:** Los fetos del tercer trimestre con IP bajo el percentil 5 en el Doppler de la ACM, muestran resultados perinatales similares a los fetos con Doppler cerebral normal.

PALABRAS CLAVE: *Doppler, arteria cerebral media, índice pulsatilidad*

SUMMARY

Background: Doppler studies are being used routinely and with no specific indication. There is no evidence about the clinical significance of pulsatility index (PI) below 5th centile in the middle cerebral artery (MCA) in fetuses at third trimester. **Objective:** To determine perinatal outcomes in fetuses at third trimester with PI<5th centile in the middle cerebral artery (MCA) compared to fetus with normal cerebral Doppler studies. **Methods:** A retrospective cohort study was designed. We included women pregnant with Doppler studies at third trimester during 2008. We categorized two groups according to the PI in the MCA, below the 5th centile and above the 5th centile. **Results:** 265 patients met inclusion criteria. Both groups were similar and homogeneous based on their main characteristics. The PI below 5th centile group showed a higher mean gestational age 39.4 vs. 38.9 weeks ($p=0.001$). However, after categorization in preterm delivery below 37 weeks there was no significant difference ($p=0.89$). In fetuses with PI<5th centile, 19 (25.7%) cesarean sections were performed due to fetal distress and similarly 42 (22%) cesarean sections were performed in

the control group ($p=0.51$). $PI < 5$ th centile was not associated with a 5-min Apgar score below 7 (5.4% vs. 3.1%, $p=0.47$). Similarly, there was no difference in the admission to neonatal intensive care unit (10.8% vs. 6.3%, $p=0.31$) between both groups. *Conclusions:* Fetuses at third trimester with pulsatility index below the 5th centile in the cerebral middle artery Doppler have similar perinatal outcomes compared to fetus with normal cerebral Doppler studies.

KEY WORDS: *Doppler, middle cerebral artery, pulsatility index*

INTRODUCCIÓN

El estudio de la hemodinámica placentaria y fetal a través de la flujometría Doppler de los principales vasos como la arteria umbilical y cerebral media, nos ha permitido comprender el proceso de adaptación y respuesta fisiológica así como el posible deterioro fetal ante un proceso de hipoxia crónica, como el que sucede en la preeclampsia severa y restricción de crecimiento uterino por insuficiencia placentaria. Aquellos fetos comprometidos por dichas patologías mostrarán en su mayoría alteración en el flujo Doppler de la arteria umbilical, a través de altos índices de pulsatilidad, y alteración del flujo Doppler de la arteria cerebral media (ACM) mostrando índices de de pulsatilidad (IP) bajos, lo que indica que existe un fenómeno de redistribución sanguínea (brain sparing) hacia el principal órgano fetal que es el cerebro, fenómeno muy conocido y aceptado (1). Sin embargo en nuestro trabajo diario observamos fetos aparentemente sanos con crecimiento adecuado en el tercer trimestre, que muestran bajos IP en el estudio Doppler de la ACM. Estudios previos señalan su importancia en embarazos de alto riesgo, pero no en aquellos de bajo riesgo. (2,3). El objetivo de este estudio fue determinar los resultados perinatales en fetos del tercer trimestre con crecimiento normal, que muestran como hallazgo "patológico" el IP Doppler de la ACM debajo del percentil 5, comparado con fetos del tercer trimestre con IP Doppler cerebral normal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de investigación de cohorte retrospectivo. Se incluyeron todas las pacientes gestantes examinadas en la Unidad de Medicina Fetal del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) con indicación de Doppler que cumplieran los criterios de inclusión desde enero a diciembre del 2008. El índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media (ACM) fue medido en todas las pacientes siguiendo los criterios estandarizados (4,5): a) corte axial de la cabeza fetal a nivel del ala

mayor del esfenoides, b) Doppler color con magnificación para visualizar la trayectoria de la ACM, c) volumen de la muestra calibrado a 2 mm y colocado en el tercio interno de la ACM con un ángulo menor de 30° . La medición del IP se realizó a partir de por lo menos 5 ondas de características similares. Las mediciones Doppler se realizaron con los ecógrafos Voluson GE 730 Expert y Phillips HD11, ambos con transductor convexo de 3.5Mhz.

Los resultados perinatales a evaluar fueron: a) cesárea por distrés fetal (término de la gestación por vía abdominal por distrés fetal o sufrimiento fetal agudo), b) ingreso del recién nacido a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), c) puntaje Apgar menor de 7 a los 5 minutos, d) peso al nacer en gramos. e) edad gestacional en semanas confirmadas por fecha de última menstruación y/o por ecografía del primer trimestre. Cuando hubo discordancia mayor de 7 días se consideró la ecografía del primer trimestre para el cálculo de la edad gestacional.

Los criterios de inclusión fueron: 1) gestantes de 35 a 41 semanas confirmadas por fecha de última menstruación y/o por ecografía del primer trimestre, 2) gestantes con peso fetal estimado mayor del percentil 10 al momento del examen según tablas de Hadlock (6), y 3) gestantes sin previa evaluación Doppler en el actual embarazo. Los criterios de exclusión fueron: 1) embarazos múltiples 2) fetos con malformaciones confirmadas al nacimiento, 3) fetos con más de una evaluación Doppler por la sospecha de alto riesgo y 4) gestantes con datos incompletos para el análisis.

Los datos fueron sometidos a un análisis descriptivo en las que se midieron pruebas de tendencia central, medidas de dispersión y se evaluó la normalidad de todas las variables continuas con el estadístico Kolmogorov-Smirnov. El análisis comparativo se efectuó con el test t-Student en el caso de las variables continuas con curva de distribución normal, y en el caso de las variables continuas sin distribución normal se realizó el análisis comparativo con test U-Mann Whitney. Para el caso de las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher.

Se considerará significativo un $p < 0,05$. El análisis se realizó con ayuda del software SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 4841 ecografías, 1974 (40,8%) correspondieron a fetos de 35 semanas o más. De estos, el 38,3% (757/1974) tenían solicitud de valoración Doppler. Se excluyeron embarazos múltiples (n: 32), pacientes con más de una evaluación Doppler (n: 93), malformaciones congénitas (n: 61), pacientes con sólo valoración Doppler de la arteria umbilical (n: 197), pacientes datos incompletos (n: 276). El análisis final se realizó en 265 fetos. No hubo casos de muerte perinatal. Se efectuó el análisis univariado para las variables principales. La media de la ACM fue $1,55 \pm 0,43$. El percentil 5 fue 0,86 y el percentil 95 fue 2,28. El 27,9% (n: 74) tuvieron índice bajo el percentil 5.

En la Tabla I se observa los percentiles según edad gestacional. Ambos grupos fueron similares en cuanto a sus características generales (Tabla II). En la Tabla III se muestra los resultados perinatales de acuerdo al IP en la ACM. No hubo diferencia significativa entre ambos grupos respecto de la arteria umbilical. Los fetos con IP bajo el percentil 5 tuvieron menor peso al nacer que los fetos con Doppler cerebral normal; sin embargo, cuando se categorizó el peso (menor de 2500 g y mayor o igual a 2500 g) no se encontró diferencia significativa. Del mismo modo, al comparar la edad gestacional se observó una diferencia significativa de una semana; sin embargo, cuando se categorizó la edad gestacional de acuerdo a parto pretérmino menor de 37 semanas y mayor o igual de 37 semanas, no se encontró diferencia significativa.

Los resultados perinatales principales, en lo que respecta a tasa de cesáreas por distrés fetal,

ingreso del recién nacido a la unidad de cuidados intensivos neonatales y Apgar menor de 7 a los 5 minutos fueron similares en ambos grupos.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio describe que no existe diferencia significativa ni clínica entre fetos del tercer trimestre con IP bajo el percentil 5 en el Doppler de la ACM comparado con fetos con flujometría Doppler cerebral normal, por lo que no existe beneficio clínico de valorarlo rutinariamente.

La indicación actual para la valoración Doppler de la ACM lo constituye la restricción de crecimiento fetal, la anemia fetal y cualquier condición que devenga en hipervolemia hacia un territorio determinado, como por ejemplo un tumor sacrococcígeo (7,8). Excepcionalmente se puede diagnosticar una anomalía en el territorio arterial del cerebro fetal, como duplicación de arteria cerebral media como lo mostramos recientemente (9).

Los estudios Doppler en la circulación fetal indican que ante un ambiente de hipoxemia existe un fenómeno de centralización de flujo (brain sparing), el cual es caracterizado por una disminución del IP en la ACM (10,11). Existe una secuencia descrita de los cambios hemodinámicos que ocurre con el deterioro progresivo de la condición fetal, que se inicia con el aumento de la resistencia en la arteria umbilical, llevando a mostrar en un estadio avanzado la ausencia de diástole o incluso diástole reverso (12), por lo que su uso constituye una herramienta moderna en el manejo de los fetos con restricción de crecimiento. Sin embargo, observamos fetos con biometría normal y Doppler de arteria umbilical normal que muestran índice de pulsatilidad cerebral alterado, lo cual creemos que es un evento fisiológico y transitorio, que no debe hacer cambiar el manejo en estos fetos.

Tabla I
PERCENTILES DE LA ACM SEGÚN EDAD GESTACIONAL

EG	n	Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
35	42	0,7280	0,9040	1,3575	1,6000	1,9450	2,2580	2,5640
36	70	0,9505	1,1840	1,3900	1,5550	1,8375	2,0900	2,6080
37	70	0,8165	0,8970	1,1950	1,5250	1,9025	2,1650	2,2890
38	48	0,7200	0,9090	1,1725	1,3750	1,7200	2,0900	2,1945
39	15	1,0500	1,0860	1,1900	1,3400	1,7300	1,9820	
40	18	0,8900	0,9980	1,3225	1,4100	1,5175	1,6160	
41	2	1,1500	1,1500	1,1500	1,4400			

ACM: arteria cerebral media. EG: edad gestacional en semanas.

Tabla II
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Variable	IP de ACM normal n = 191	IP de ACM < percentil 5 n = 74	Valor p
Edad materna ⁽ⁱ⁾	26,02 ± 7,05	26,57 ± 6,69	0,59
EG al examen ⁽ⁱⁱ⁾	36,96 ± 1,47	36,92 ± 1,32	0,84
Paridad ⁽ⁱⁱⁱ⁾			
- Nulípara	126 (65,9%)	56 (75,7%)	0,126
- Multípara (≥ 1 parto)	65 (34,1%)	18 (24,3%)	
Antecedente de preeclampsia	4 (5,4%)	7 (3,8%)	0,51
Antecedente de RCIU	10 (5,2%)	5 (6,8%)	0,85

EG: edad gestacional en semanas. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino. IP: índice de pulsatilidad. ACM: arteria cerebral media. La comparación entre IP de la ACM normal y menor de percentil 5 se realizó mediante (i) U-test de Mann Whitney para las variables continuas; (ii) t-student para las variables continuas con distribución normal y (iii) test exacto de Fisher para las variables categóricas.

Tabla III
RESULTADOS PERINATALES SEGÚN EL IP DE LA ACM

Variable	IP de ACM normal n = 191	IP de ACM < percentil 5 n = 74	Valor p
IP arteria umbilical ⁽ⁱ⁾	0,83 (0,71-0,91)	0,93 (0,72-1,05)	0,246
Índice de líquido amniótico ⁽ⁱ⁾	10,6 (9-12)	9,4 (8-11)	0,113
Sexo ⁽ⁱⁱ⁾			
- Femenino	87 (49,4%)	35 (47,2%)	0,89
- Masculino	104 (50,6%)	39 (52,8%)	
Peso al nacimiento ⁽ⁱⁱⁱ⁾	3415,1 ± 33,8	3283 ± 52,6	0,039*
Peso al nacimiento ⁽ⁱⁱⁱ⁾			
- ≤ 2500 g	3 (1,6%)	3 (4,1%)	0,22
- > 2500 g	188 (98,4%)	71 (95,9%)	
Edad gestacional ⁽ⁱ⁾	38,9 (38-40)	39,4 (39-40)	0,001*
EG < 37 ⁽ⁱⁱ⁾	3 (1,6%)	1 (1,4%)	
EG ≥ 37	188 (98,4%)	73 (98,6%)	0,89
Tipo de parto ⁽ⁱⁱ⁾			
- Cesárea	110 (57,6%)	39 (52,7%)	0,49
- Vaginal	81 (42,4%)	35 (48,3%)	
Cesárea por distrés fetal ⁽ⁱⁱ⁾			
- No	149 (78%)	55 (74,3%)	
- Sí	42 (22%)	19 (25,7%)	0,51
Apgar < 7 a los 5 minutos ⁽ⁱⁱ⁾			
- No	185 (96,9%)	70 (94,6%)	
- Sí	6 (3,1%)	4 (5,4%)	0,47
Ingreso de RN a UCIN	8(6,3%)	12 (10,8%)	0,32

IP: índice de pulsatilidad. ACM: arteria cerebral media. EG: edad gestacional en semanas. RN: recién nacido. UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. (i) Medias, la comparación se realizó con U-test de Mann Whitney. (ii) Prueba chi cuadrado para las variables categóricas. (iii) t-student para las variables continuas con distribución normal. * Significativo.

Dado de que no existe bibliografía al respecto, decidimos evaluar en nuestro estudio todas las pacientes atendidas en el periodo de un año con indicación expresa de Doppler fetal. Los grupos de estudio fueron homogéneos y comparables y a pesar de ser examinados en una unidad de medicina fetal fueron considerados como de bajo riesgo ya que el 94% (n: 249) fueron pacientes no hospitalizadas. No hubo diferencia significativa en lo que respecta al índice de líquido amniótico en ambos grupos y del mismo modo en el Doppler de la arteria umbilical. No encontramos diferencia clínicamente significativa, al comparar ambos grupos de acuerdo al peso al nacimiento (peso menor de 2500 g, $p=0,22$). La edad gestacional fue mayor en fetos con IP menor del percentil 5, lo cual es de esperar porque se sabe que conforme avanza la edad gestacional el IP de la ACM disminuye hasta la semana 41, mostrando una curva parabólica en la mayoría de tablas de referencia (5,10,13-16). Cuando categorizamos la edad gestacional en un evento clínicamente importante, es decir gestación pretérmino menor de 37 semanas, no hubo diferencia significativa.

Nuestros hallazgos indican de que un IP menor del percentil 5, basados en el nomograma de Arduini y cols (5), en fetos considerados normales, es un hallazgo que lo podemos encontrar con relativa frecuencia (27%), y que esto no traduce distrés fetal cuando lo comparamos según la tasa de cesárea por distrés, según el puntaje de apgar menor de 7 a los 5 minutos, y según el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Cheema y cols (17), en una serie prospectiva y en gestantes de alto riesgo, mostraron que no existe asociación entre centralización del flujo sanguíneo cerebral en las 24 horas previas al nacimiento y gases arteriales al nacimiento. Nuestro estudio fue retrospectivo y no se pudo incluir la definición de distrés fetal basado en el pH real del feto. Además, no pudimos determinar las razones exactas que motivaron a los médicos la solicitud Doppler. Otra limitación de nuestro estudio es el gran número de gestantes excluidas con datos incompletos para el análisis.

El tiempo promedio de velocidad máxima (TAVM) en la ACM se incrementa durante el último trimestre del embarazo, sugiriendo un aumento fisiológico del flujo sanguíneo cerebral que se produce durante este periodo (18), por lo que se debe tener cuidado de no interpretar la reducción en la resistencia de la arteria cerebral media que ocurre al final del embarazo como una anomalía. Shono y cols (19,20), observaron mayor resistencia en la ACM en la fase activa comparado con la fase de reposo fetal, sugiriendo que debemos evaluar el flujo cerebral en

un período mayor y teniendo en consideración los períodos de actividad del feto. De la misma manera que nosotros, Myberg y cols (21), en una serie de 229 fetos no encontraron diferencia significativa en los resultados perinatales en fetos con alteración del Doppler cerebral, donde la capacidad diagnóstica para un resultado adverso fue 11%, sugiriendo no beneficio alguno. El mismo grupo un año después sugiere su utilidad sólo cuando existe alteración en el Doppler de la arteria umbilical (22).

Clásicamente, se usa el Doppler de la ACM en el manejo de fetos con restricción de crecimiento fetal. Estudios más recientes señalan la utilidad del Doppler de la ACM no en todos los fetos pequeños, sino en lo que además de la restricción de crecimiento fetal presenten alteración en el Doppler de la arteria umbilical (23). Sin embargo, pareciera ser que el Doppler de la ACM no añade algún valor al manejo de los fetos inclusive con RCIU, sino más bien al entendimiento de la fisiopatología del feto hipóxico crónico. Baschat y cols (24), en la serie más grande hasta el momento de 502 fetos con RCIU severo (definido como circunferencia abdominal bajo el percentil 5 e IP de la arteria umbilical mayor al percentil 95) mostraron que la valoración de la ACM, no añade mayor utilidad clínica al compararlo con el estudio Doppler venoso y el estudio de la reactividad cardíaca fetal.

CONCLUSIÓN

Nuestro trabajo contribuye a direccionar el uso del Doppler cerebral en nuestros pacientes al mostrar que un IP bajo el percentil 5 en fetos de bajo riesgo del tercer trimestre, no traduce de ninguna manera un hallazgo patológico, sino que debe interpretarse en el contexto clínico. El Doppler juega un rol importante al igual que la cardiotocografía en la evaluación del bienestar fetal, pero no debe usarse en forma rutinaria y sistemática. Estudios prospectivos adicionales que incluyan resultados neonatales inmediatos y mediatos ayudaran a ponderar el real uso rutinario del Doppler de la ACM. Creemos que en el momento actual el estudio Doppler del feto es siempre después de la valoración integral y biométrica, siempre y cuando exista una razón clínica para ello.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wladimiroff W, Wijngaard. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987;69:705-9.
2. Alatas C, Aksoy E, Akarsu C, Yakin K, Bahceci M.

- Prediction of perinatal outcome by middle cerebral artery Doppler velocimetry. *Arch Gynecol Obstet* 1996;258:141-6.
3. Dubiel M, Gudmundsson S. Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. *Early Hum Dev* 1997;47:177-84.
 4. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005;24:425-30.
 5. Arduini, Rizzo. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med* 1990;18:165-72.
 6. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129-33.
 7. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard of care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med* 2005;24:697-702.
 8. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:323-30.
 9. Ventura W, Nazario C, Ingar J, Huertas E, Limay O, Castillo W. Prenatal sonographic diagnosis of duplicated middle cerebral artery. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:40-2.
 10. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1262-70.
 11. Vyas S, Nicolaides K. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypocaemia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:797-803.
 12. Tyrrell S, Obaid AH, Lilford RJ. Umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of fetal hypoxia and acidosis at birth. *Obstet Gynecol* 1989;74(3 Pt 1):332-7.
 13. Bahlmann F, Reinhard I, Krummenauer F, Neubert S, Macchiella D, Wellek S. Blood flow velocity waveforms of the fetal middle cerebral artery in a normal population: reference values from 18 weeks to 42 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2002;30:490-501.
 14. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Feb;21:124-7.
 15. Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:287-96.
 16. Tarzamni MK, Nezami N, Sobhani N, Eshraghi N, Tarzamni M, Talebi Y. Nomograms of Iranian fetal middle cerebral artery Doppler waveforms and uniformity of their pattern with other populations' nomograms. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:50.
 17. Cheema R, Dubiel M, Gudmundsson S. Signs of fetal brain sparing are not related to umbilical cord blood gases at birth. *Early Hum Dev* 2009;85:467-70.
 18. Gunnarsson O, Karen M. Blood flow velocity waveforms in the middle cerebral, renal and femoral arteries of human fetuses. *Eur J Ultrasound* 1996;3:251-9.
 19. Shono M, Shono H, Ito Y, Muro M, Uchiyama A, Sugimori H. The effect of behavioral states on fetal heart rate and middle cerebral artery flow-velocity waveforms in normal full-term fetuses. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:275-80.
 20. Shono M, Shono H, Sugimori H. Dynamic changes in the middle cerebral artery perfusion in normal full-term human fetuses in relation to the timing of behavioral state. *Early Hum Dev* 2000;58:57-67.
 21. Meyberg R, Hendrik HJ, Ertan AK, Friedrich M, Schmidt W. The clinical significance of antenatal pathological Doppler findings in fetal middle cerebral artery compared to umbilical artery and fetal aorta. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:92-4.
 22. Meyberg R, Tossounidis I, Ertan AK, Friedrich M, Schmidt W. The clinical significance of antenatal pathological Doppler findings in the fetal middle cerebral artery in cases with peripheral reduced diastolic doppler flow but no absence of end-diastolic flow in the umbilical artery or fetal aorta. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:17-9.
 23. Strigini FA, De Luca G, Lencioni G, Scida P, Giusti G, Genazzani AR. Middle cerebral artery velocimetry: different clinical relevance depending on umbilical velocimetry. *Obstet Gynecol* 1997;90(6):953-7.
 24. Baschat A, Kush M, Manogura A, Moyano D, Turan S, Berg C, *et al.* Integrating Doppler and biophysical parameters in management of intrauterine growth restriction (IUGR): Middle cerebral artery (MCA) doppler is irrelevant. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:S99-S.
-