



Avances en las aplicaciones de la velocimetría Doppler en ginecología

Resumen

Si bien la ecografía ya representa un avance notable en el diagnóstico de patologías ginecológicas, el Doppler color ha incrementado estas posibilidades, ya que en ginecología nos ha permitido conocer el patrón vascular normal, así como el de determinadas patologías, y saber a través del análisis espectral de la onda de velocidad de flujo la velocidad y resistencia de la onda y asociarla con determinados procesos fisiológicos o con patologías determinadas. El Doppler color, junto con el abordaje ecográfico por vía transvaginal, nos ha llevado a un nivel de entendimiento y diagnóstico seguro y óptimo de la fisiología y patología pélvica. En este artículo se revisa los avances en tres campos específicos: el estudio del ciclo menstrual e infertilidad, el diagnóstico diferencial del embarazo ectópico, y lugar en el diagnóstico de malignidad de masas ováricas.

Palabras clave: ecografía Doppler transvaginal, folículos antrales, embarazo ectópico, signo de la cuerda, proyecciones papilares, puntaje ecográfico, shunts arterio-venosos.

Alfredo Guzmán MD. MPH.

Director, Ecco Diagnóstico, Escuela de Ecografía, Lima, Perú

Correspondencia:

Dr. Alfredo Guzmán.

Av. Conquistadores 1288, San Isidro, Lima, Perú
Correo electrónico: eccodiagnostico@speedy.com.pe

Rev Per Ginecol Obstet. 2009;55:167-173.

Advances in Doppler velocimetry applications in gynecology

ABSTRACT

Ultrasound has represented an important tool in the diagnosis of gynecological pathologies. With the addition of Doppler color these possibilities have improved. Doppler color gives us the opportunity to know the vascular pattern of certain pathologies, and through the wave flow spectral analysis we know the velocity and the resistance of certain waves in various diseases. Doppler color and transvaginal ultrasound allow a level of understanding and diagnosis of pelvic physiology and pathology. In this article we review advances in three specific fields: study of the menstrual cycle and infertility; differential diagnosis of ectopic pregnancy; and diagnosis of malignancy in ovarian tumors.

Key words: *transvaginal Doppler ultrasound, antral follicles, ectopic pregnancy: the leash sign, papillary projections, ultrasound score, arterial-venous shunts.*

Desde que Ian Donald presentó, en 1963, la primera imagen ecográfica en modo B estático de un quiste de ovario en la pelvis de una paciente, se ha producido un cambio radical en el diagnóstico obstétrico y ginecológico. La ecografía logró levantar el velo que significaba la pared abdominal y prácticamente permitió al especialista ver el interior de la pelvis, en el caso ginecológico, y al interior del útero gestante, en el área obstétrica. Nos permitió apreciar las estructuras pélvicas y especialmente el desarrollo de la gestación desde sus inicios, con la aparición del saco gestacional. Y, luego, con la implementación del

modo B en tiempo real permitió ver al feto en movimiento. La posibilidad de medir el desarrollo fetal a través de la biometría y la capacidad de estudiar sus estructuras en busca de anomalías fue un enorme avance en la obstetricia moderna. Pero, el desarrollo de la ecografía no quedó allí. Y, luego, apareció el Doppler color, que mostró los vasos pélvicos y fetales y además nos permitió estudiarlos a través del análisis de la onda de velocidad de flujo (OVF), en lo que se denomina el análisis espectral. La forma de la onda y el estudio de la resistencia del flujo sanguíneo en su paso por un determinado vaso, en



Obstetricia, nos ha significado conocer las alteraciones que pueden presentarse en casos de hipoxia fetal, en la predicción de la enfermedad hipertensiva y en la predicción de aneuploidías. Actualmente, el uso del Doppler en obstetricia es común para la predicción, seguimiento y diagnóstico de alteraciones en la perfusión materno y fetal. En ginecología, nos ha permitido conocer el patrón vascular normal, así como el de determinadas patologías, y saber a través del análisis espectral de la OVF la velocidad y resistencia de la onda y asociarla con determinados procesos fisiológicos o con patologías determinadas. El Doppler color, junto con el abordaje ecográfico por vía transvaginal, nos ha llevado a un nivel de entendimiento y diagnóstico seguro y óptimo de la fisiología y patología pélvica, que trataremos de revisar sucintamente en este capítulo, por medio de tres usos prácticos.

Doppler color en el estudio del ciclo menstrual e infertilidad

A lo largo de estas dos últimas décadas, varios estudios han estado relacionados con encontrar un valor agregado en el Doppler color en el estudio de la infertilidad, más allá de lo que uno puede evidenciar en la ecografía convencional en blanco y negro. Por ejemplo, así como la ecografía se ha incorporado al estudio de la reserva ovárica con el conteo de los folículos antrales, los cambios en la circulación perifolicular (Figura 1) tanto en la velocidad del pico sistólico (PVS) como en el aumento de su red o patrón vascular han demostrado que los mejores folículos en la etapa pre ovulatoria y

que llevarían a una mejor selección son aquellos en que se incrementa levemente el pico sistólico (igual o mayor a 10 cm/s) y aumenta el patrón vascular, con un índice de resistencia (IR) generalmente menor a 0,4¹. La velocidad del flujo se ha visto que se incrementa en el periodo periovulatorio, aproximadamente 29 horas antes de la ovulación y continúa por al menos 72 horas.² El estudio de los flujos vasculares también es usado en el pronóstico de una gestación inicial, por medio de los estudios de la circulación del cuerpo lúteo en gestaciones tempranas y antes de su regresión, que ocurre entre las 10 y 12 semanas. El cuerpo lúteo en una gestación normal muestra un patrón vascular aumentado y de tipo periférico, con flujos de resistencia baja que no sobrepasan un IR de 0,48. Valores por encima de 0,5 se relacionan con amenaza de aborto, aborto incompleto y aborto frustrado, lo que significaría que un incremento en el IR reduciría las posibilidades de un embrión para sobrevivir.³ Por el contrario, estudios recientes de la morfología y la vascularización del

cuerpo lúteo en modo B y en 3D usando el programa VOCAL (Virtual organ computer-aided analysis), en la fase mesolútea (el día + 7 después de la administración de hCG) en pacientes de un programa de inseminación intrauterina, con el objeto de saber cuáles tendrían una ovulación, no mostró relación entre la morfología del cuerpo lúteo ni los índices vasculares en 3D con los niveles de progesterona⁴. En endometrio, los estudios en la arteria uterina sobre la receptividad del endometrio desde los pioneros de Goswamy y col. claramente demostraban que el índice de pulsatilidad (IP) entre 2 y 3, de la arteria uterina en el día de la transferencia, estaba en relación con una óptima receptividad y que el IP por encima de 3 estaba asociado a tasas pobres de implantación y embarazo⁵. Applenbaum ha ido más allá y ha propuesto 7 parámetros uterinos de perfil biofísico a ser evaluados por ultrasonido, combinando modo B y Doppler color, y le otorga un puntaje determinado, el cual asocia con tasas de embarazo. Así, puntajes de 17 a 19 estaban

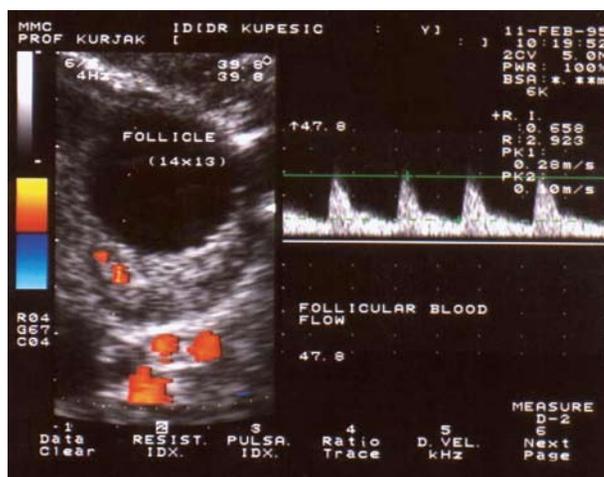


Figura 1. Se aprecia el patrón vascular de un folículo en crecimiento y su OVF con un IR de 0,65.



asociados con embarazos en 77% de los casos⁶. El mismo autor ha contribuido con cuatro tipos de mapa vascular, en cuanto a la perfusión de la capa endometrial por las arterias espirales, de acuerdo al grado de penetración de esta y evidenciadas por el Doppler color⁷. Ello fue estudiado por Zaidi, quien encontró que la tasa de embarazo estaba directamente relacionada con las áreas de penetración endometrial, con un número alto de embarazos cuando los vasos alcanzaban la zona hiperecogénica interna del endometrio (zona 3)⁸. La ausencia de mapa vascular en los niveles endometriales y subendometriales significaban falla en la implantación, y el embarazo no se presentó en estos casos. Un último avance es en relación con la fertilidad futura de niñas tratadas con quimioterapia y radiación por determinados cánceres hematológicos. Desde que existe un progreso notable en el manejo de estas patologías, con grandes posibilidades de supervivencia, la atención se ha volcado a las secuelas físicas y psicológicas a largo plazo de estos tratamientos, y entre ellos la pérdida de la fertilidad y la menopausia prematura, lo que tiene gran impacto en la autoestima y calidad de vida de estos pacientes. Por ello es importante contar con medios que nos permitan realizar un pronóstico, y el uso del Doppler en estos casos está encontrando algunas pistas sobre ello⁹. En un reciente estudio, Battaglia y col encontraron que aparte de todos los parámetros normales -como aparición de pubertad espontánea, ciclos menstruales regulares, perfil hormonal normal-, los pacientes

que sufrieron tratamiento con quimio o radioterapia presentaban resistencia aumentada a nivel de arterias intraováricas y que podría representar la primera alteración de la función ovárica. Más aun, algunas pacientes mostraron valores ovulatorios de progesterona y cuerpos lúteos altamente vascularizados, mientras que otros, pese a menstruar regularmente, no mostraban signos de que la ovulación hubiera ocurrido. Estos pacientes no ovulatorios tenían un volumen uterino menor y resistencia aumentada a nivel de arterias uterinas casi cercanas a un IP de 2 vs. un IP cercano a 1 de las ovulatorias¹⁰.

En el diagnóstico diferencial en el embarazo ectópico

El embarazo ectópico (EE) es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en mujeres. Ocurre en aproximadamente 2% de los embarazos y es la principal causa de muerte relacionada al embarazo en el primer trimestre. El embarazo ectópico roto es la causa de 10% de todas las muertes maternas¹¹. El reto clínico es lograr un diagnóstico precoz de embarazo ectópico y de esa forma lograr eliminar o minimizar la morbilidad y mortalidad. El diagnóstico de embarazo ectópico en forma precoz se ha visto facilitado con el uso de la ecografía transvaginal. Ello ha permitido el manejo con cirugía mínima conservadora y en algunos casos de tipo expectante, y mucho antes de la presentación de los síntomas y signos clásicos del embarazo ectópico que se evidencian ya cuando este se ha roto y son propios de esta

complicación. De esa forma, no se pone en peligro una futura fertilidad. La presentación de amenorrea en una paciente que por ecografía no muestra signos de embarazo intrauterino con una subunidad beta hCG con niveles bajos y que no duplica los niveles cada 48 horas, hacen sospechar fuertemente la posibilidad de estar frente a un embarazo ectópico. Si a ello le añadimos una imagen compleja anexial, la posibilidad es aún mayor. Antes se consideraba como presuntiva la presencia de un pseudosaco, pero este criterio ha sido puesto en cuestionamiento¹². Con la aplicación del Doppler a ese complejo anexial se nos presentará un patrón vascular incrementado y de tipo periférico, con el característico 'anillo de fuego', que es una imagen muy característica de esta patología (Figuras 2 y 3). Sin embargo, un cuerpo lúteo nos puede presentar igualmente una estructura compleja altamente vascularizada, con flujo periférico que puede simular un 'anillo de fuego' y ser confundida con un EE, y es allí donde el estudio de la OVf nos permite la diferenciación. El anillo trofoblástico de un EE presenta una velocidad alta (PVS de 23 cm/s) y una resistencia baja (IR: 0,15-0,6), mientras que el cuerpo lúteo gestacional tiene baja velocidad (PVS de 15 cm/s) y resistencia baja (IR: 0.39-0.7); ello nos permite llegar a tener una tasa de detección para EE con una sensibilidad de 98%, con valor predictivo positivo (VPP) de 95% y un valor predictivo negativo (VPN) de 97%. Recientemente, Ramanan ha propuesto un nuevo signo ecográfico con Doppler por vía transvaginal y que permitiría diagnosticar un EE inclusive en

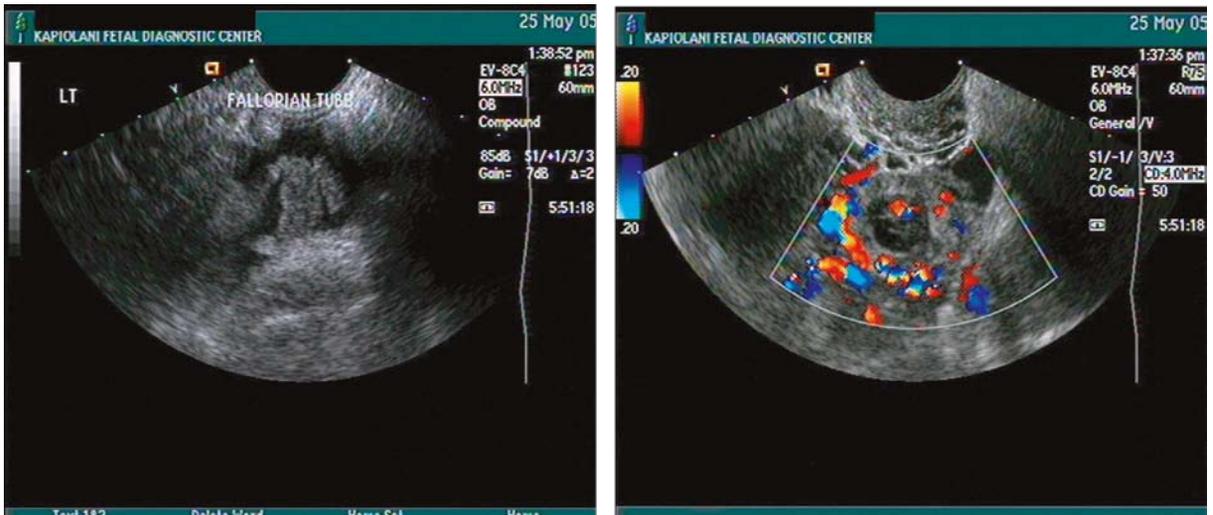


Figura 2. Imagen de embarazo ectópico en modo B y con Doppler, mostrando el patrón vascular periférico.

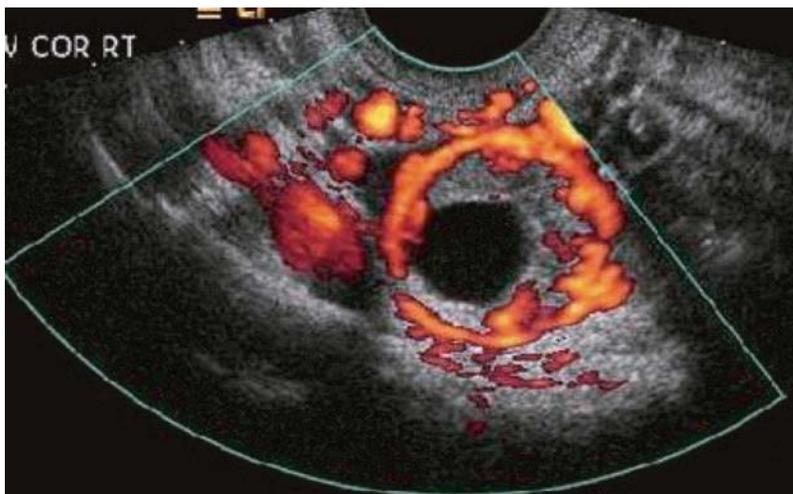


Figura 3. Típico anillo de fuego de un embarazo ectópico con power Doppler.

fase muy temprana, al cual ha llamado the leash sign -el signo de la cuerda o correa-, que es la visualización con Doppler del vaso que alimenta al EE. Es una línea prominente arterial que aparece en el campo medio y se desplaza en una dirección cráneo-caudal hacia el borde de la masa anexial que representa el EE, deteniéndose allí para perfundir a este, en el probable sitio de la placentación del EE. El estudio de la velocimetría muestra un patrón de flujo de resistencia baja, con

un rango de IR de 0,4 a 0,6. La sensibilidad del signo fue de 100% y la especificidad de 99%, con un VPP de 95% y VPN de 100%. Este signo tiene tres partes: primero la identificación de una anomalía anexial, por ejemplo una trompa hinchada o una estructura semejante a un anillo de un EE;¹³ segundo una arteria de tipo lineal que alimenta a la trompa en un determinado punto; y por último un flujo de resistencia baja de tipo placentario, en el análisis espectral del Doppler de esa arteria.¹⁴

En el diagnóstico de malignidad en tumoraciones ováricas

La importancia en diferenciar benignidad de malignidad en una tumoración ovárica previo a un abordaje quirúrgico es vital, en lo que puede representar un manejo adecuado y radical, así como el valor pronóstico en el futuro de una paciente. Recordemos que el cáncer de ovario es el más agresivo de la esfera ginecológica y su detección muchas veces tardía empeora el pronóstico. La ecografía ha tenido desde sus inicios un rol fundamental en su detección y diagnóstico, pero solo con el advenimiento de equipos con mejor resolución, abordaje transvaginal y, por último, la aplicación del Doppler color ha permitido una mayor precisión diagnóstica. Desde las propuestas de Granberg y col¹⁵, así como de Rottem y col¹⁶, se han establecido una serie de criterios para clasificar los tumores como benignos o malignos, de acuerdo a su econegatividad, grosor de la pared, el que sea unilocular o multilocular,



presencia de irregularidades o excrescencias papilares en la pared, presencia de septos, el grosor de estos, líquido libre en cavidad (Figura 4). Se han ideado varios

de los vasos intratumorales lo que permitió una diferenciación clara entre esos procesos y los tumores malignos, convirtiéndose este en un mejor índice que el IP o IR y que

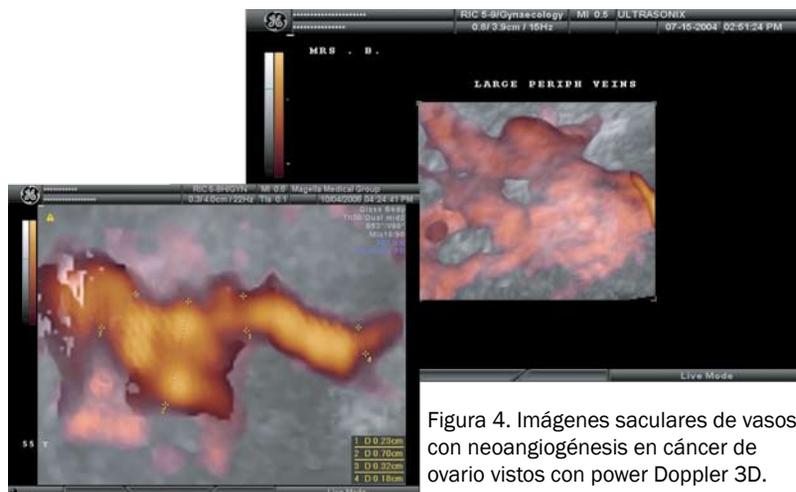


Figura 4. Imágenes saculares de vasos con neoangiogenesis en cáncer de ovario vistos con power Doppler 3D.

sistemas de puntaje basados en la morfología de las lesiones por ecografía, para asegurar una mayor precisión diagnóstica¹⁷. Sin embargo, ha habido mucha resistencia para la aceptación de esos puntajes en la práctica clínica. La introducción del Doppler color ofreció la oportunidad de una mayor precisión en distinguir la benignidad o malignidad en un tumor. Kurjak y col. publicaron que, aparte de la apariencia ecográfica o el tamaño del tumor, la presencia de índices de resistencia menores de 0,4 aseguraba sensibilidad y especificidad altas en el diagnóstico de malignidad de un tumor¹⁸. Quedaban aún algunos pocos procesos benignos en los que habría la necesidad de un diagnóstico diferencial y en los que se presentaban igualmente flujos de resistencia baja, como en el caso de un quiste de cuerpo lúteo o de un quiste endometriósico. Por ello fue la aplicación de la determinación del PVS en el flujo

el uso combinado de un índice para velocidad y otro de impedancia era de mayor utilidad que usando aisladamente solo uno de ellos¹⁹. Últimamente, el uso de análisis de regresión logística multivariada permite el cálculo de probabilidad que una tumoración sea de origen maligno²¹. Justamente basado en ello, Alcázar y col. idearon un puntaje basado en la visión morfológica por ecografía y su estudio con Doppler y que resulta de mucha utilidad en pacientes asintomáticas. De todos los parámetros, él destaca cuatro, dos visibles con modo B y dos con Doppler color, y les da un puntaje de 0 a 4. Los parámetros son: presencia de proyecciones papilares gruesas en la pared interna, presencia de áreas sólidas, tipo de patrón vascular (periférico o central) y velocimetría Doppler de los vasos intratumorales que tengan la característica de velocidad alta y resistencia baja, considerando velocidad alta un PVS igual o mayor de 10 cm/s y

resistencia baja un IR igual o menor de 0,45²². Ello llevó a su grupo proponer, basado en este puntaje, un sistema de triaje para el manejo quirúrgico de los tumores ováricos en mujeres asintomáticas, y que es de uso en su institución²³. Ahora han propuesto, igualmente, la aplicación de un sistema de triaje para tumores de ovario, pero en mujeres sintomáticas, basado en el sistema de puntaje ecográfico, clasificando a las pacientes según las tumoraciones fueran consideradas de riesgo bajo o alto, logrando una sensibilidad de 98,6%, especificidad de 94,4%, un VPP de 94,7% y un VPN de 98,7%. El sistema de puntaje ecográfico resultó de mayor sensibilidad que los síntomas de las pacientes y de mayor especificidad que el examen pélvico²⁴, pese a recientes estudios que sugieren que, poniendo atención a los síntomas de las pacientes, ello puede conducir a un diagnóstico precoz de cáncer de ovario^{25,26}. Un último estudio de Alcázar usando análisis de regresión logística para la predicción de malignidad en tumoraciones anexas sólidas ha encontrado que de una serie de parámetros que en el análisis univariado previo mostraban diferencias estadísticas entre malignidad y benignidad, la presencia de flujo vascular central y la presencia de ascitis, fueron identificados como predictores independientes de malignidad, y su ausencia relacionada con benignidad²⁷. El uso de del Power Doppler 3D ha contribuido aún más al diagnóstico del cáncer de ovario, al estudiar las características de los vasos que conforman el patrón vascular. Así lo realizó primero Kurjak, quien describió



cuatro patrones de acuerdo a sus ramificaciones y morfología vascular, con sus saculaciones arteriales y venosas y la presencia de flujos de diferente velocidad por la existencia de numerosos shunts arterio-venosos; y luego Cohen²⁸, en el 2001, cuando estudió 71 tumoraciones ováricas y logró una sensibilidad de 100% y especificidad

de 75%, mayor a lo logrado solo por la morfología²⁹. Los últimos trabajos de Crade revelan una característica más y es la pérdida de ramificación tipo árbol de los vasos y por el contrario presencia de ramificaciones aberrantes, que la hacen una estructura vascular caótica y desorganizada, así como los agostamientos focales

de las arterias y el signo de la 'pelota de playa' en los bordes de la lesión³⁰. Todo este aporte del Doppler en estos últimos años, está contribuyendo a una mayor precisión diagnóstica de una lesión maligna ovárica en estadios más precoces, lo que redundará en un mejor pronóstico luego del tratamiento.

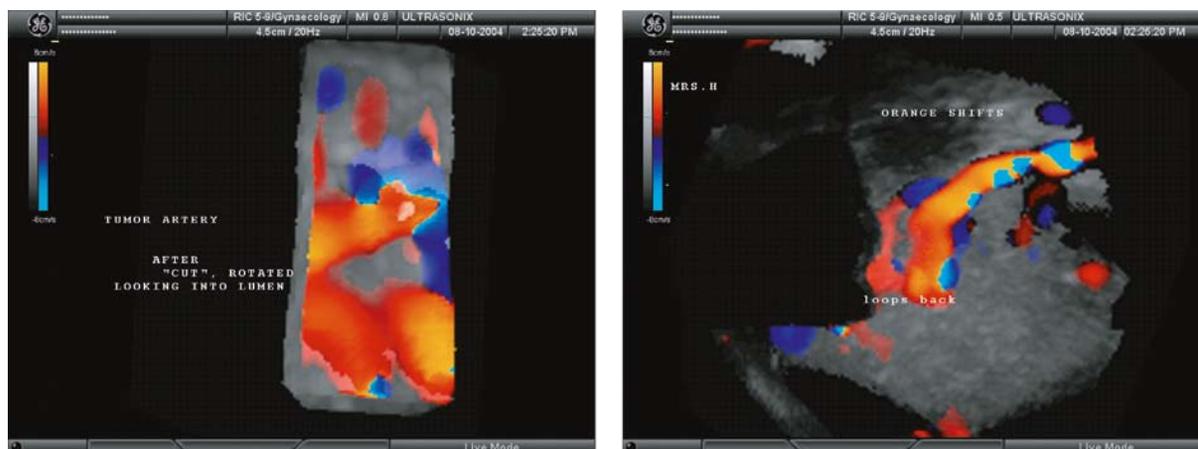


Figura 5. Shunts arterio-venosos vistos con Doppler color en vasos de un cáncer de ovario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhal PS, Pugh N, Chui D, Gregpry L, Walker SM, Shaw RW. Is follicular vascularity an index of pregnancy potential among women undergoing assisted reproduction treatment cycles? *Hum Reprod.* 1997;12:72.
2. Kupesic S, Kurjak A. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil Steril.* 1993;60:439-43.
3. Kupesic S, Kurjak A. The first three weeks of gestation assessed by transvaginal color Doppler. En: Kurjak A, Chervenak FA, eds. *The fetus as a patient.* Carnforth, UK: Parthenon Publishing. 1994:161-74.
4. Gomez B, Alvarez P, Bajo JM, Engels V, Martinez A, De la Fuente J. Corpus luteum morphology and vascularization assessed by transvaginal two-dimensional and three -dimensional ultrasound. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;1(2):42-9.

5. Zaidi J, Pittrof R, Shaker A, Campbell S, Tan SL. Assessment of uterine artery blood flow on the day of HCG administration by transvaginal color Doppler ultrasound in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1996;65:377-81.
6. Applebaum M. The uterine biophysical profile. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:153-6.
7. Applebaum M. The steel or teflon endometrium-ultrasound visualization of endometrial vascularity in IVF patients and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993;3(suppl 2):10.
8. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Tan SL. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6:191-8.
9. Battaglia C, Mancini F, Persico N, Cianciosi A. Residual fertility in childhood cancer survivors. *J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;1(2):1-7.

10. Battaglia C, Pasini A, Mancini F, Persico N. Utero-ovarian ultrasonographic and Doppler flow analyses in female childhood cancer survivors with regular menstruation and normal circulating FSH hormone levels. *Fertil Steril.* 2006;85(2):455-61.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Current trends ectopic pregnancy-United States, 1990-92. *MNWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;44:46-8.
12. Ahmed A, Tom B, Calabrese P. Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudosac. *Fertil Steril.* 2004;81:1225-8.
13. Parsons AK. Imaging the human corpus luteum. *J Ultrasound Med.* 2001;20:811-9.
14. Ramanan RV, Gajaraj J. Ectopic pregnancy -the leash sign. A new sign on transvaginal Doppler ultrasound. *Acta Radiol.* 2006;47:529-35.
15. Granberg S, Norstrom A, Wikland M. Tumors in the lower pelvis as imaged



- by vaginal sonography. *Gynecol Oncol.* 1990;37:224-9.
16. Rottem S, Levit N, Thaler I, Yoffe N. Classification of ovarian lesions by high frequency transvaginal sonography. *J Clinic Ultrasound.* 1990;18:359-63.
 17. Sassone AM, Timor-Trisch IE, Artnier A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease; evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol.* 1991;78:70-6.
 18. Kurjak A, Zalud I, Alfervic A. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med.* 1991;10:295-7.
 19. Taylor A, Jurkovic D, Bourne TH, Natucci M, Collins WP, Campbell S. A comparison of intratumoral indices of blood flow velocity and impedance for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22:837-43.
 20. Hata K, Hata T, Kitao M. Intratumoral peak systolic velocity as a new possible predictor for detection of adnexal malignancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1496-500.
 21. Aslam N, Banerjee S, Carr JV, Savvas M, Hooper R, Jurkovic D. Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2000;96:75-80.
 22. Alcazar JL, Merce LT, Laparte C, Jurado M, Lopez Garcia G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:685-92.
 23. Alcazar JL, Royo P, Jurado M, Minguez JA, Garcia Manero M. Triage for surgical management of ovarian tumors in asymptomatic women: assessment of an ultrasound based scoring system. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:220-5.
 24. Rosendo G, Alcazar JL, Royo P, Jurado M, Minguez JA, Garcia Manero M. Assessment of an ultrasound-based scoring system for triaging ovarian tumors in symptomatic women. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;3:9-14.
 25. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S. Development of an ovarian cancer symptom index: Possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109:221-7.
 26. Andersen MR, Goff A, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW. Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer.* 2008;113:484-9.
 27. Alcazar JL, Royo P, Pineda L. Which parameters could be useful for predicting malignancy in solid adnexal masses. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;3:1-5.
 28. Kurjak A, Kupesic S, Tomislav A, Dagustin K. Three dimensional ultrasound and Power Doppler improves the diagnosis of ovarian lesions. *Gynecol Oncol.* 2000;76:28-32.
 29. Cohen L, Escobar P, Sharm C, Genco B. Three dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnosis accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecol Oncol.* 2001;82:40-8.
 29. Crade M, Berman M, Chase D. Three dimensional tissue block ultrasound in ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:679-86.