



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA, GINECOLOGIA I DE  
MEDICINA PREVENTIVA**

Programa de Doctorado:

**Pediatría, Obstetricia y Ginecología**

Tesis Doctoral:

**Establecimiento de valores de referencia del tamaño ovárico y uterino  
en niñas sanas de 6 a 12 años de edad: correlación con estadio puberal  
y edad ósea**

Doctoranda:

**María Luisa Villalobos Gálvez**

Directora:

**Dra. Raquel Corripio Collado**

Tutor:

**Dr. Antoni Payà Panadés**

Septiembre 2020

## **DEDICATORIA**

Para mis padres Juan y Pilar, que me ayudaron a no acomodarme y a mantener activa la mente en la búsqueda de nuevas metas.

Para mi compañero Chema, por ayudarme a avanzar, a seguir buscando y aprender, por su apoyo permanente y racional en mis proyectos.

Para Guillem, Eduard y Carla nuestros hijos, espero que mantengan viva su inquietud, luchen por sus objetivos y saquen lo mejor de sí mismos.

A Josep María y María Dolors, por estar siempre.

Para la investigación, que sea defendida, mantenida y nos ayude a mejorar el futuro y encontrar nuevas soluciones.

Realizo una mención especial a todos los pacientes y profesionales que hemos, han y seguirán luchando en estos días tan duros de pandemia por COVID, durante un tiempo la COVID ha sido el centro de nuestras vidas y nuestro trabajo, nos sigue sorprendiendo y nos estimula a adaptarnos para dominar y aprender de la infección; para todos y para los que ya no siguen con nosotros.



## **AGRADECIMIENTOS**

A los centros educativos por implicarse y facilitar el contacto con las familias voluntarias. A las familias su participación, la inversión de su tiempo y esfuerzo de forma altruista. Y a las niñas que han colaborado en el proyecto su esfuerzo y la superación de sus miedos. Con ellas hemos generado un vínculo con la medicina y la investigación.

Al departamento de Endocrinología Pediátrica y Radiología pediátrica del Hospital Universitari Parc Taulí, así como los equipos profesionales que han participado.

A las secretarías de radiología, admisiones y a las enfermeras Pediátricas del Taulí.

A Ana Vázquez (Servicio de Estadística Aplicada, SEA, de la UAB) su asistencia técnica.

A la Dra. Raquel Corripio, Dra. Carmina Duran y Dra. Mireia Pérez Adell, por su gran ayuda en el diseño del proyecto.

A la Dra. Carmina Duran, Dra. Viviana Beltrán e Inés Artacho, por la realización de las pruebas de US, su gran experiencia, criterio, docencia, por su profesionalidad.

A la Dra. Raquel Corripio, directora de la tesis, por su orientación, dirección, objetividad, entusiasmo, su contagiosa energía positiva, claridad, exigencia, organización y su humor, porque he aprendido mucho con y de ella, he disfrutado con el trabajo y en su compañía.

Al Dr. Antoni Paya, Tutor de la tesis, por su optimismo, lucha, colaboración, por facilitar la comunicación y estar siempre disponible.

Agradezco al tribunal las valoraciones anuales de los progresos, su comprensión, atención, sus críticas, aportaciones y ánimos.

Realizar el estudio ha sido una experiencia muy completa, entusiasta, fatigosa, divertida, en ocasiones agotadora y esperanzadora, definitivamente gratificante en todos los aspectos.

Gracias a todos los que de alguna forma y alguna vez habéis colaborado para que este estudio se haya podido realizar.



## **ABREVIATURAS**

ACLLU	Anchura o diámetro AP del cuello uterino
ACU	Anchura o diámetro AP del cuerpo uterino
CE	Centros Escolares
CHPT	ConSORCI Hospitalari Parc Taulí
CI	Consentimiento Informado
CLLU	Cuello Uterino
CU	Cuerpo Uterino
DE	Desviación Estándar
E T	Estudio de la tesis en niñas sanas de 6 a 12 años de EC en el Consorci Hospitalari Universitari Parc Taulí
E	Especificidad
EC	Edad cronológica
EOA	Ecografía abdominal
EF	Exploración física
Eg	Estrógenos
E G	Estudio de Gilligan
E S	Estudio de Orsini
EO	Edad ósea
ET	Estadio de Tanner



FSH	Hormona folículo estimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
HC	Historia clínica
HF	Hipófisis
HPT	Hipotálamo
IMC	Índice de masa corporal
LCU=LU	Longitud cuerpo uterino= Longitud Uterina
LH	Hormona luteinizante
LUM	Longitud Uterina media
μQ	micro quistes ováricos
MQ	Macro quistes ováricos
OB	Observadores
OD	Ovario derecho
OI	Ovario izquierdo
Pg	Progesterona
PP	Pubertad precoz
PPC	Pubertad precoz central
PPP	Pubertad precoz periférica
QO	Quistes ováricos
RX	Radiografía
S	Sensibilidad
Ts	Testosterona

US	Ultrasonografía
VO	Volumen ovárico
VOM	Volumen ovárico medio



# INDICE DE CONTENIDOS

<b>1</b>	<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
1.1	PUBERTAD .....	3
1.2	EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-GONADAL .....	4
1.3	PUBERTAD ADELANTADA .....	5
1.4	PUBERTAD PRECOZ .....	6
1.5	ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LAS GÓNADAS FEMENINAS .....	7
1.5.1	<i>El Útero .....</i>	<i>7</i>
1.5.2	<i>El Ovario .....</i>	<i>9</i>
<b>2</b>	<b>LA ECOGRAFIA EN EL ESTUDIO DEL ABDOMEN ( ECOA) .....</b>	<b>13</b>
2.1	ORIGEN DE LOS ULTRASONIDOS .....	13
2.2	PRINCIPIOS FÍSICOS DE LOS US.....	15
2.3	ECO A; EXPLORACIÓN SISTEMÁTICA .....	17
2.4	PREPARACIÓN DE LA PRUEBA .....	17
2.5	REALIZACIÓN DE LA PRUEBA .....	17
2.6	VENTAJAS DE LA ECOGRAFÍA EN ESTUDIOS PUBERALES .....	18
2.7	ECO A, EXPLORACIÓN ENDOCRINOLÓGICA INFANTIL .....	19
2.8	ECO A, REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DATOS NORMATIVOS DE VO Y LU .....	19
2.8.1	<i>Estudio F. Orsini.....</i>	<i>20</i>
2.8.2	<i>Estudio de Cohen .....</i>	<i>21</i>
2.8.3	<i>Estudio de Saxton .....</i>	<i>23</i>
2.8.4	<i>Estudio de Cohen .....</i>	<i>23</i>
2.8.5	<i>Estudio de King.....</i>	<i>24</i>
2.8.6	<i>Estudio de Pérez .....</i>	<i>25</i>

2.8.7	<i>Estudio de Orbak</i> .....	25
2.8.8	<i>Estudio de Qublan</i> .....	26
2.8.9	<i>Estudio de Garel</i> .....	27
2.8.10	<i>Estudio de Herter</i> .....	28
2.8.11	<i>Estudio de Khadilkar</i> .....	29
2.8.12	<i>Estudio de Orbak</i> .....	30
2.8.13	<i>Estudio de Badouraki</i> .....	31
2.8.14	<i>Estudio de M. Ali Akin</i> .....	31
2.8.15	<i>Estudio de Cleeman</i> .....	32
2.8.16	<i>Estudio de Razzaghy</i> .....	32
2.8.17	<i>Estudio de Asavoai</i> .....	33
2.8.18	<i>Estudio de Lomniczi</i> .....	33
2.8.19	<i>Estudio de Wang</i> .....	34
2.8.20	<i>Estudio de Kimberly</i> .....	34
2.8.21	<i>Estudio de Gilligan</i> .....	35
<b>3</b>	<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>39</b>
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL, VALORES NORMATIVOS .....	39
4.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS:.....	39
4.2.1	<i>Describir los datos ecográficos según el estadio puberal</i> .....	39
4.2.2	<i>Estudiar datos ecográficos según la edad osea</i> .....	39
4.2.3	<i>Analizar los datos ecográficos según el índice de masa corporal</i> .....	39
4.2.4	<i>Comparar el volumen del ovario derecho con el del izquierdo</i> .....	39
<b>5</b>	<b>SUJETOS Y METODOS</b> .....	<b>41</b>
5.1	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	41
5.2	DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	41

5.3	CÁLCULO DE LA MUESTRA.....	42
5.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	42
5.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	43
5.6	VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y OBSERVACIONALES .....	43
5.7	SELECCIÓN DE POBLACIÓN .....	45
5.8	RECLUTAMIENTO .....	46
5.9	ASPECTOS ÉTICOS .....	47
5.10	EVALUACIÓN DE LAS PARTICIPANTES.....	48
5.11	PREPARACIÓN DE LAS VOLUNTARIAS .....	49
5.12	MÉTODO DEL PROCEDIMIENTO ECOGRÁFICO .....	50
5.13	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	56
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
6.1	CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS UTERINAS Y OVÁRICAS.....	59
6.2	DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS ECOGRÁFICOS SEGÚN EL ESTADÍO PUBERAL .....	67
6.3	ESTUDIO DE DATOS ECOGRÁFICOS PÉLVICOS EN FUNCIÓN DE LA EO.....	70
6.4	ANÁLISIS DE DATOS ECOGRÁFICOS SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	74
6.5	COMPARACIÓN DEL VOLUMEN DEL OVARIO DERECHO CON EL IZQUIERDO.....	76
<b>7</b>	<b>DISCUSION .....</b>	<b>80</b>
7.1	COMPARATIVA CON ESTUDIOS NORMATIVOS ANTERIORES.....	83
7.1.1	<i>Estudio Orsini y Salardi (1) Italia 1984.....</i>	<i>91</i>
7.1.2	<i>Estudio de Perez S. (55) Venezuela 1998 .....</i>	<i>95</i>
7.1.3	<i>Estudio de Orbak (64) Turquía 1998.....</i>	<i>97</i>
7.1.4	<i>Estudio de Garel (28) Montreal 2001 .....</i>	<i>100</i>
7.1.5	<i>Estudio de Kadilkar (3) India 2006 .....</i>	<i>102</i>
7.1.6	<i>Estudio de Razzaghy (59) Teheran 2011 .....</i>	<i>104</i>
7.1.7	<i>Estudio de Wang(71) China .....</i>	<i>106</i>

7.1.8	<i>Estudio de Gilligan (11) Cincinnati 2019</i> .....	108
7.2	LIMITACIONES.....	114
7.3	FUTURO .....	115
<b>8</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>117</b>
<b>9</b>	<b>DECLARACIONES</b> .....	<b>119</b>
<b>10</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>121</b>
<b>11</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>134</b>
11.1	ANEXO 1, CORREO A ESCUELAS .....	134
11.2	ANEXO 2, HOJA INFORMATIVA PADRES .....	136
11.3	ANEXO 3, CORREO RECORDATORIO CITA.....	139
11.4	ANEXO 4, MAPA PLANTA 1 TAULÍ .....	140
11.5	ANEXO 5, CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	141
11.6	ANEXO 6, INFORME CEIC .....	143
11.7	ANEXO 7, ARTÍCULO PEDIATRIC RADIOLOGY.....	144

## INDICE DE IMÁGENES

**Las imágenes son propias y se han obtenido durante la realización del estudio.**

IMAGEN 1 IMAGEN ECOGRÁFICA OBSERVACIÓN DE LOS EJES SAGITAL Y AXIAL EN EXPLORACIÓN ABDOMINAL	51
IMAGEN 2 IMAGEN DE VEJIGA MUY REPLECIONADA .....	52
IMAGEN 3 VEJIGA POCO REPLECIONADA NO PERMITE LA CORRECTA VISUALIZACIÓN DE LAS ESTRUCTURAS ...	52
IMAGEN 4 VEJIGA CON VOLUMEN VESICAL CORRECTO .....	53
IMAGEN 5 MICROQUISTES EN VALORACIÓN DEL DIÁMETRO AXIAL OVÁRICO .....	53
IMAGEN 6 MACROQUISTE EN VALORACIÓN DEL DIÁMETRO LONGITUDINAL O SAGITAL OVÁRICO D.....	54
IMAGEN 7 VALORACIÓN DEL ÚTERO MENÁRQUICO EN PROYECCIÓN AXIAL .....	55
IMAGEN 8 VALORACIÓN DEL ÚTERO MENÁRQUICO EN VISIÓN SAGITAL O LONGITUDINAL .....	55
IMAGEN 9 CURVAS ROC DE PREDICCIÓN DE TANNER 2 PARA LOS PARÁMETROS EDAD ÓSEA, VOLUMEN OVÁRICO Y LONGITUD UTERINA .....	69
IMAGEN 10 MAPA COROPLÉTICO DE VOM PARA LOS ESTUDIOS MUNDIALES EN NIÑAS DE 9 AÑOS EC.....	88
IMAGEN 11 MAPA COROPLÉTICO DE VOM PARA LOS ESTUDIOS MUNDIALES EN NIÑAS DE 10 AÑOS EC.....	89



## INDICE DE TABLAS

TABLA 1 RESUMEN DE LOS VALORES MEDIOS DE VOLUMEN OVÁRICO Y SU SD DE LOS ESTUDIOS PREVIOS ...	20
TABLA 2 MEDICIONES NORMATIVAS DE CARACTERÍSTICAS UTERINAS Y OVÁRICAS SEGÚN LA EDAD CRONOLÓGICA.....	60
TABLA 3 MEDIDAS ECOGRÁFICAS SEGÚN LOS ESTADIOS DE TANNER.....	67
TABLA 4 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE EDAD ÓSEA, VOLUMEN OVÁRICO Y LONGITUD UTERINA RESPECTIVAMENTE COMO MEDIDAS PREDICTORAS DE TANNER 2 .....	68
TABLA 5 MEDIDAS ECOGRÁFICAS RESPECTO A LA EDAD ÓSEA.....	70
TABLA 6 CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS, VOLUMEN OVÁRICO, LONGITUD UTERINA E IMC SEGÚN LOS ESTADIOS DE TANNER.....	74
TABLA 7 IMC Y VALORES OVÁRICOS SEGÚN EL ESTADÍO DE TANNER.....	74
TABLA 8 IMC Y VALORES UTERINOS RESPECTO AL ESTADIO DE TANNER .....	75
TABLA 9 VALORES MEDIOS DE LOS OVARIOS DERECHO E IZQUIERDO .....	77

## INDICE DE GRAFICOS

GRÁFICO 1 EVOLUCIÓN DE LA LONGITUD UTERINA SEGÚN LA EDAD CRONOLÓGICA .....	62
GRÁFICO 2 EVOLUCIÓN VOLUMEN OVÁRICO CON LA EDAD.....	63
GRÁFICO 3 EVOLUCIÓN ANCHURA CUERPO UTERINO CON LA EDAD .....	63
GRÁFICO 4 EVOLUCIÓN ANCHURA CUELLO UTERINO CON LA EDAD .....	64
GRÁFICO 5 EVOLUCIÓN DE LA RELACIÓN CUERPO UTERINO: CUELLO UTERINO .....	65
GRÁFICO 6 INCREMENTO DE LA LONGITUD UTERINA EN FUNCIÓN DE LA EDAD ÓSEA .....	72
GRÁFICO 7 INCREMENTO DEL VOLUMEN OVÁRICO EN FUNCIÓN DE LA EDAD ÓSEA.....	72
GRÁFICO 8 IMC EN LOS DIFERENTES ESTADIOS DE TANNER .....	76
GRÁFICO 9 VALORES MEDIOS A LOS 6 AÑOS DEL VOLUMEN OVÁRICO Y SU DESVIACIÓN STANDARD PARA CADA PUBLICACIÓN A ESTUDIO.....	85
GRÁFICO 10 VALORES MEDIOS A LOS 7 AÑOS DEL VOLUMEN OVÁRICO Y SU DESVIACIÓN STANDARD PARA CADA PUBLICACIÓN A ESTUDIO.....	85
GRÁFICO 11 VALORES MEDIOS A LOS 8 AÑOS DEL VOLUMEN OVÁRICO Y SU DESVIACIÓN STANDARD PARA CADA PUBLICACIÓN A ESTUDIO.....	86
GRÁFICO 12 VALORES MEDIOS A LOS 9 AÑOS DEL VOLUMEN OVÁRICO Y SU DESVIACIÓN STANDARD PARA CADA PUBLICACIÓN A ESTUDIO.....	86
GRÁFICO 13 VALORES MEDIOS A LOS 10 AÑOS DEL VOLUMEN OVÁRICO Y SU DESVIACIÓN STANDARD PARA CADA PUBLICACIÓN A ESTUDIO.....	87
GRÁFICO 14 VALORES MEDIOS A LOS 11 AÑOS DEL VOLUMEN OVÁRICO Y SU DESVIACIÓN STANDARD PARA CADA PUBLICACIÓN A ESTUDIO.....	87
GRÁFICO 15 IMAGEN RADIAL DE VOLUMEN OVÁRICO MEDIO POR EDAD Y AUTORES.....	90
GRÁFICO 16 COMPARATIVA DEL VOLUMEN OVÁRICO MEDIO EN CM <sup>3</sup> POR EC Y AUTORES .....	91
GRÁFICO 17 COMPARATIVA VOLUMEN OVÁRICO MEDIO ESTUDIO ORSINI-SALARDI CON ESTUDIO TAULÍ ....	92

GRÁFICO 18 COMPARATIVA LONGITUD UTERINA MEDIA POR EDAD ESTUDIO ORSINI-SALARDI CON ESTUDIO TAULÍ.....	92
GRÁFICO 19 COMPARATIVA DEL VOLUMEN OVÁRICO MEDIO EN ESTUDIO PÉREZ CON ESTUDIO TAULÍ .....	96
GRÁFICO 20 COMPARATIVA ESTADIO TM ENTRE EL ESTUDIO DE PEREZ, PEREZ TANNER (PT) Y EL ESTUDIO ACTUAL TAULÍ, TAULÍ TANNER (TT) .....	96
GRÁFICO 21 COMPARATIVA DEL VOLUMEN OVÁRICO MEDIO ENTRE ESTUDIO DE OBRAK Y ESTUDIO TAULÍ ...	98
GRÁFICO 22 COMPARATIVA DE LA LONGITUD UTERINA EN ESTUDIO DE OBRAK Y EL ESTUDIO TAULÍ. ....	99
GRÁFICO 23 COMPARATIVA RESULTADOS VOLUMEN OVÁRICO MEDIO ESTUDIO GAREL VS ESTUDIO TAULÍ .	100
GRÁFICO 24 COMPARATIVA DE LA LONGITUD UTERINA EN EL ESTUDIO OBRAK Y ESTUDIO TAULÍ.....	101
GRÁFICO 25 COMPARATIVA RESULTADOS VOLUMEN OVÁRICO MEDIO ENTRE ESTUDIO KADILKAR GAREL Y ESTUDIO TAULÍ.....	102
GRÁFICO 26 COMPARATIVA LONGITUD UTERINA ENTRE ESTUDIO KADILKAR Y ESTUDIO TAULÍ.....	103
GRÁFICO 27 COMPARATIVA VOM EN CM <sup>3</sup> ENTRE ESTUDIO RAZZAGY OD_OI CON ESTUDIO TAULÍ .....	104
GRÁFICO 28 COMPARATIVA DEL INCREMENTO DEL VOLUMEN UTERINO (CM <sup>3</sup> ) EN ESTUDIO DE RAZZAGHY CON LA LONGITUD UTERINA (CM) EN ESTUDIO TAULÍ.....	105
GRÁFICO 29 COMPARATIVA DEL VOLUMEN OVÁRICO EN CM <sup>3</sup> ENTRE EL ESTUDIO DE WANG Y EL ESTUDIO TAULÍ .....	106
GRÁFICO 30 COMPARATIVA DE LA EVOLUCIÓN DEL VOLUMEN UTERINO (CM <sup>3</sup> ) EN ESTUDIO DE WANG Y LA LONGITUD UTERINA (CM) EN ESTUDIO TAULÍ .....	107
GRÁFICO 31 COMPARATIVA DEL VOLUMEN OVÁRICO MEDIO EN (CM <sup>3</sup> ) ENTRE ESTUDIO DE GILLIGAN Y EL ESTUDIO TAULÍ.....	109
GRÁFICO 32 COMPARATIVA DEL VOLUMEN OVÁRICO MEDIO DEL ESTUDIO DE GILLIGAN (OD_OI) CON EL ESTUDIO TAULÍ A LOS 6 Y 7 AÑOS EC SIN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS .....	110
GRÁFICO 33 COMPARATIVA DEL VOLUMEN OVÁRICO MEDIO DEL ESTUDIO DE GILLIGAN (OD_OI) CON EL ESTUDIO TAULÍ A LOS 9 Y 10 AÑOS EC SIN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS.....	111

GRÁFICO 34 COMPARATIVA DEL VOLUMEN OVÁRICO MEDIO DEL ESTUDIO DE GILLIGAN (OD_OI) CON EL ESTUDIO TAULÍ A LOS 8, 11 Y 12 AÑOS EC MOSTRANDO DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS .....	111
GRÁFICO 35 COMPARATIVA DE LA EVOLUCIÓN DEL VOLUMEN UTERINO (CM <sup>3</sup> ) EN ESTUDIO DE GILLIGAN Y LA LONGITUD UTERINA (CM) EN ESTUDIO TAULÍ .....	112
GRÁFICO 36 EVOLUCIÓN DE LA LONGITUD UTERINA EN FUNCIÓN DE LA EDAD .....	113
GRÁFICO 37 COMPARATIVA DE LA LONGITUD UTERINA Y LAS DESVIACIONES ESTÁNDAR ENTRE ESTUDIO DE GILLIGAN Y ESTUDIO ACTUAL TAULÍ POR EDAD CRONOLÓGICA .....	113



# 1 INTRODUCCION

---

En el estudio del desarrollo puberal, pubertad precoz (PP) o patología de las estructuras pélvicas y abdominales femeninas durante la infancia, utilizamos el ecógrafo; la técnica de los ultrasonidos (US) nos permite valorar la normalidad anatómica, el desarrollo sexual y medir las características específicas del útero y los ovarios. Para que la valoración pélvica sea correcta es imprescindible que la realice un examinador experimentado con un elevado conocimiento anatómico de las estructuras pélvicas para cada edad y con buen dominio de la técnica del US.

Cuando realizamos una ecografía abdominal a una paciente, los valores que obtenemos al realizar la exploración de las estructuras pélvicas se comparan con los valores de referencia para su edad; teniendo en cuenta que estos datos se remontan a los años 80-90 y pertenecen a una muestra extranjera(1, 2), nos podemos preguntar ¿a qué normalidad nos referimos?. Desde las primeras publicaciones sobre los estudios del volumen ovárico (VO) y la longitud uterina (LU) hasta nuestra época, observamos discrepancias entre los resultados de distintos autores sobre las medidas de: VO derecho (D) e izquierdo (I), LU, anchura del cuerpo uterino (ACU) y anchura del cuello uterino (ACLU), así como sobre la naturaleza y número de los micro ( $\mu$ Q) y Macro quistes (MQ).

Estas diferencias pueden ser debidas a la tecnología de los US, a las limitaciones del análisis estadístico, al tamaño de la población a estudio, a factores epigenéticos u otros factores. Un punto de coincidencia entre todos los autores es que, un rápido crecimiento del VO, la LU o la aparición de numerosos MQ nos debe alertar ya que puede indicar un cambio en el proceso natural de la pubertad o el desarrollo de una patología que debemos estudiar. Algunos autores propusieron nuevas fórmulas para estimar los VO i LU en función de la edad (3, 4), pero la información sobre estos estudios es escasa y las variaciones debidas a factores epigenéticos pueden desencadenar variaciones a lo largo del tiempo.

Para mejorar la salud de nuestras pacientes y para detectar alteraciones en el inicio de la pubertad, es preciso que tengamos datos fiables y objetivos de la normalidad anatómica de las estructuras ováricas y uterinas con los que poder comparar las exploraciones actuales. El no disponer de patrones cuantitativos adecuados a nuestra población y época nos puede dificultar la definición de la normalidad en las exploraciones que realizamos actualmente.

No debemos olvidar que la pubertad es un importante hito en el proceso del desarrollo, una etapa fundamental. La consideramos una secuencia compleja de acontecimientos biológicos que conducen a la maduración progresiva de los caracteres sexuales secundarios, la maduración completa de las gónadas y glándulas suprarrenales, a la adquisición del pico de masa ósea, grasa y

muscular, obteniendo la talla adulta y en última instancia, la consecución de la plena capacidad reproductiva.

Ante esta situación, queremos generar unas tablas de datos normativos sobre las estructuras puberales uterinas de nuestra población autóctona, sana y actualizados a nuestra época, para poder realizar los estudios puberales y detectar las alteraciones de forma precoz, evitando así consecuencias irreversibles; es por ello que tener criterios de normalidad establecidos y valores de referencia de las medidas actuales de VO y LU en la población española de niñas sanas de 6 a 12 años, es imprescindible.

### **1.1 PUBERTAD**

El inicio de la pubertad y los límites que marcan la normalidad se definen por criterios estadísticos que varían en función de los estudios epidemiológicos publicados en cada zona y se ven influidos por la interacción de:

- variables genéticas con un peso del 70-80%
- variables o factores reguladores epigenéticos que contribuirían entre el 20-30 % (5-7): sociales, culturales, psicológicos, etnia, migración  
nutrición, ejercicio, ritmo circadiano(8-11), estrés, adopción, ausencia de padre, hipersexualización de la cultura (12, 13), disruptores



endocrinos, sobre todo pesticidas (16) involucrados en la patogénesis de la PPC (14-21).

## **1.2 EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-GONADAL**

La pubertad resulta de la reactivación del eje hipotálamo (HPT) hipofisario (HF) gonadal tras el período quiescente infantil y se caracteriza por un aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) que estimula la liberación HF de gonadotrofinas, conduciendo a la activación de la función gonadal (22), mientras que la adrenarquia o maduración de las glándulas suprarrenales es independiente al eje HPT-HF-gonadal iniciándose aproximadamente 2 años antes que el aumento de los esteroides gonadales, y se observa por la aparición de olor corporal, vello púbico y axilar.

En la infancia y la época prepuberal la GnRH, la hormona Luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) están inhibidas por la supresión activa de la secreción de GnRH. Se ha demostrado que las neuronas productoras de GnRH realizan la secreción de forma pulsátil, auto rítmica y de forma independiente a los estímulos externos (5).

A nivel del hipotálamo, se producen cambios en la red nodal de genes al inicio de la pubertad provocando entre otros:

## 1 INTRODUCCION

- cambios trans sinápticos como el incremento de los estímulos excitatorios de neuronas secretoras GnRH y la disminución de los estímulos inhibitorios GnRH (5, 14, 23);
- cambios en las células gliales estimulando la secreción de GnRH mediante factores de crecimiento y cambios en la adhesividad de las células de la glía sobre las neuronas GnRH.

A nivel de la hipófisis también se producen cambios en:

- La GnRH induce la síntesis y liberación pulsátil de gonadotrofinas LH, FSH que actúan sobre la gónada induciendo la maduración de las células germinales, la producción de los esteroides sexuales y otras hormonas circulantes así como mecanismos de retrocontrol, estimulantes o inhibitorias en diferentes niveles del eje (23).

Entre todos los factores influyentes genéticos, epigenéticos y hormonales el cuerpo inicia los cambios puberales que definimos por los estadios de Tanner.

### **1.3 PUBERTAD ADELANTADA**

La Pubertad adelantada, se corresponde con el inicio del desarrollo puberal entre los 8 y 9 años en las niñas y los 9 y 10 años en los niños; no se considera una situación patológica. En esta situación, es importante diferenciar

adipomastia de telarquia (1) ya que un error diagnóstico puede tener consecuencias sobre el manejo terapéutico y el pronóstico.

#### **1.4 PUBERTAD PRECOZ**

La pubertad precoz central (PPC) se define clínicamente como la aparición de caracteres sexuales secundarios (6-8, 14, 23, 25, 26): Tanner II o telarquia en la niña, o por el aumento del volumen testicular  $\geq 4 \text{ cm}^3$  en los niños, 2 DE antes de las edades de referencia para una población determinada, concretamente para la población caucásica antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en niños. Ocurre en 1 de cada 5000-10000 niños con predominio en el sexo femenino (con una proporción 3-23 niñas :1 varón). Las niñas presentan típicamente formas idiopáticas, ( causadas por la activación prematura del pulso de GnRH) mientras que en los varones se debe mayormente a causas orgánicas (27). La acción de todos los factores intervinientes puede alterar el proceso puberal normal y provocar alteraciones como altura final comprometida, cierre epifisario temprano, estrés psicológico y social.

La PP se puede deber a diferentes causas:

- A la activación prematura de GnRH,
- De forma periférica mediada por secreción autónoma de esteroides sexuales,

- De forma combinada, provoca que el eje HPT-HPF madure por estímulo de causa externa.

El diagnóstico PP es clínico, hormonal y radiológico. Primero realizamos la anamnesis con la historia clínica y la exploración física. Valoramos los datos antropométricos, estadio de Tanner y la edad ósea (EO) mediante radiografía (RX) de la muñeca izquierda. En los casos necesarios realizamos test de estímulo de análogos de GnRH (diferenciando el origen central o periférico). Los US pélvicos permiten conocer el desarrollo normal y real del VO y el Útero y la RMN hipofisaria facilita el diagnóstico entre causa orgánica o idiopática. Conocer la anatomía de las estructuras pélvicas a cada edad es fundamental para realizar la exploración por US.

### **1.5 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LAS GÓNADAS FEMENINAS**

La anatomía del útero y los ovarios es valorable desde el nacimiento hasta la menopausia mediante los US.

#### **1.5.1 El Útero**

El útero es un órgano fibromuscular, se desarrolla en la décima semana de vida uterina a partir de la fusión de los conductos de Müller junto con las

trompas de Falopio y la porción superior de la vagina. Se encuentra en el centro de la depresión pelviana, entre la vejiga urinaria y el recto. Es hueco, consta de cuello (CLLU) o cérvix y cuerpo o fundus (CU). Está suspendido en la pelvis y se coloca con la base dirigida arriba y adelante, y el cuello dirigido un poco atrás, se conecta a la vagina por medio del cérvix. Los ovarios se sitúan lateralmente, los óvulos que secretan llegan a él mediante las trompas de Falopio.

En la recién nacida, el útero es prominente de forma circular o pala, se ensancha por la impregnación de las hormonas maternas y de la placenta(28, 29), mantiene una relación CU:CLLU de 1:2. Cuando la influencia hormonal materna desaparece, entre los 6 y 12 meses, la medida del útero disminuye progresivamente. Antes de la pubertad, entre los 2 y los 9 años, la forma uterina varia, incrementa el tamaño del CU siendo la relación de CU y CLLU de 1:1, en este momento su forma es tubular o cilíndrica y se mantiene relativamente estable. Con la pubertad la forma uterina se modifica hasta invertir la proporción de la longitud CU: CLLU en 2:1 teniendo forma de pera. En las multíparas la relación de las medidas del CU: CLLU llega a ser de 3:1.

El orificio externo del CLLU, formado por musculatura lisa, varía su forma en función de la edad y la paridad (en nuestra población a estudio el CULLU tiene forma puntiforme). El CU es básicamente muscular y está formada por tres capas:

## 1 INTRODUCCION

- perimetrio que lo recubre externamente y lo rodea excepto la zona que se une al ligamento redondo,
- miometrio formada por dos capas de músculo liso una externa longitudinal que se continua con las Trompas de Falopio y una capa interna en espiral,
- endometrio que es la capa mucosa que recubre la cavidad uterina. Esta capa varia su estructura y grosor con las diferentes etapas del ciclo menstrual.

Hasta la pubertad, debido a la composición muscular del útero y el contacto de las paredes anterior y posterior, la cavidad uterina se reduce a una hendidura y únicamente vislumbramos la línea endometrial. Cuando llega la pubertad, las paredes del endometrio sujetas a la acción hormonal cambian su volumen durante el ciclo, podemos ver entonces diferentes grosores del endometrio según el momento del ciclo y, al llegar a la menopausia las capas uterinas se atrofian, por lo que el útero disminuye de nuevo su tamaño hasta una LU de 3- 5 cm.

### **1.5.2 El Ovario**

Es un órgano par, ubicado tras el ligamento ancho del útero, junto a las trompas de Falopio. Su diferenciación se inicia a las 17 semanas de gestación en presencia de XX. Durante la época fetal se localizan en el abdomen, descienden hacia la pelvis y al nacimiento se disponen en el margen superior

de los ligamentos anchos, ubicándose a posteriori a ambos lados del cuerpo uterino, cerca del margen superior y un poco posteriormente

Con forma almendrada, el VO modifica su tamaño bajo la influencia hormonal durante toda la vida: en el nacimiento el VO es de 1 cm<sup>3</sup>, por la acción hormonal materna disminuye su tamaño hasta unos 0,6 cm<sup>3</sup> a los 12 meses. Permanece estable de los 2 a los 8-9 años (1, 2, 28, 30, 31) siendo su VO de 0,7-4 cm<sup>3</sup>. En la fase prepuberal el VO incrementa y puede llegar a los 8 cm<sup>3</sup>, sigue creciendo hasta la edad fértil alcanzando los 16 cm<sup>3</sup> para iniciar un decremento hacia los 30 años culminando en la menopausia, cuando el VO puede llegar a los 2-3 cm<sup>3</sup>.

Estructuralmente, la superficie del ovario está recubierta por una capa de células cúbicas llamadas epitelio germinal, por debajo de ella se sitúa una capa de tejido conectivo fibroso que forma la cápsula del ovario, es la túnica albugínea. El ovario se subdivide en:

- zona cortical que contiene folículos primordiales.
- zona medular, formada por tejido conectivo laxo con abundante vascularización e inervación.

En la zona cortical se encuentran los folículos ováricos que contienen ovocitos en distintas fases de desarrollo, los folículos crecen hasta que uno, el folículo maduro o de Graaf está preparado para liberar el ovocito (que será recogido por las trompas de Falopio). Una vez liberado el ovocito, el folículo sigue

evolucionando y secreta a la sangre una serie de hormonas para favorecer la fecundación (PG, Eg, relaxina, inhibina) si el ovocito no es fecundado, el folículo pasa a ser el cuerpo lúteo y se reemplaza por una cicatriz fibrosa.

Después del nacimiento, debido al desprendimiento de la placenta se produce una disminución de los niveles de Eg, Pg y un incremento rápido de FSH, estos cambios producen el aumento de los volúmenes foliculares durante los primeros meses. Desde el nacimiento los folículos en número elevado se visualizan en la periferia ovárica con un V de 0,2 - 0,9 cm<sup>3</sup>, también puede haber algún pequeño quiste de 1 a 3 cm<sup>3</sup>. Los folículos se pueden ver durante todas las edades del desarrollo considerándose normales y se resuelven normalmente (31-35). En la etapa prepuberal los folículos primordiales o  $\mu$ Q se visualizan normalmente en más de 6 folículos/ovario, con un volumen < 4 mm<sup>3</sup> pero, en niñas menores de 7 años este hecho puede implicar patología o un desarrollo sexual prematuro (30, 36).

La etiología de los quistes ováricos de mayor tamaño no está totalmente aclarada, (34) la teoría más aceptada explica que la estimulación del folículo por parte de los Eg maternos y la HCG provocan su crecimiento. La mayor parte de los QO simples son la involución deficiente de un folículo estimulado y se resuelven de forma espontánea, otros QO funcionales son activos hormonalmente y pueden causar PP y en algunos casos los QO pueden torsionarse y generar una urgencia quirúrgica.





## **2 LA ECOGRAFIA EN EL ESTUDIO DEL ABDOMEN (EOA)**

---

La ecografía o US, es el método de valoración y diagnóstico más conocido, utilizado y defendido por todos los investigadores en el estudio del abdomen (11, 37-44). Es la técnica idónea para realizar observaciones abdominopélvicas en niños por su rapidez, inocuidad y comodidad(1, 2, 29, 39, 45). Sus beneficios son extensos (30, 46-50).

### **2.1 ORIGEN DE LOS ULTRASONIDOS**

Las primeras referencias al US se remontan al S XVIII(51, 52). En 1790 Lazzaro Spallanzani (biólogo) observó cómo los murciélagos atrapaban sus presas al vuelo y a oscuras, concluyó que emitían y recibían ondas no audibles ni visibles para nosotros. Donald Griffin y Robert Galembos(52) las llamaron ecolocalización. En 1842 Christian Doppler postuló el efecto Doppler. En 1845 Buys Ballot aplicó la idea a las ondas sonoras; sobre la base de este estudio los japoneses desarrollarán la técnica US Efecto Doppler. En 1881 Jacques y Pierre Curie descubren la piezoelectricidad (53). Al terminar la segunda Guerra Mundial evolucionan los equipos diagnósticos de Medicina, investigadores internacionales trabajaron paralelamente para fabricar los primeros prototipos de diagnóstico.

Tom Brawn en 1957, construyó un escáner de contacto bidimensional, evitando sumergir al paciente (era la práctica habitual), en su lugar utilizó la vejiga urinaria como ventana ultrasónica, y pudo estudiar las estructuras pélvicas. Samura en 1959 utilizó por primera vez el Doppler ultrasónico. Howry y sus colaboradores produjeron las primeras imágenes bidimensionales de calidad de diagnóstico en sección transversal publicadas en 1952. En 1953 Leksell detectó el desplazamiento del eco de la línea media del cráneo en un niño de 16 meses. La cirugía confirmó que este desplazamiento era causado por un tumor. Desde entonces se inició el uso en la ecoencefalografía con M-MODE. En 1956, Wild y Reid publicaron 77 casos de anomalías de mama palpables y estudiadas además por ultrasonido y obtuvieron un 90% de certeza en la diferenciación en la exploración por US entre lesiones quísticas y sólidas. En 1964 apareció la técnica Doppler para estudiar las carótidas, con gran aplicación en Neurología (52). En 1967, se inicia el desarrollo de transductores de A-MODE para detectar el corazón embrionario.

En 1968, Sommer reportó el desarrollo de un scanner electrónico con 21 cristales de 1.2 MHz, que producía 30 imágenes por segundo y fue el primer aparato en reproducir imágenes en tiempo real con una resolución aceptable. En 1971 la introducción de la escala de grises marcó el comienzo de la creciente aceptación mundial del US en diagnóstico clínico. En 1982 Aloka anunció el desarrollo del Doppler a Color en imagen bidimensional(51).

La práctica ecográfica infantil se inició con estudios renales en 1975 (42), seguidos de estudios abdominales (ECO A) y neuronales. Los US han evolucionado mucho desde su origen: (51) el cabezal, la percepción dinámica del eco, el procesamiento digital...

Los US obtienen mayores aplicaciones en la diagnosis y se habla del fonendoscopio ecográfico(49) para el futuro.

## **2.2 PRINCIPIOS FÍSICOS DE LOS US**

El sonido es la vibración u onda mecánica que una masa genera al moverse en un medio, esta onda se propaga mediante compresión y dilatación del medio material que se encuentre: aire, agua o tejido.(54). Estas ondas de movimiento tienen una frecuencia e intensidad propias. El oído puede captar sonidos con frecuencia de 5-10 hasta 20.000 Hz, frecuencias superiores al rango auditivo humano se llaman US. Los ecógrafos utilizan frecuencias a partir de 15 millones de Hz (MHz). Los US son característicos para cada onda y se puede definir según: su Ciclo, Longitud de onda, Amplitud, Período, Frecuencia, Intensidad y Velocidad.

La ecografía se basa en la emisión y la captación o ECO del US(55), fenómeno acústico que se produce cuando una onda impacta en una superficie. La

incidencia es el ángulo que forman los US con la superficie, en nuestro caso es mejor cuanto más perpendicular sea el mismo:

- En el caso de una superficie lisa, la onda se refleja y vuelve al foco emisor, hablamos de reflexión.
- En una superficie rugosa los US inciden con un ángulo determinado sobre una interfase refractante y son desviados de su eje inicial, en este caso hablamos de refracción (depende del ángulo de incidencia y el gradiente de velocidades).
- La resistencia que el medio ofrece al paso de los sonidos es la Impedancia o interfase acústica (IA depende de la velocidad del US y la densidad del medio). La IA se produce cuando el sonido atraviesa dos medios contiguos, si la IA es grande el eco es elevado y los US no progresan.

La pérdida de energía de la onda al atravesar un medio (por su absorción, reflexión, refracción, divergencias, dispersión o difusión) es directamente proporcional a la profundidad del medio y la frecuencia de la onda, de forma que el sonido se amortigua progresivamente, por lo que su eco también disminuye.

### **2.3 ECOA; EXPLORACIÓN SISTEMÁTICA**

La ecografía es ideal en el estudio abdominal, es inocua y permite obtener imágenes de elevada calidad (56) y precisión (44). La ECOA se realiza de forma estandarizada y permite la reproducción y la interpretación de las imágenes con posterioridad(56). Para nuestro estudio exploramos únicamente la zona pélvica, para estudiar los ovarios y el útero.

### **2.4 PREPARACIÓN DE LA PRUEBA**

La preparación para la prueba consta de ayuno de 6 a 8 horas y la ingesta de líquido con 1h de antelación a la prueba. En caso necesario se pueden ingerir laxantes para liberar colon descendente, sigma y recto.

### **2.5 REALIZACIÓN DE LA PRUEBA**

La ECOA se realiza en una sala en penumbra. Para iniciar la exploración abdominal el paciente se tumba en una camilla en posición decúbito supino, se libera el campo a explorar de la ropa necesaria, se elige el transductor, se definen los parámetros abdominales y se coloca el gel en el transductor y en el abdomen del paciente. El transductor lleva un marcador que se sitúa hacia la cabeza del paciente para obtener cortes longitudinales de forma que la

cabeza se sitúa a la izquierda de la pantalla y los pies a la derecha; y a la derecha del paciente para obtener los cortes transversales (eje perpendicular al eje mayor del paciente). Las estructuras superficiales de la piel se muestran en la parte superior de la pantalla y las más alejadas o profundas en la parte inferior, así obtenemos una imagen similar a un TAC. Se observa la normalidad anatómica definiendo las estructuras normales y patológicas en ambos planos.

## **2.6 VENTAJAS DE LA ECOGRAFÍA EN ESTUDIOS PUBERALES**

Las recomendaciones sobre la utilización de la ecografía para el estudio pélvico-abdominal y la valoración de la PP en niñas como técnica de primera elección (29, 30) se remontan al siglo pasado. Todos los autores (1-3, 11, 28-31, 33-35, 44, 47, 48, 50, 54, 57-72) coinciden en la idoneidad de la técnica por todos sus beneficios; inocuidad, (no irradia, no es invasiva, no es dolorosa, no requiere sedación), rapidez, tolerancia, movilidad, economicidad, dinamicidad, permite controles frecuentes y punciones dirigidas y tiene elevada S y E en la detección de patologías (30, 32, 35).

Entre las limitaciones de US encontramos que es una técnica exploradora dependiente y que puede presentar cierta dificultad para realizar mediciones (28, 59).

## **2.7 ECOA, EXPLORACIÓN ENDOCRINOLÓGICA INFANTIL**

En niñas con telarquia, la LU y el VO se han usado clásicamente como criterio diagnóstico de la impregnación estrogénica (2, 32) y para conocer el punto de maduración sexual o estadio puberal. Para poder realizar un diagnóstico ecográfico correcto, necesitamos patrones cuantitativos que definan la normalidad de los órganos pélvicos (2) en nuestra época y población (35, 73) siempre con un abordaje abdominal.

Es importante tener en cuenta que las características genéticas, sociales y ambientales que ocasionan cambios en las características somáticas a lo largo del tiempo (33, 74) pueden afectar en algunas ocasiones al desarrollo normal de estas estructuras.

## **2.8 ECOA, REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DATOS NORMATIVOS DE VO Y LU**

Al revisar los estudios de VO y LU encontramos datos y conclusiones similares y dispares.

La Tabla 1 resume las características ecográficas sobre las valoraciones del VO de los principales estudios por edad y autores.



Tabla 1 resumen de los valores medios de volumen ovárico y su SD de los estudios previos

Autores	AÑOS	6		7		8		9		10		11		12	
		VO	SD	VO	SD	VO	SD	VO	SD	VO	SD	VO	SD	VO	SD
Orsini Salardi	84/85	1,19	0,36	1,26	0,59	1,05	0,5	1,98	0,76	2,22	1,69	2,52	1,3	3,8	1,4
Harris Cohen	1990	1,7	1,4											7,8	4,4
Perez	1998					0,63	0,2	1,32	0,22	1,47	0,22			3,05	0,9
Garel et all US	2001	1,2	0,4	1,3	0,6	1,1	0,5			2,2	0,7	2,5	1,3	3,8	1,4
Herter	2002	0,65	0,23	0,26	0,25	0,69	0,3	0,93	0,23	1,15	0,18	1,12	0,43	1,88	1,6
Kadilkar	2006	0,51	0,37	0,62	0,54	1,22	0,6	1,23	1,5	1,34	0,54	1,64	1,32	2,97	1,6
Obrak	2007					1,71	0,7								
Razzaghy OI	2014	4,4	4	2,2	3,2	2,4	1,8	2,3	1,7	4,2	2,6	3,6	1,9	5,1	2,4
Razzaghy OD		2,5	1,6	1,8	1	2,4	1,6	2,2	2,9	4,4	3,4	3,9	3	5,7	3
Wang J	2019	0,71	0,15	0,73	0,15	0,73	2,1	1,36	0,45	2,87	0,81	3,87	1,2	4,88	1,5
Gilligan OI	2019	1,1	0,7	1,7	2,1	1,7	1,2	2,1	1	2,7	2,1	4,7	3,3	6,2	3,5
Gilligan OD		1	0,7	1,4	1,3	1,7	1,4	2	1,1	2,6	2,1	4,7	4,2	4,9	2,6

A continuación realizamos un resumen del diseño, características, resultado y conclusiones de los estudios más significativos publicados sobre este tema.

### 2.8.1 Estudio F. Orsini

En 1984 F.Orsini, S Salardi en Bologna, Italia (2) estudian a 114 voluntarias entre 2 y 13 años; muestran la buena funcionalidad del ecógrafo como método de estudio por ser preciso, rápido y por ser una técnica no invasiva.

Concluyen que, respecto al útero, el VU incrementa hasta los 5 años para disminuir a los 6, creciendo de nuevo a partir de los 7 años hasta la edad adulta. Hasta los 7 años predomina el tamaño del cuello uterino sobre el cuerpo adquiriendo luego poco a poco la forma adulta.

Respecto a los ovarios, no observan diferencias significativas entre el volumen de OI y OD, definen VO relativamente estable y de aspecto homogéneo hasta los 5 años. Encuentran de forma habitual  $\mu Q$  a partir de los 6 años. El estudio proporciona valores de referencia generales de los ovarios y el útero en niñas pre púberes de diferentes edades. Calculan el VO con la fórmula elipsoidal de Mitolo y Belone (75).

La forma y tamaño de las estructuras estudiadas son indicadores de confianza del grado de estimulación de las hormonas sexuales a partir de esas edades. Realiza una tabla de referencia de VO de 2 a 13 años con una n máxima de 12 voluntarias.

Un año más tarde, Salardi en Bologna, Italia(1), publica la relación entre pubertad y la concentración de hormonas sexuales sobre la muestra del primer estudio(2).

### **2.8.2 Estudio de Cohen**

En 1990 Cohen H.L. et all New York (33) publican su estudio: "VO medidos por US: mayores de lo que pensamos". Estudian los VO de 725 mujeres durante 3 años, desde 1 mes hasta la menopausia, son pacientes a las que han sometido a estudio por US pélvicos por diferentes motivos y las agrupó en tres grupos bien diferenciados:

- premenarquia (volumen medio de 3 cc<sup>3</sup> y una SD +- 2.3 sobre una observación de 32 ovarios) y visualización correcta en un 87% de las voluntarias de esta edad
- menarquia (volumen medio de 9,8 cc<sup>3</sup> y una SD +- 5.8 cm) y visualización correcta en un 71% de los casos y
- menopausia (volumen medio de 5,8cc con una SD +- 3,6) y visualización ovárica correcta en un 48% de los casos.

Publica los resultados por décadas, obteniendo valores medios de VO para cada década y durante la edad menárquica también publica valores del VO en función de la fase menstrual.

Concluyen no observar diferencias significativas entre los OD e OI. Observan de forma rutinaria  $\mu$ Q foliculares en el 84% de los casos de niñas recién nacidas hasta los 24 meses y en el 68% de los casos de 2 a 12 años.

El VO observado en mujeres con menstruación normal, es mayor que los descritos en la literatura; proponen realizar nuevos estudios con técnicas más precisas para obtener datos fiables y valoran la posible alteración de los VO obtenidos al incluir estudios de patología ovárica (leiomiomas) que pudieron afectar a las mediciones.

### **2.8.3 Estudio de Saxton**

En 1990 Saxton en Londres, publica su estudio (44) "Exactitud de las medidas uterinas mediante US de los órganos pélvicos femeninos". Midieron el tamaño uterino, la anchura endometrial y el VO por US y los compararon con las mediciones realizadas en el momento de la cirugía; los resultados establecieron la validez de las medidas por US. Los estudios histológicos también confirmaron los diagnósticos realizados por US en el caso de SOP en mujeres que presentaban dolor por la congestión pélvica. Concluyen la idoneidad de la US para los estudios pélvicos.

### **2.8.4 Estudio de Cohen**

En 1992 Cohen en New York, realiza estudio US (34) en contexto de estudio de quistes ováricos, comunes en niñas de 2 a 12 años. Pretende determinar la prevalencia de quistes pre menarquiales. Participan 101 niñas sanas de 2 a 12 años, excluyó a 17 por adrenarquia o telarquia prematura y 3 por ST. De las 101 voluntarias visualiza 155 ovarios, identificaron quistes en 106 ovarios (68%) y en todas las edades, sobre todo de 2 a 6 años. La medida media de los quistes fue de 6mm (4mm SD).

Informa los ovarios pre menarquiales como homogéneos, siendo los quistes un hallazgo poco común hasta los 6 años, luego incrementan al inicio de la pubertad y menarquia con el desarrollo de los folículos.

En 1993 Cohen en New York, publica otro estudio "Ecografía rutinaria genital y urinaria", que valora el VO y la prevalencia de quistes en 77 niñas de 1 a 24 meses.

Concluyeron que para esta edad los ovarios pueden ser mayores de 1cm<sup>3</sup>, siendo comunes los Q y también los MQ.

### **2.8.5 Estudio de King**

En 1993 King LR et al (48) en Missouri, publican: "Utilidad del volumen ovárico y los quistes en la PP femenina", valoran 32 niñas de 1 a 8 años (media 6,4) con PP, comparan las imágenes del caso con 181 controles sanos para encontrar el mejor indicador ecográfico de PP. Clasificaron según: PPC, 23 casos con cambios puberales antes de 8 años, en las que el volumen ovárico fue de 4,6 cm<sup>3</sup>. En el resto de los casos: 4 casos PP, 2 casos PP pseudo sexual y 3 casos de adrenarquia prematura, el volumen ovárico fue de 1cm<sup>3</sup> de media y visualizaron quistes ováricos en 22/32 voluntarias, en un 69% de la muestra.

Concluyeron que los QO no son específicos de la PP ni sus diversos subtipos, mientras que el agrandamiento ovárico unilateral y MQ sí sugieren precocidad sexual.

### **2.8.6 Estudio de Pérez**

En 1998 Pérez S. et al, Barquisimeto, Venezuela (73) publican el estudio descriptivo prospectivo: " Determinación del volumen ovárico en niñas de 8 a 12 años de edad", con la participación de 60 escolares, constituido cada uno de los grupos definidos por 20 voluntarias que visitaron la consulta de higiene de una escuela y especifican su pertenencia a la misma clase social.

Concluyeron la visualizaron 117 ovarios y el 98% de los OD y 96% el OE, sin encontrar diferencias significativas entre los tamaños ováricos. El VO y los diámetros longitudinales y el anteroposterior ováricos aumentan con la edad y se relacionan de manera proporcional, aunque no lineal con el peso, acentuándose el incremento a partir de los 30 kg de peso.

Establecieron la existencia de una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,00012$ ) entre el VO antes de la menarquia ( $1,57 \text{ cm}^3 \pm 0,81$ ) y después de la menarquia ( $3,79 \text{ cm}^3 \pm 1,25$ ) la cual hizo su aparición a partir de los 11 años.

### **2.8.7 Estudio de Orbak**

En 1998 Orbak et al, Erzurum Turquía(64) publica el estudio, "Ecografía pélvica en niñas sanas, relación puberal con concentración hormonas sexuales". Participaron 75 niñas de 8 a 16 años con estrictos criterios de inclusión, valores de somatometría dentro del 75% de la normalidad y

valoración EO dentro de las 2SD de la normalidad, mismo criterio para la concentración hormonal. Buscó demostrar que las hormonas sexuales tenían correlación con el estadio de Tanner(24). En este caso las EC fueron similares a las EO (76, 77). Para el estudio utilizaron la sonda de 3,5 MHz.

Facilitan tablas de normalidad para los parámetros de LU, VOD y relación CU: CLL desde los 8 a los 16 años y definieron tablas para los estadios de Tanner del 1 al 5 de dichos parámetros.

Concluyen que el mejor parámetro para medir el crecimiento uterino es la LU, antes que aplicar una ecuación simple al VU. Obtienen LU prepuberales próximas a 4,9 cm. La ratio Cuerpo cuello es 1:2 prepuberal para acabar siendo en la pubertad 2:1.

Calculan el VO mediante la fórmula de ecuación elipsoidal (75). Encuentran relación entre el VO y el ET. En su estudio el ovario prepuberal tiene un volumen de 2,1 cm<sup>3</sup>.

### **2.8.8 Estudio de Qublan**

En 2000, Qublan SA y J Abdel-Hadi (61)El Cairo, publican: "Quistes ováricos simples, frecuencia y resultado en niñas de 2 a 9 años". Quieren estudiar la prevalencia y el resultado de los quistes simples por la discrepancia de estudios anteriores (1, 2, 33-35). Valoran 108 niñas con un transductor de 5 MHz durante 13 meses haciendo seguimiento mensual.

Observaron un total de 183 ovarios y 65 quistes ováricos con una incidencia de 35,5% siendo el 83,1%  $\mu$ Q y 16,9% MQ. El 89,1 % de los quistes se resolvieron en 6 meses siendo los MQ los persistentes, en un 10,9% sin observar ninguna consecuencia adversa. No observaron diferencias significativas respecto a la visualización de OD y OI ni la distribución de los quistes.

Concluyeron que la visualización de quistes simples es normal en niñas de 2 a 9 años, la mayoría se resuelve en 6 meses y no son clínicamente significativos.

### **2.8.9 Estudio de Garel**

En 2001 Garel et al(28) Montreal, Canadá, " Revisión de la utilización de US pélvico abdominal y patología pélvica".

Concluyen que la forma uterina cambia durante la infancia, en RN el cuello es prominente, bajo influencia de las hormonas maternas, el útero puberal tiene el aspecto de adulto, relación cuerpo cuello 2/1 y 3/1.

Calcula el VO por la formula simplificada de la elipse (2, 35) y define el VO al año de edad de 1cm<sup>3</sup>, disminuye para incrementar de nuevo hacia los 6 años, en niñas prepuberales de 6 a 10 años el VO está entre 1,2 o 2,3 cm<sup>3</sup>, antes de la menarquia a los 11 o 12 años el VO llega a ser de 2 a 4 cm<sup>3</sup>, en la menarquia el VO es de 8 cm<sup>3</sup> (con un rango de 2,5 a 20 cm<sup>3</sup>).



En el diagnóstico de patología, en caso de PPC, dependiente de gonadotrofinas, observaron por US los cambios correspondientes, también para PPP y para fibrosis, displasia, síndrome de McCune-Albright o quistes foliculares autónomos.

En el estudio del dolor pélvico los US son la exploración básica. La torsión ovárica es la más común de las lesiones en el dolor pélvico(60), en estos casos se observa un VO elevado y múltiples folículos agrandados. En la valoración de masas pélvicas los quistes causan el 60% de los casos y las neoplasias el 40% restante (1/3 parte de ellas teratomas malignos y de ellos 2/3 de células germinales).

Concluyen que por su inocuidad, simplicidad y fiabilidad los US son muy útiles para obtener imágenes de órganos genitales en toda la población infantil, también permiten valorar la anatomía y el estado hormonal, proponen que, en caso de obtener imágenes poco claras, la RMN proporciona las características anatómicas dudosas.

### **2.8.10 Estudio de Herter**

2002 Herter et all, Porto Allegre Brasil (31) "Ecografía ovárica y uterina en niñas sanas de 1 a 13 años, correlación de hallazgos con la edad y el estado puberal".

Valoran ET ecografía y RX de edad ósea en 139 niñas, identificando el útero en el 96% de los pacientes, visualizaron un ovario en el 93% de los casos y el 81% los dos, no encuentran diferencias significativas en el VOD y VOI. Los tamaños de ovario y útero son menores que los europeos y americanos hasta los 8 años incrementando con la edad. La EC, EO y ET se correlacionaron antes de los 7 años.

La presencia de folículos es normal, pero en número superior a 6 o más parece estar correlacionada con estímulos puberales.

Concluyen que la LU tiene buena correlación con la edad y que los ovarios poliquísticos parecen estar relacionados con estímulos puberales normales o prematuros.

### **2.8.11 Estudio de Khadilkar**

En 2006 V.V. Khadilkar, A.V. khadilkar(3) et all en India, realizan el estudio: "Ultrasonografía de ovarios y útero en chicas sanas desde el nacimiento a los 18 años". Buscan determinar el patrón de crecimiento de los órganos reproductores femeninos en la India. Valoran LU, VO y la ratio cuerpo/cuello con la EC, EO y ET. Estudio transversal de 218 voluntarias sanas registran peso, talla ET, RX de EO y ecografía abdominal.

Visualizaron las estructuras uterinas en todas las voluntarias. El incremento del VO fue estadísticamente significativo; de 0,62 cm<sup>3</sup> entre los 7-8 años, de

1,22 cm<sup>3</sup> entre los 8-9 años y de 1,64 cm<sup>3</sup> de los 11 a los 12 años. El incremento de LU de 3,02 cm a 3,23 cm que ocurre de los 8 a 9 años no es significativo.

Comparan VO con los publicados por literatura americana (33-35) e inglesa, en su caso los ovarios son más pequeños hasta los 12-13 años en que tienen un volumen similar. La LU también es menor comparada con la europea (1, 2, 45, 47) hasta que llegan al catch up. Definen la correlación positiva entre VO, LU, y ratio con la EC, EO, peso, talla y ET igual que en otros estudios. Observan incremento significativo del VO entre los 8-12 años.

La EC, EO, y ET son predictores del VO independientes de peso y talla.

### **2.8.12 Estudio de Orbak**

En 2007 Orbak et al Erzurum Turquía(65) publica: " VO y LU en niñas RN", quieren establecer valores de referencia en recién nacidas y estudiar la frecuencia de los quistes ováricos.

Realizaron US a 55 recién nacidas, se detectaron 16 quistes, 6 en OE, 10 en OD y 2 bilaterales, todos de resolución espontánea y observaron:

- 10 quistes entre los 26 RN de peso entre 2.500-2.999 g,
- 4 quistes de los 29 RN con peso superior a 3.000 g, que se resolvieron en menos de 6 meses.

VO se correlaciona positivamente con el peso y longitud al nacer, no hubo relación con la LU.

Concluyeron que los quistes ováricos fueron más frecuentes en las RN de bajo peso y también tuvieron un VO más reducido, Sugieren origen prenatal para la disfunción ovárica y el VO menor, precisando más estudios sobre RN sanos y con retraso en crecimiento.

### **2.8.13 Estudio de Badouraki**

En 2008 Badouraki et al de Tesalohiki, Grecia,(4) en su estudio "Evaluación de la ecografía pélvica en el diagnóstico y diferenciación de diversas formas de precocidad sexual en niñas". Estudian a 88 niñas con PP, realizando un examen por US a 81 pre púberes como grupo control.

El VO fue el mejor parámetro para identificar la PPC con S del 100% y E del 89,5% en el grupo de 6-8 años ( $3,35\text{cm}^3$ ) y S 88,8% y E 88,5% para el grupo de 8-10 años ( $4,46\text{ cm}^3$ ). La LU fue el mejor parámetro para distinguir pacientes entre PPC y pacientes con telarquia.

### **2.8.14 Estudio de M. Ali Akin**

En 2010 en el estudio: "Quistes ováricos feto-neonatales; monitoreo y manejo"; de Mustafá Ali Akin et al, Estambul(69). Realizan evaluación

retrospectiva literaria en dos centros médicos de casos de Quistes ováricos en 20 RN (6).

### **2.8.15 Estudio de Cleeman**

En 2010 Cleeman(47) en Copenague, tiene como objetivo determinar el tamaño uterino y ovárico evaluado mediante ecografía transabdominal y mediante resonancia magnética en 41 chicas con Síndrome de Turner entre 11,2 y 24,9 años.

Concluye que la media del tamaño de los ovarios en el grupo con ST fue menor en  $2,3 \pm 3,8 \text{ cm}^3$  que la media del tamaño de los ovarios del grupo control, tanto para las observaciones hechas con RM como para las observaciones realizadas por ecografía.

### **2.8.16 Estudio de Razzaghy**

En 2011 el estudio de Razzaghy et al Teherán (59): "Medidas ecográficas de útero y ovarios en chicas prepuberales entre 6 y 13 años: correlación con la edad y estadio puberal" en el que participan 240 niñas con edad media  $9,5 \pm 1,7$  años, concluyen que el tamaño uterino, de acuerdo con los estudios previos, no sufre cambios importantes hasta los 7 años.

Coincide con estudios de Holm et al(63) que, los ovarios incrementan el volumen entre los estadios de Tanner 2-4 y que el útero lo hace entre los estados 3-4 (24).

### **2.8.17 Estudio de Asavoiaie**

2014 Carmen Asavoiaie et all Cluh-Napoca, Rumania (54) publican su estudio: "Ensayo pictorial útero y ovarios US en pacientes pediátricos", basado en la revisión de imágenes ecográficas del Departamento de radiología Pediátrica del Hospital de Napoca en Rumania.

Concluye que la ecografía es el instrumento de diagnosis y seguimiento de las estructuras abdominales y pélvicas por las razones ya indicadas. El examinador debe tener buen conocimiento de la técnica y el aspecto de las estructuras normales para poder realizar una correcta interpretación de los datos.

### **2.8.18 Estudio de Lomniczi**

En 2015-16 (6) el estudio de Lomniczi A., Wright H. et all, Oregón.

"Regulación Epigenética de la pubertad femenina".

### **2.8.19 Estudio de Wang**

Wang et al Shiguan China, en 2019(71) realizan estudio: "Medición por US de útero y ovario desde la infancia hasta la adolescencia y US en el diagnóstico de la pubertad precoz".

Concluyen q el VO y la LU tienen buena correlación con la edad y son mayores de lo normal en las niñas con PPC.

Utilizan Z por ser útil para comparar dos variables totalmente diferentes y definen la utilidad de los US para diferenciar la PPC de la PPP.

### **2.8.20 Estudio de Kimberly**

En 2019 Dao et al, Alemania, en su estudio " VO pediátricos tamaño por US post control de ooforectomía unilateral" (68), realiza una revisión retrospectiva de los exámenes de US y los registros de pacientes de 0 a 18 años sometidas a esta intervención. Valoraron volúmenes ováricos normales y observaron que los pacientes que habían sido intervenidos mantenían un volumen ovárico medio más alto en el ovario restante (aproximadamente el doble) que el volumen considerado normal. Proponen utilizar como normativos los volúmenes obtenidos y expone la diferencia entre los volúmenes obtenidos con los del estudio de Cohen et al de 1990, siendo en general menores en el estudio de Dao.

### **2.8.21 Estudio de Gilligan**

Gilligan et al Cincinnati, en 2019, publica el estudio: "Valores normativos para las mediciones de ultrasonido de los órganos pélvicos femeninos durante la infancia y la adolescencia" (11). Desean crear valores normativos para VO y VU por franjas de edad, y normalizar la anchura uterina en función de la fase menstrual. Realiza su estudio bajo la hipótesis de la desactualización de las mediciones de VO y su limitación por el volumen de la muestra ( $n < 200$ ). Su muestra está formada por mujeres de 0 a 20 años que fueron exploradas por US abdominal de enero de 2010 a mayo de 2014, no explican la causa de la exploración y excluyeron las pacientes con patología previa definida.

Incluyeron 907 exámenes de 889 pacientes (edad media de  $11.3 \pm 6.0$  años). Los volúmenes medios en cm que obtuvieron fueron  $25.2 \pm 27.0$  (útero),  $4.5 \pm 4.7$  (OD),  $4.0 \pm 4.1$  (OI).

El volumen de OD fue significativamente mayor que el del OI, con una  $P = 0.0126$  (valorado también en adolescentes menstruales). Ratifican la hipótesis del volumen inicial de los VO, VU y endometrial, que decrece tras el nacimiento para volver a crecer hacia los 8-9 años. Demuestran que no hay diferencia entre las medidas tomadas por US abdominal a las tomadas por US transvaginal.





### **3 HIPOTESIS**

---

Los valores de referencia ecográficos uterinos y ováricos infantiles han variado en los últimos 30 años y son distintos a los de población no sana.

Existe correlación entre las medidas ecográficas de los genitales internos con la edad ósea y el estadio de Tanner.

El volumen del ovario derecho es muy similar al volumen del ovario izquierdo y se pueden considerar iguales.



## **4 OBJETIVOS**

---

### **4.1 OBJETIVO PRINCIPAL, VALORES NORMATIVOS**

Conocer las características ecográficas del útero y los ovarios de las niñas sanas de 6 a 12 años de edad y definir valores normativos de las mediciones realizados por ecografía pélvica para la población de referencia.

### **4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

4.2.1 Describir los datos ecográficos según el estadio puberal.

4.2.2 Estudiar datos ecográficos según la edad ósea.

4.2.3 Analizar los datos ecográficos según el índice de masa corporal.

4.2.4 Comparar el volumen del ovario derecho con el del izquierdo.



## **5 SUJETOS Y METODOS**

---

### **5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio clínico observacional, prospectivo, transversal y descriptivo, en el que han participado 220 voluntarias, niñas sanas de 6 y 12 años, reclutadas en 3 centros escolares (CE) de forma aleatoria en la comarca del Vallés Occidental (España) entre 2017 y 2019. El estudio se realizó en el servicio de Endocrinología Pediátrica y Radiología Pediátrica de CSPT; lo llamamos Estudio Taulí.

Fue un estudio abierto, a todas las familias participantes se les informó verbalmente y por escrito sobre el estudio en el que iban a participar.

Un componente del equipo proporcionó información a los padres y resolvió las dudas surgidas.

### **5.2 DURACIÓN DEL ESTUDIO**

El estudio se realizó desde septiembre de 2017 a julio de 2019.

### **5.3 CÁLCULO DE LA MUESTRA**

Asumiendo que las estimaciones estarán alrededor de 0,7 DE, buscando una precisión de 0,25 y considerando una potencia del 80%, se precisan 30 sujetos para cada franja etaria resultando un total de 210 niñas para la realización del estudio (30 niñas por 7 franjas etarias).

### **5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Establecimos como criterios de inclusión:

- ser niña sana libre de patologías metabólicas, genéticas o endocrinas, sin cirugía pélvico abdominal ni lesiones ocupantes de espacio abdominal previas o actuales,
- escolarizada en alguno de los CE seleccionados al azar, pertenecientes a la zona de influencia del CHPT,
- con edad comprendida entre 6 y 12 años en el momento de la realización de las pruebas,
- firmar de forma previa al inicio del estudio el consentimiento informado (CI) por progenitores y/o tutores legales.

## **5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se establecieron como criterios de exclusión:

- la presentación de cualquier trastorno genético o endocrino,
- presentación de enfermedades metabólicas (diabetes...),
- haber sufrido cirugía abdomino-pélvica previa,
- haber presentado lesiones ocupantes del espacio abdomino-pélvico diagnosticadas de forma previa o durante el estudio,
- pertenecer a un CE no seleccionado.

## **5.6 VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y OBSERVACIONALES**

Variables Demográficas Cualitativas Ordinales:

- fecha de nacimiento
- curso escolar que realiza

Variables Demográficas Nominales:

- Etnia
- población, Código Postal



Variables Clínicas:

Cuantitativas Discretas:

- estadio de Tanner, (ANEXO 9)
- Edad ósea
- número de  $\mu$ Q y MQ y

Cuantitativas Continuas:

- peso en Kg
- talla en cm
- IMC= peso (en kg) /talla <sup>2</sup> (en metros)
- volumen vesical
- mediciones ecográficas en mm y volúmenes en cm<sup>3</sup> de:

Diámetro transversal Ovario D y I (DTOD, DTOE)

Diámetro vertical OD y OE (DVOD, DVOE)

Diámetro Longitudinal ovárico D y E (DLOD, DLOE)

VOD y VOI; calculado con la fórmula del elipsoide:

(volumen=longitud x amplitud x altura x 0.523)

Longitud Uterina (LU),

Anchura cuerpo uterino (AC)

Anchura del Cuello Uterino (ACLL),

Con las 2 previas se calcula la Relación cuerpo/cuello,

Volumen vesical VV

Variables observacionales:

- Presencia de la línea endometrial, (SI/NO)
- Observaciones
- Alertas.

## **5.7 SELECCIÓN DE POBLACIÓN**

Para seleccionar una muestra representativa de nuestra población acudimos a los centros escolares (CE), en ellos la población es homogénea, sin el sesgo que implica recurrir a clubs deportivos u otras asociaciones.

Dado el elevado número de CE de las poblaciones que pertenecen al CHPT realizamos una selección aleatoria de 3 CE de enseñanza primaria que permitieran un manejo correcto de los posibles contactos.

Para obtener la lista de CE accedimos a : [www.gencat.cat](http://www.gencat.cat), Departament d'Educació

i ensenyament en: <http://ensenyament.gencat.cat/ca/arees-actuacio/centres-serveis->

educatiu/centres/directoris-centres/. El Registre de Centres Docents, actualiza y publica el directorio de centros docentes de forma bianual. Descargado el fichero de CE autorizados: ***totcat\_nivells\_junts.xls***, filtramos las 9 poblaciones de influencia de CSPT que son: Barberá del Vallés, Cerdanyola del Vallés, Castellar del Vallès, Polinya, Ripollet, Santa Perpetua de la Moguda, Sant Llorenç Savall, Sentmenat i Sabadell y filtramos de nuevo hasta obtener CEIP públicas y privadas, con estos datos realizamos una selección aleatoria de 3 CE.

### **5.8 RECLUTAMIENTO**

Iniciamos contacto mediante teléfono y correo electrónico con los CE seleccionados, explicamos el proyecto, el objetivo, las pruebas a realizar, el beneficio para las voluntarias y para la sociedad, insistiendo siempre la libre participación y posible retirada en cualquier momento (ver Anexo1).

El contacto con los padres se realizó de la forma elegida por ellos: correo electrónico, llamada, seminario en CEIP, o visita en el CAP de forma individual o en pequeños grupos. Explicamos el objetivo del estudio, el proceso, las exploraciones a realizar y resolvimos las dudas que fueron surgiendo (ver Anexo 2).

Si los padres /tutores verifican su participación acordamos día y hora y citamos en firme mediante correo (ver anexo 3) recordatorio indicando:

- día, lugar y hora de la visita,
- recomendaciones para la preparación de la ecografía,
- mapa orientativo de la planta en CHPT (ver anexo 4),
- documento del consentimiento informado (CI) para que lo pudieran leer previamente (ver anexo 5).

El primer contacto lo realizamos siempre en la consulta de Pediatría para realizar la presentación, dar la bienvenida y agradecer su colaboración. Explicamos in situ la exploración y la realización de las pruebas, firman el CI y pasamos a iniciar el estudio.

Durante el reclutamiento gestionamos 543 correos y 295 llamadas telefónicas.

## **5.9 ASPECTOS ÉTICOS**

El desarrollo del proyecto se basa en las Declaraciones de la Asociación Médica Mundial de Helsinki y en el Código Deontológico de la Asociación de Colegios de Médicos de España.

El proyecto se sometió a la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Parc Taulí con código 2017/543; adjuntamos certificado de aprobación a tal efecto (ver anexo 6).

Normativa que se aplica al proyecto:

Orden SAS 3470/2009. Estudios post autorización observacionales con medicamentos

Ley 14/2007 de Investigación Biomédica

Real Decreto 1716/2011 de biobancos

Ley Orgánico 15/1999 de 13 de septiembre, de protección de datos de carácter personal.

## **5.10 EVALUACIÓN DE LAS PARTICIPANTES**

En la visita presencial a CHPT nos presentamos, identificamos a las voluntarias, los tutores firman CI, y les asignamos un número de participante.

Tomamos los datos restantes e iniciamos el estudio:

- peso (en balanza romana ajustada a 0,1 Kg)
- talla (en cm en estadiómetro de Harpender ajustado a 0,1 cm)
- Estadio de Tanner (24, 79) (siempre realizado por los mismos observadores),
- RX para determinar la edad ósea(79)

Se realiza RX de la muñeca izquierda y se valora la EO según las indicaciones del atlas de Greulich y Pyle por el mismo radiólogo pediátrico.

- Ecografía pélvico abdominal (realizando las mediciones acordadas).

La ecografía se realiza a triple ciego. Las 3 observadoras 2 radiólogas pediátricas y la técnica en RX, con experiencia demostrada (36, 70, 80-83), trabajan en orden: OB1, OB2 y OB3 realizan para cada voluntaria todas las mediciones definidas que detallamos en el campo variables.

A todos los participantes se les informó sobre los resultados obtenidos, las anomalías se trataron particularmente.

### **5.11 PREPARACIÓN DE LAS VOLUNTARIAS**

La preparación de la prueba precisa de 6 h de ayuno y en algún caso administración de laxantes el día previo para facilitar el vaciado intestinal, pero al ser voluntarias no hemos recomendado ayuno ni el uso de laxante.

Es necesaria la ingesta de un volumen de líquido adecuado una hora antes para obtener una ventana acústica aceptable (volumen de llenado de la vejiga)(31, 59, 64). Recomendamos desayunar ingiriendo dos o tres vasos de líquido de libre elección y acudir al centro con una botella de agua por si necesitasen ingerir más líquido.

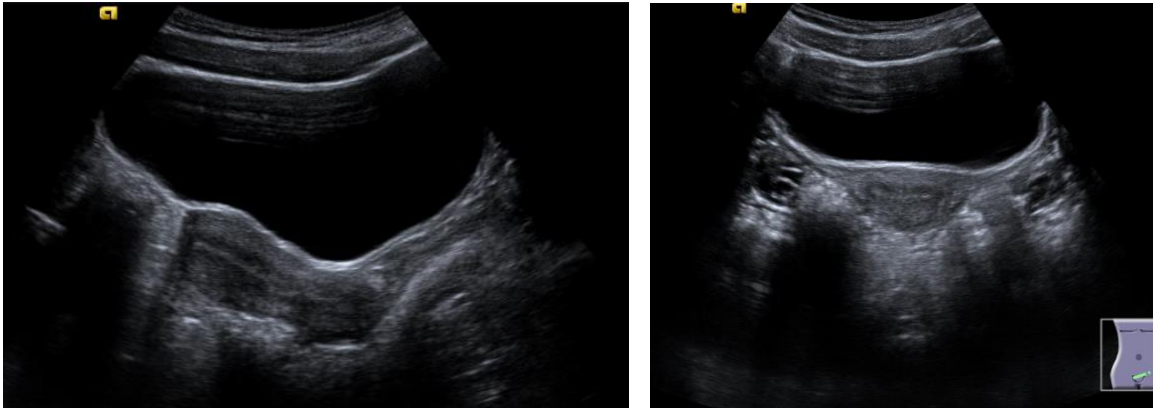
Hemos observado que el volumen de líquido de la vejiga guarda cierta relación con el tamaño y peso de las niñas, pero no es directamente proporcional ya que intervienen otro tipo de factores, por lo que no pudimos recomendar un volumen específico en cada caso.

## **5.12 MÉTODO DEL PROCEDIMIENTO ECOGRÁFICO**

Las ecografías se han realizado en el departamento de radiología Pediátrica del CHPT, en la sala de US con una temperatura de 23-24° C, baja intensidad lumínica y espacio para que la niña esté acompañada en todo momento por sus padres o tutores, que pueden sentarse a su lado durante la exploración. Una vez en la sala, la voluntaria se estira y acomoda, le explicamos el procedimiento y resolvemos las dudas o miedos. Cuando la voluntaria está preparada despejamos la zona abdominal, aplicamos el gel (a temperatura corporal) e iniciamos la exploración.

Para la realización de las ecografías y la obtención de los datos anatómicos hemos utilizado el ecógrafo SIEMENS Medical Solutions Alemania, ACUSON SYNGO s2000 vc y la sonda convex de multifrecuencia a 6 MHz (específica para abdomen).

En la valoración uterina, el eje sagital o longitudinal permite medir la LU, así como la LCU y la LCLLU y el eje axial o transversal permite medir el diámetro AP del CU y del CULLU (Imagen 1).

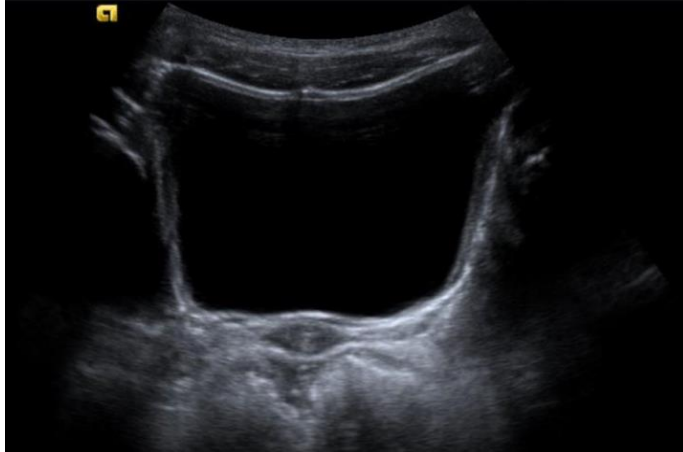


*Imagen 1 imagen ecográfica observación de los ejes sagital y axial en exploración abdominal.*

Respecto a la valoración ovárica, con el eje sagital o longitudinal medimos el diámetro longitudinal, con el eje axial o sagital medimos el diámetro transversal y con la valoración oblicua y en observación contralateral medimos el diámetro vertical.

Iniciamos la ecografía en proyección transversal y a través de la vejiga buscamos los ovarios y el útero. Podemos encontrar una vejiga muy replecionada (Imagen 2) que provoque aplastamiento de los ovarios y el útero dificultando las valoraciones, en este caso recomendamos a la voluntaria efectuar una micción parcial y revaloramos.





*Imagen 2 imagen de vejiga muy replecionada*

Podemos también encontrar el caso contrario, vejiga casi vacía que no nos facilite una ventana para valorar las estructuras pélvicas (Imagen 3), por lo que la voluntaria deberá ingerir más líquido y esperar.



*Imagen 3 vejiga poco replecionada no permite la correcta visualización de las estructuras*

Finalmente (Imagen 4) obtenemos una ventana de líquido correcta que permite una buena observación. En estas condiciones iniciamos la observación del abdomen según los protocolos habituales. Tomamos medidas de los diámetros longitudinales, transversales y AP de los ovarios con los ejes precisos.



*Imagen 4 vejiga con volumen vesical correcto*

Hemos observado como normales la presencia de  $\mu$ Q y MQ (Imagen 5) en gran número de voluntarias.



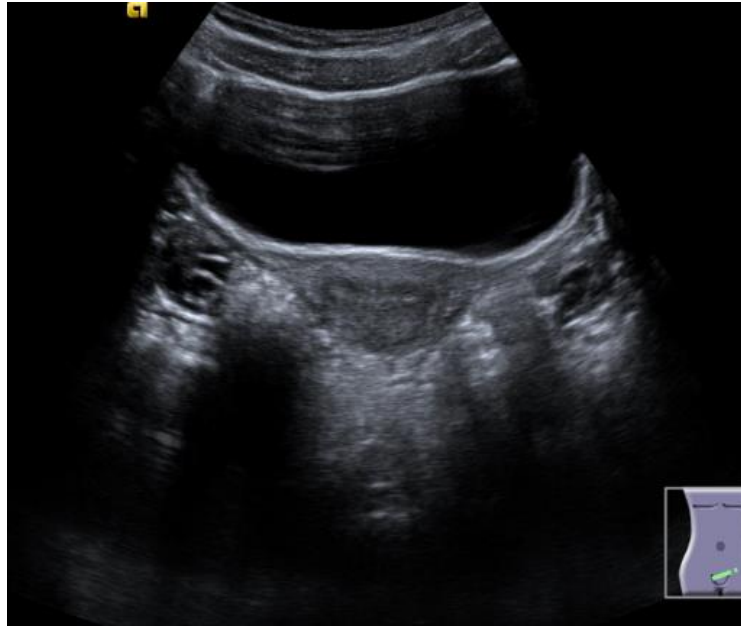
*Imagen 5 Microquistes en valoración del diámetro axial ovárico*

Realizamos la medición del diámetro sagital del ovario en otra voluntaria (Imagen 6) en la que observamos la presencia de MQ.

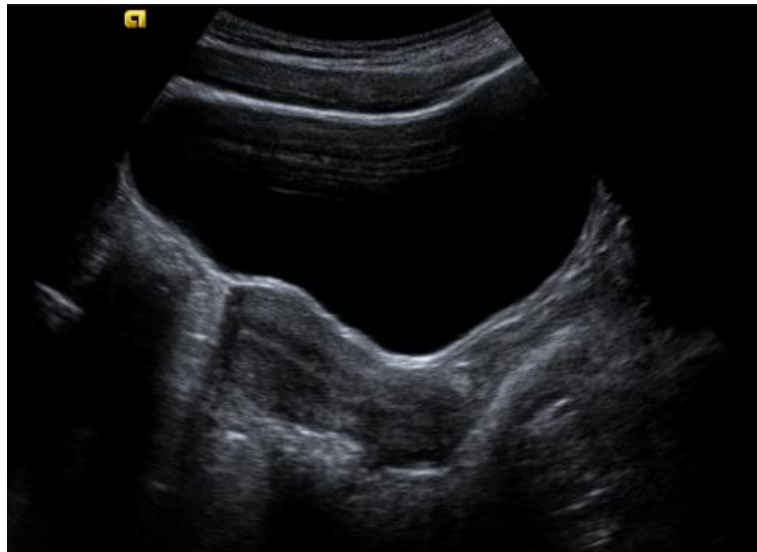


*Imagen 6 Macroquiste en valoración del diámetro longitudinal o sagital ovárico D*

En la visión transversal observamos la visualización de ambos ovarios (Imagen 7) así como corte transversal del útero dónde también podemos ver la línea endometrial. En la posición longitudinal observamos la longitud el cuerpo uterino (Imagen 8) y vemos también claramente la línea endometrial.



*Imagen 7 valoración del útero menárquico en proyección axial*



*Imagen 8 valoración del útero menárquico en visión sagital o longitudinal*

Valoramos la normalidad de las estructuras con observación dinámica, y con imágenes estáticas realizamos las mediciones establecidas en el diseño del

estudio y las valoraciones de  $\mu Q$  o MQ (84-86) u otras anomalías que puedan surgir. Describimos las medidas prefijadas y las características valoradas mediante la generación de un informe completo por cada Observador y para cada voluntaria, obteniendo la valoración de US por triplicado.

### **5.13 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los resultados se expresan como  $\text{media} \pm \text{SD}$  para variables cuantitativas y como porcentajes para variables categóricas, si no se indica lo contrario. Para las correlaciones binarias se utilizó el coeficiente de Pearson y el de Spearman cuando fue preciso.

Para variables continuas, las diferencias entre grupos se compararon mediante la t de Student o la U de Mann-Whitney en variables que no seguían una distribución normal.

La prueba t-student para datos apareados, se utilizó para comprobar la ausencia de diferencias significativas entre las mediciones de ovario derecho e izquierdo y el valor resultante se utilizó para análisis posteriores.

Se realizó análisis bivariado de las medidas ováricas y uterinas (variable respuesta) según la edad cronológica, edad ósea, estadio de Tanner e IMC (variables de tory). Estos dos últimos análisis también se han realizado con

estratificación por edad; vemos así qué edades están más relacionadas con las diferentes medidas. En caso de que la variable explicativa expresase valores estadísticamente significativos, se calcularon las medias estimadas para cada grupo y se realizaron todas las comparaciones 2 a 2, aplicando la corrección de Tukey, para determinar entre qué grupos había diferencias.

El área bajo la curva (ROC) permitió establecer el punto de corte óptimo del volumen del ovario, longitud uterina y edad ósea relacionado con el inicio de la pubertad o estadio 2 de Tanner.

Con el test de chi-cuadrado y el test exacto de Fisher comparamos las variables categóricas entre grupos.

Hemos comprobado la concordancia entre observadores con un modelo de regresión mixta.

Se estableció nivel de significación del 5% para todas las pruebas y todos los datos se han valorado con el software: SAS v9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.



## 6 RESULTADOS

---

Hemos analizado las características ecográficas del útero y los ovarios, obtenidas por 3 observadores, de 220 niñas voluntarias sanas de 6 a 12 años de edad en la zona del Vallés Occidental en España.

La conclusión del análisis estadístico de los valores obtenidos nos permite verificar que los valores locales ecográficos ováricos y uterinos de niñas sanas de 6-12 años de edad no son iguales, muestran diferencias significativas respecto:

- estudios de hace 30 años,
- estudios realizados sobre niñas no sanas.

(Se muestra análisis estadístico T test en la discusión)

A continuación mostramos los valores ecográficos de características uterinas y ováricas de nuestro estudio para la población de referencia.

### 6.1 CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS UTERINAS Y OVÁRICAS

La tabla 2 (Tabla 2) muestra los resultados del análisis descriptivo de las variables ecográficas de nuestra muestra por edad cronológica. Se muestra la media con su desviación estándar (SD), mediana y rango (mínimo, máximo).



6 RESULTADOS

Tabla 2 Mediciones normativas de características uterinas y ováricas según la edad cronológica

Edad cronológica		6	7	8	9	10	11	12
N		30	31	29	31	34	31	31
Longitud Uterina (cm)	Media ± SD	3.282 (0.363)	3.527 (0.373)	3.614 (0.453)	3.849 (0.510)	4.113 (0.687)	5.336 (1.321)	6.288 (1.050)
	Mediana (min, máx.)	3.320 (2.265, 3.880)	3.540 (2.940, 4.212)	3.590 (2.600, 4.630)	3.885 (3.070, 4.950)	3.975 (2.700, 5.936)	5.226 (3.310, 8.178)	6.460 (4.600, 8.200)
Diámetro AP del cuerpo Uterino (cm)	Media ± SD	0.594 (0.159)	0.625 (0.145)	0.539 (0.123)	0.766 (0.328)	0.918 (0.462)	1.716 (0.895)	2.250 (0.624)
	Mediana (min, máx.)	0.600 (0.300, 0.900)	0.600 (0.300, 0.900)	0.500 (0.300, 0.800)	0.700 (0.200, 1.600)	0.700 (0.100, 2.100)	1.440 (0.600, 3.600)	2.200 (1.100, 3.400)
Diámetro AP del cuello uterino (cm)	Mean ± SD	0.558 (0.140)	0.569 (0.119)	0.509 (0.104)	0.655 (0.246)	0.740 (0.187)	1.146 (0.360)	1.391 (0.309)
	Median (min, máx.)	0.510 (0.300, 0.800)	0.600 (0.300, 0.800)	0.500 (0.300, 0.700)	0.600 (0.200, 1.300)	0.700 (0.500, 1.300)	1.200 (0.500, 1.900)	1.300 (0.900, 2.000)
Diámetro transverso ovárico (cm)	Media ± SD	1.086 (0.182)	1.224 (0.203)	1.168 (0.248)	1.289 (0.207)	1.418 (0.288)	1.596 (0.237)	1.714 (0.311)
	Mediana (min, máx.)	1.063 (0.841, 0.845)	1.175 (0.845, 1.691)	1.130 (0.882, 1.760)	1.277 (0.870, 1.646)	1.352 (0.985, 2.335)	1.585 (1.170, 2.337)	1.641 (1.312, 2.510)
Diámetro AP ovárico (cm)	Media ± SD	0.925 (0.165)	0.979 (0.177)	0.951 (0.142)	1.077 (0.170)	1.190 (0.302)	1.434 (0.242)	1.555 (0.393)
	Mediana (min, máx.)	0.920 (0.582, 1.278)	0.970 (0.691, 1.366)	0.920 (0.704, 1.310)	1.075 (0.790, 4.564)	1.099 (0.872, 2.484)	1.434 (0.923, 1.903)	1.512 (0.976, 2.535)
Diámetro longitudinal ovárico (cm)	Media ± SD	2.129 (0.307)	2.361 (0.364)	2.421 (0.417)	2.700 (0.433)	2.742 (0.408)	3.162 (0.448)	3.359 (0.442)
	Mediana (min, máx.)	2.119 (1.661, 2.940)	2.345 (1.734, 3.600)	2.370 (1.660, 3.135)	2.653 (2.026, 4.141)	2.620 (2.031, 4.008)	3.098 (2.499, 3.991)	3.349 (2.647, 4.050)
VO (cm <sup>3</sup> )	Media ± SD	1.149 (0.410)	1.516 (0.550)	1.442 (0.573)	1.985 (0.670)	2.601 (2.007)	3.895 (1.396)	4.836 (2.116)
	Mediana (min, máx.)	1.132 (0.474, 1.970)	1.345 (0.525, 2.759)	1.333 (0.689, 2.888)	1.907 (1.102, 3.563)	2.154 (1.146, 12.144)	3.506 (1.485, 8.229)	4.799 (2.279, 10.544)

Las mediciones pélvicas mediante US según la edad cronológica permiten observar aumentos de todas las variables analizadas entre las que encontramos diferencias significativas si comparamos grupos menores y mayores de 10 años.

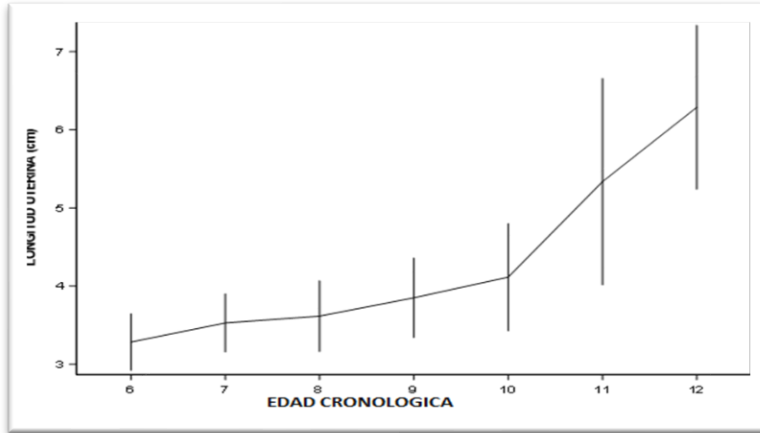
Los cambios que observamos en niñas con desarrollo normal son:

- A los 9 años EC
  - diámetro longitudinal ovárico realiza un cambio significativo  $p < 0.0001$ .
- A los 10 años EC, los parámetros que realizan un cambio significativo y son:
  - LU a ( $p = 0.0020$ )
  - diámetro AP ovárico ( $p = 0.0017$ )
  - diámetro transversal ovárico ( $p < 0.0001$ )
  - VO ( $p = 0.0014$ )
- A los 11 años EC, los parámetros que realizan un cambio significativo y sus valores son:
  - Diámetro AP del cuerpo uterino ( $p < 0.0001$ )
  - Diámetro AP del cuello uterino ( $p < 0.0001$ )

## 6 RESULTADOS

Los resultados del análisis bivalente demuestran:

1- la LU (Gráfico 1) realiza un cambio significativo a los 10 años.



*Gráfico 1 evolución de la Longitud uterina según la Edad cronológica*

Realizamos una modelización para determinar si hay diferencias entre LU y VO para las diferentes EC y obtenemos una  $p < 0,05$  en cada caso, por lo que hay diferencias estadísticamente significativas entre comparación de las edades 2 a 2 con los 10 años.

2- El VO Gráfico 2 realiza un cambio significativo a los 10 años.

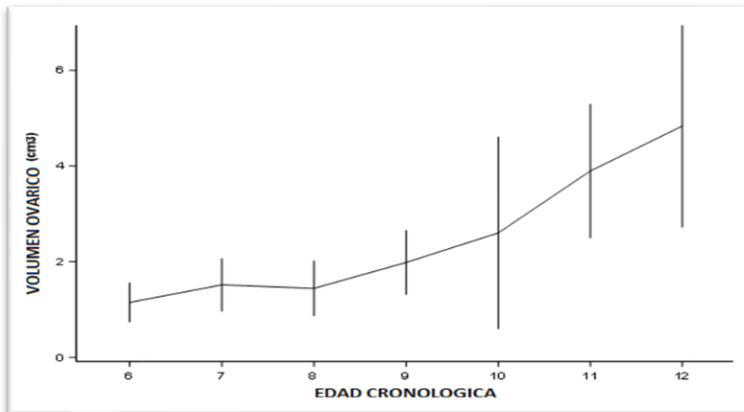


Gráfico 2 evolución volumen ovárico con la edad

3- Los valores de ACU (Gráfico 3) y CULLU (Gráfico 4) realizan un cambio estadístico significativo a los 11 años de EC.

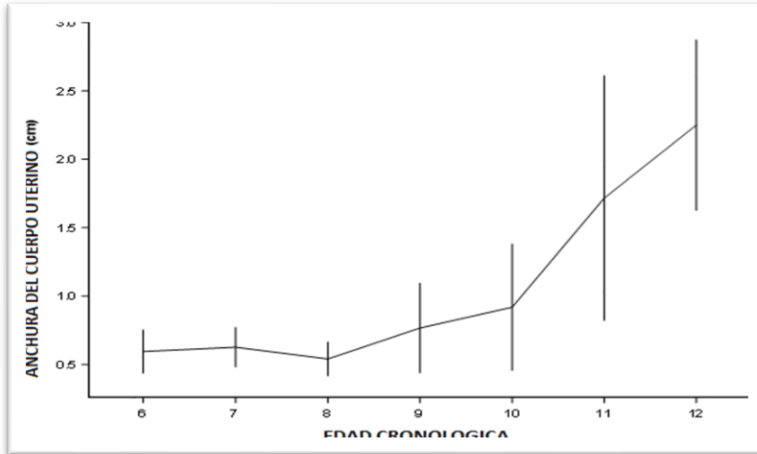


Gráfico 3 evolución anchura cuerpo uterino con la edad

## 6 RESULTADOS

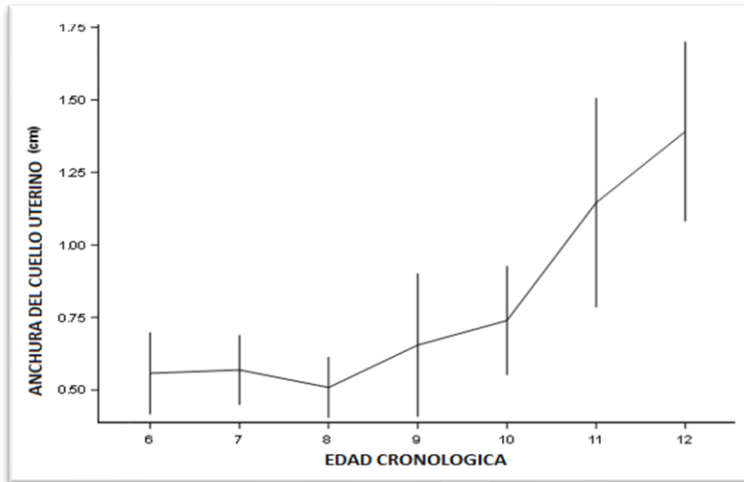


Gráfico 4 evolución anchura cuello uterino con la edad

Realizamos modelización para ACU y ACULLU y obtenemos diferencias en la modelización con  $p < 0,05$  y diferencias entre comparación de edades 2 a 2 a los 11 años.

**Respecto a la relación CU: CULLU**, el 91% de las niñas en T2 tenían una relación CU: CULLU 1:1. A los 11 años de EC y EO se inicia la evolución a relación 2:1 de forma significativa en nuestra muestra, a los 12 años el 62,5% de las voluntarias presenta la relación 2:1 (Gráfico 5) ( $p < 0,0001$ ) y a los 13 años EO se produce el punto de inflexión del cociente, encontrando el 85,71% de la muestra en la relación 2:1 ( $p < 0,001$ ).

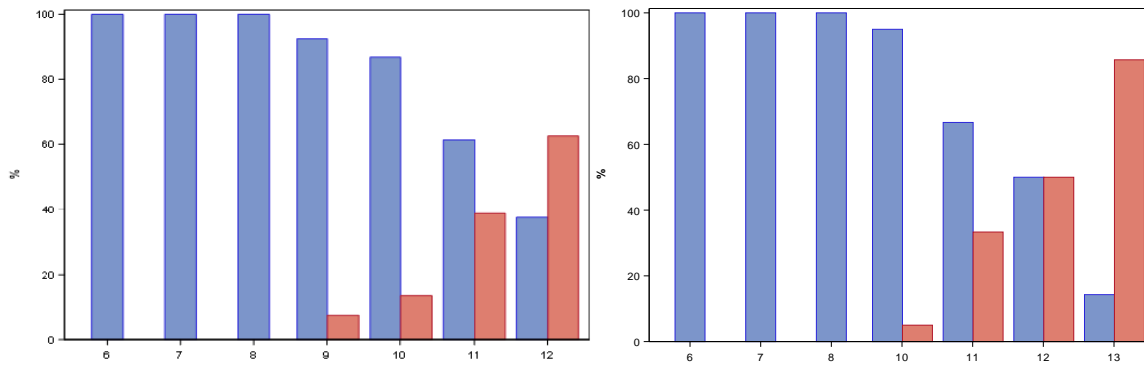
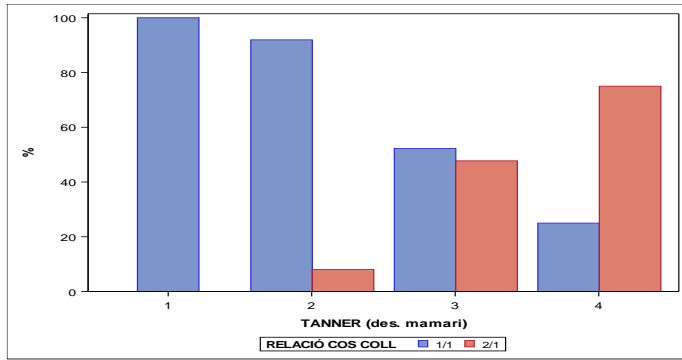


Gráfico 5 evolució de la relació Cuerpo uterino: cuello uterino en funció del estadi de Tanner, la edad cronológica y edad ósea, en azul relació 1:2 en rosa relació 2:1.

## Resultado visualización línea endometrial, OD y OI

El útero y la línea endometrial se han observado en todas las Ecografías de las 220 voluntarias y para los 3 observadores, es decir hemos observado la línea endometrial en el 100% de los casos.

El ovario D se ha visualizado en todas las ecografías realizadas y para los 3 observadores, es decir se ha valorado en el 100% de los casos. El OI se visualizó en 215 voluntarias, en 2 voluntarias y para los 3 observadores no se

pudo valorar por causa de los fecalomas, por lo que se visualizó en el 99,07% de la muestra.

### **Observación de micro y macro quistes ováricos**

Respecto a las observaciones de  $\mu$ Q y MQ ováricos durante el estudio Taulí, coincidimos con la mayoría de los investigadores en que la estructura ovárica presenta de forma habitual  $\mu$ QO hasta 6 folículos de forma bilateral, normalmente el volumen de estos folículos es inferior a 9mm. En algunos casos también hemos observado MQO acompañados de folículos de menor tamaño, en estos casos no hemos hallado patología asociada.

Hemos valorado la presencia de MQ (quistes mayores de 9mm) en 6 casos (2,75% de la muestra) y un MQ aislado. Hemos visualizado  $\mu$ QO (quistes menores de 9mm en número de 3 a 6) en 40 voluntarias (18,17% de la muestra).

## 6.2 DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS ECOGRÁFICOS SEGÚN EL ESTADÍO PUBERAL

En la siguiente Tabla mostramos las variables ecográficas en función de los diferentes estadios de Tanner.

Tabla 3 medidas ecográficas según los estadios de Tanner

Desarrollo mamario		Tanner 1 N = 100	Tanner 2 N = 63	Tanner 3 N = 44	Tanner 4 N = 13
Longitud Uterina (cm)	Media $\pm$ SD	3.453 (0.410)	4.065 (0.646)	5.594 (1.037)	6.934 (0.931)
	Mediana (min, max)	3.500 (2.265, 4.590)	3.930 (3.200, 6.200)	5.380 (4.070, 7.600)	6.982 (4.891, 8.200)
Diámetro AP del cuerpo Uterino (cm)	Media $\pm$ SD	0.604 (0.172)	0.831 (0.367)	1.866 (0.746)	2.683 (0.522)
	Mediana (min, max)	0.600 (0.300, 1.200)	0.700 (0.200, 2.000)	1.600 (0.700, 3.600)	2.800 (1.800, 3.600)
Diámetro AP del cuello uterino (cm)	Media $\pm$ SD	0.568 (0.142)	0.690 (0.245)	1.214 (0.342)	1.500 (0.214)
	Median (min, max)	0.600 (0.300, 1.000)	0.600 (0.200, 1.300)	1.200 (0.600, 2.000)	1.500 (1.200, 1.900)
diámetro transverso ovárico (cm)	Media $\pm$ SD	1.187 (0.220)	1.356 (0.270)	1.621 (0.275)	1.781 (0.267)
	Mediana (min, max)	1.174 (0.841, 1.930)	1.372 (0.865, 2.335)	1.585 (1.235, 2.510)	1.758 (1.402, 2.337)
diámetro AP ovárico (cm)	Media $\pm$ SD	0.980 (0.169)	1.149 (0.282)	1.422 (0.297)	1.677 (0.361)
	Mediana (min, max)	0.974 (0.582, 1.366)	1.104 (0.704, 2.484)	1.351 (0.976, 2.105)	1.629 (1.021, 2.535)
diámetro longitudinal ovárico (cm)	Media $\pm$ SD	2.396 (0.387)	2.646 (0.480)	3.195 (0.465)	3.530 (0.353)
	Mediana (min, max)	2.366 (1.720, 3.600)	2.640 (1.660, 4.008)	3.228 (2.499, 4.141)	3.582 (2.864, 3.955)
VO (cm <sup>3</sup> )	Mean $\pm$ SD	1.472 (0.518)	2.350 (1.652)	3.989 (1.714)	5.550 (1.681)
	Median (min, max)	1.364 (0.474, 2.888)	2.177 (0.634, 12.144)	3.474 (1.714, 10.544)	5.258 (2.482, 8.515)



Las mediciones pélvicas mediante US según el estadio de Tanner permiten observar incrementos significativos de los parámetros analizados en Tanner 2.

### **Sensibilidad y Especificidad de los valores predictivos de Tanner 2**

Se realizaron diversos modelos utilizando la variable volumen de ovario, longitud uterina y edad ósea para predecir sus valores en el estadio 2 de Tanner. Los puntos de corte que maximizan la sensibilidad y la especificidad para cada parámetro son:

- 1,86 cm<sup>3</sup> para el volumen ovárico,
- 3,87 cm para la longitud uterina,
- 10 años para la edad ósea.

Mostramos los parámetros de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo VPN (Tabla 4) para las medidas predictoras del estadio 2 de Tanner.

*Tabla 4 Sensibilidad y Especificidad de edad ósea, volumen ovárico y longitud uterina respectivamente como medidas predictoras de Tanner 2*

	<b>Edad ósea</b>	<b>VO</b>	<b>LU</b>
<b>Sensibilidad (%)</b>	80.83 (73.79 - 87.87)	79.21 (71.30 - 87.12)	81.13 (73.68 - 88.58)
<b>Especificidad (%)</b>	82.00 (74.47 - 89.53)	76.83 (67.70 - 85.96)	82.35 (74.25 - 90.45)
<b>PPV (%)</b>	84.35 (77.71 - 90.99)	80.81 (73.05 - 88.57)	85.15 (78.21 - 92.09)
<b>NPV (%)</b>	78.10 (70.19 - 86.01)	75.00 (65.74 - 84.26)	77.78 (69.19 - 86.37)

Se muestra el porcentaje de cada parámetro estadístico y su intervalo de confianza del 95%.

Todos los valores de S, E, VPP y VPN obtenidos en el análisis para las variables EO, VO y LU como predictores de Tanner 2 fueron superiores al 75% por lo que los podemos definir como buenos predictores para categorizar esta etapa de desarrollo.

Mostramos los resultados del análisis con las curvas ROC observando la Especificidad y sensibilidad para cada parámetro analizado (Imagen 9).

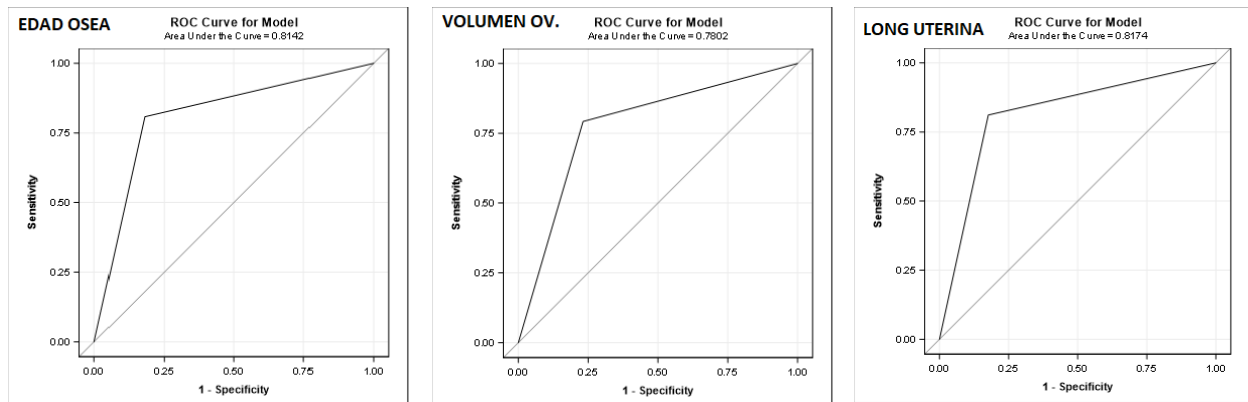


Imagen 9 Curvas ROC de predicción de Tanner 2 para los parámetros edad ósea, volumen ovárico y longitud uterina

### 6.3 ESTUDIO DE DATOS ECOGRÁFICOS PÉLVICOS EN FUNCIÓN DE LA EO

Se muestra tabla de medidas normativas en función de la edad ósea.

Tabla 5 medidas ecográficas respecto a la edad ósea

Edad ósea		5a 9m	6a 10m	7a 10m	8a 10m	10a	11a 6m	12a 6m	13a 6m
<b>N</b>		14	28	38	25	44	34	12	25
<b>Longitud Uterina (cm)</b>	<b>Media ± SD</b>	3.311 (0.324)	3.280 (0.337)	3.539 (0.360)	3.726 (0.375)	3.904 (0.461)	4.943 (0.884)	5.836 (0.964)	7.132 (0.626)
	<b>Mediana (min, max)</b>	3.315 (2.603, 3.880)	3.320 (2.265, 3.880)	3.540 (2.940, 4.212)	3.783 (2.600, 4.210)	3.930 (2.980, 5.000)	4.896 (3.391, 7.600)	6.050 (4.100, 7.063)	7.150 (6.050, 8.200)
<b>Diámetro AP del cuerpo Uterino (cm)</b>	<b>Media ± SD</b>	0.546 (0.119)	0.602 (0.150)	0.565 (0.142)	0.561 (0.158)	0.786 (0.252)	1.432 (0.597)	2.061 (0.640)	2.779 (0.451)
	<b>Mediana (min, max)</b>	0.560 (0.300, 0.700)	0.600 (0.300, 0.900)	0.600 (0.300, 0.900)	0.600 (0.200, 0.900)	0.700 (0.300, 1.600)	1.300 (0.600, 3.600)	1.800 (1.100, 3.400)	2.800 (2.000, 3.600)
<b>Diámetro AP del cuello uterino (cm)</b>	<b>Mean ± SD</b>	0.503 (0.114)	0.565 (0.138)	0.529 (0.110)	0.532 (0.120)	0.691 (0.173)	1.017 (0.308)	1.372 (0.280)	1.485 (0.282)
	<b>Median (min, max)</b>	0.500 (0.300, 0.700)	0.510 (0.300, 0.800)	0.500 (0.300, 0.700)	0.600 (0.200, 0.700)	0.700 (0.300, 1.000)	1.100 (0.500, 1.800)	1.300 (0.900, 2.000)	1.500 (1.000, 2.000)
<b>Diámetro transverso ovárico (cm)</b>	<b>Media ± SD</b>	1.703 (0.178)	1.104 (0.189)	1.190 (0.227)	1.240 (0.235)	1.357 (0.190)	1.573 (0.266)	1.637 (0.330)	1.807 (0.235)
	<b>Mediana (min, max)</b>	1.043 (0.846, 1.415)	1.098 (0.841, 1.530)	1.174 (0.870, 1.760)	1.249 (0.882, 1.676)	1.341 (0.975, 1.930)	1.512 (1.085, 2.335)	1.535 (1.312, 2.510)	1.764 (1.585, 2.337)
<b>Diámetro AP ovárico (cm)</b>	<b>Media ± SD</b>	0.865 (0.168)	0.942 (0.147)	0.979 (0.186)	0.958 (0.098)	1.118 (0.157)	1.400 (0.324)	1.466 (0.329)	1.675 (0.359)
	<b>Mediana (min, max)</b>	0.925(0.582, 1.091)	0.969 (0.582, 1.215)	0.964 (0.691, 1.366)	0.938 (0.820, 1.132)	1.134 (0.790, 1.387)	1.388 (0.872, 2.484)	1.407 (0.976, 2.105)	1.640 (1.024, 2.535)
<b>Diámetro longitudinal ovárico (cm)</b>	<b>Media ± SD</b>	2.085 (0.337)	2.188 (0.315)	2.365 (0.341)	2.555 (0.330)	2.659 (0.353)	3.146 (0.501)	3.233 (0.406)	3.543 (0.348)
	<b>Mediana (min, max)</b>	2.026 (1.739, 2.869)	2.157 (1.661, 3.025)	2.370 (1.660, 3.600)	2.639 (1.748, 3.135)	2.666 (1.720, 3.460)	2.996 (2.499, 4.141)	3.126 (2.647, 4.050)	3.571 (2.864, 3.991)
<b>VO (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Media ± SD</b>	1.048 (0.403)	1.232 (0.475)	1.471 (0.560)	1.590 (0.425)	2.094 (0.546)	3.807 (1.987)	4.216 (2.034)	5.624 (1.579)
	<b>Mediana (min, max)</b>	1.099 (0.490, 1,602)	1.181 (0.474, 2.757)	1.288 (0.684, 2.888)	1.630 (0.798, 2.177)	2.138 (1.050, 3.318)	3.436 (1.314, 12.144)	3.867 (2.279, 10.544)	5.359 (2.482, 8.515)

Las mediciones pélvicas mediante US según la edad ósea permiten observar aumentos de todas las variables analizadas entre las que encontramos diferencias significativas a distintas EO. Observamos cambios en niñas con desarrollo normal:

- A los 8 años y 10 meses EO
  - diámetro longitudinal ovárico realiza un cambio significativo (p=0.0143)
  
- A los 10 años EO, los parámetros que realizan un cambio significativo y sus valores son:
  - LU (p <0.0001)
  - VO (p 0.0261)
  - diámetro AP ovárico (p 0.0157)
  - diámetro transversal ovárico (p< 0.0001)
  
- A los 11 años EO, los parámetros que realizan un cambio significativo y sus valores son:
  - Diámetro AP del cuerpo uterino (p< 0.0001)
  - Diámetro AP del cuello uterino (p< 0.0001)

## 6 RESULTADOS

Los resultados del análisis bivariante demuestran:

1- La LU (Gráfico 6) realiza un cambio significativo a los 10 años de EO.

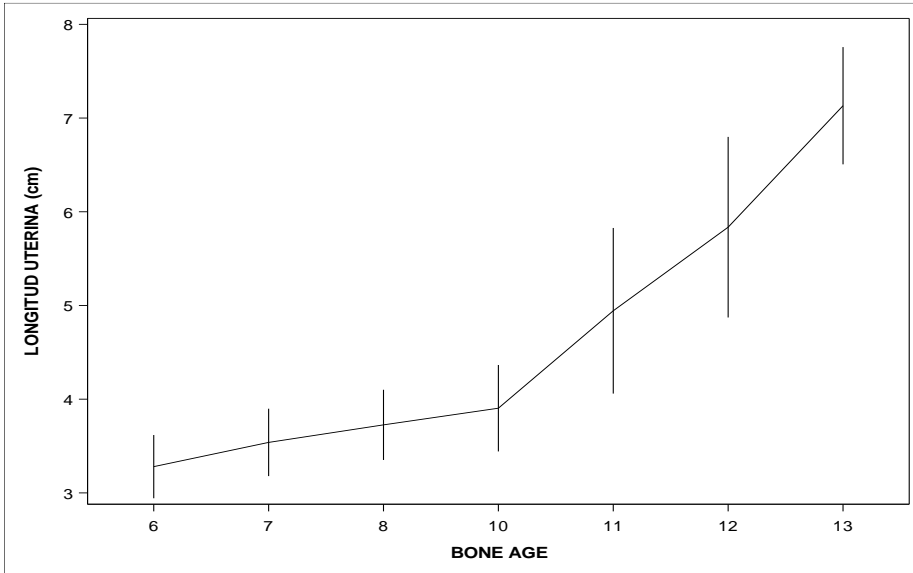


Gráfico 6 incremento de la Longitud Uterina en función de la edad ósea

2- El VO (Gráfico 7) realiza un cambio significativo a los 10 años de EO.

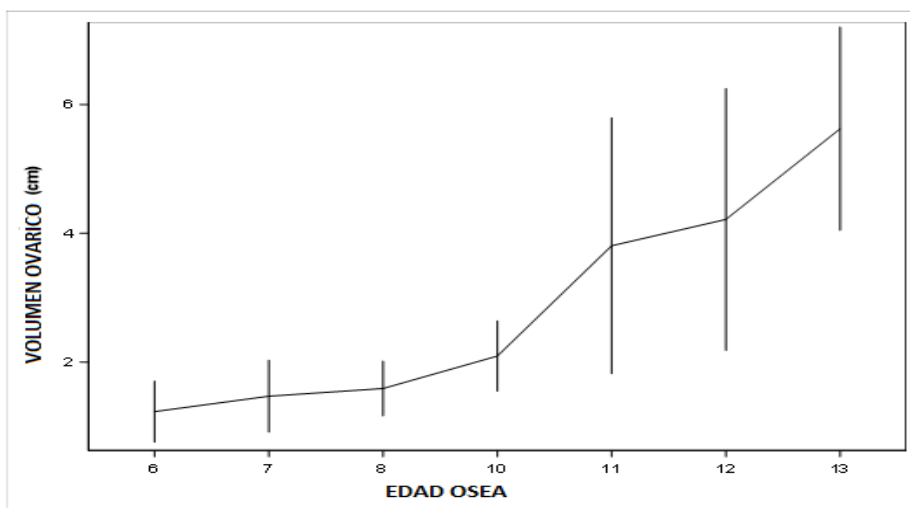


Gráfico 7 incremento del volumen ovárico en función de la edad ósea

En los parámetros valorados hemos realizado una modelización para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre comparación de edades 2 a 2 obteniendo diferencias que nos permiten definir los cortes etarios señalados.

## 6.4 ANÁLISIS DE DATOS ECOGRÁFICOS SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

La siguiente tabla (Tabla 6) resume los parámetros estudiados según el IMC para los distintos estadios de Tanner.

Tabla 6 Características de los sujetos, volumen ovárico, longitud uterina e IMC según los estadios de Tanner

ET	Muestra	Edad años	Edad ósea	Peso (Kg)	Altura (cm)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	VO (cm <sup>3</sup> )	LU (cm)
		Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD
Tanner 1	N = 100	7.5 ± 1.4	7.9 ± 1.4	29.0 ± 7.3	127.7 ± 9.1	17.5 ± 2.7	1.472 (0.518)	3.453 (0.410)
Tanner 2	N = 63	9.3 ± 1.6	9.6 ± 1.5	37.5 ± 8.8	139.4 ± 9.3	19.1 ± 3.1	2.350 (1.652)	4.065 (0.646)
Tanner 3	N = 44	11.1 ± 1.0	11.8 ± 1.2	46.3 ± 9.9	150.4 ± 7.0	20.4 ± 3.6	3.989 (1.714)	5.594 (1.037)
Tanner 4	N = 13	11.7 ± 0.5	13.8 ± 1.3	57.6 ± 14.4	160.4 ± 7.1	22.2 ± 4.4	5.550 (1.681)	6.934 (0.931)

Se muestra (Tabla 7) la variación de los parámetros ováricos con el IMC.

Tabla 7 IMC y valores ováricos según el estadio de Tanner

ET	Muestra	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	VO (cm <sup>3</sup> )	diámetro transversal ovárico (cm)	diámetro AP ovárico (cm)	diámetro longitudinal ovárico (cm)
		Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD	Media ± SD
Tanner 1	N = 100	17.5 ± 2.7	1.472 (0.518)	1.187 (0.220)	0.980 (0.169)	2.396 (0.387)
Tanner 2	N = 63	19.1 ± 3.1	2.350 (1.652)	1.356 (0.270)	1.149 (0.282)	2.646 (0.480)
Tanner 3	N = 44	20.4 ± 3.6	3.989 (1.714)	1.621 (0.275)	1.422 (0.297)	3.195 (0.465)
Tanner 4	N = 13	22.2 ± 4.4	5.550 (1.681)	1.781 (0.267)	1.677 (0.361)	3.530 (0.353)

El índice de correlación entre el VO y el IMC fue  $r=0,37$

Se muestra a continuación (Tabla 8) las variaciones de los parámetros uterinos con el IMC.

Tabla 8 IMC y valores uterinos respecto al estadio de Tanner

		IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	LU (cm)	Diámetro AP del cuerpo Uterino (cm)	Diámetro AP del cuello uterino (cm)
ET	Muestra	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD	Media $\pm$ SD
Tanner 1	N = 100	17.5 $\pm$ 2.7	3.453 (0.410)	0.604 (0.172)	0.568 (0.142)
Tanner 2	N = 63	19.1 $\pm$ 3.1	4.065 (0.646)	0.831 (0.367)	0.690 (0.245)
Tanner 3	N = 44	20.4 $\pm$ 3.6	5.594 (1.037)	1.866 (0.746)	1.214 (0.342)
Tanner 4	N = 13	22.2 $\pm$ 4.4	6.934 (0.931)	2.683 (0.522)	1.500 (0.214)

La correlación entre el LU y el IMC fue  $r=0,45$

Se utilizó un modelo usando IMC como variable predictora de Tanner 2. El punto que maximizó la sensibilidad y especificidad fue 18,3, pero con AUC, sensibilidad y especificidad  $< 0,7$ .

Asimismo corroboramos que el IMC (Tabla 8) aumenta según avanza el estadio de Tanner ( $p<0.001$ ).



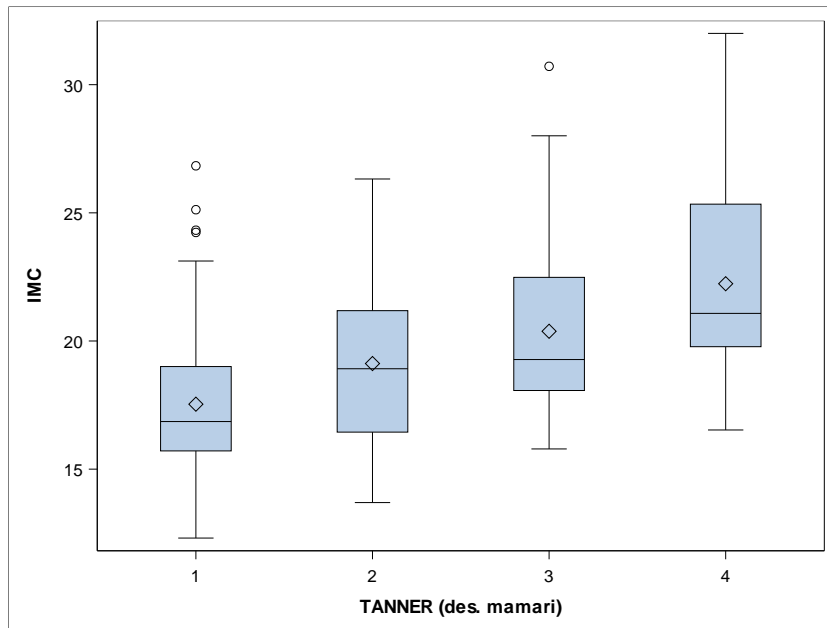


Gráfico 8 IMC en los diferentes estadios de Tanner

## 6.5 COMPARACIÓN DEL VOLUMEN DEL OVARIO DERECHO CON EL IZQUIERDO

Al analizar las medidas de los ejes ováricos transversal, vertical y longitudinal y comparar los datos del OD y del OE (Tabla 9) y comparar el VOD y VOE obtenidos, hemos obtenido en todos los casos un p valor  $>0,05$  por lo que podemos concluir que no hay diferencias significativas entre los diámetros transversales, verticales ni longitudinales de las medidas realizadas del OD y OE por sujeto ni en el VOD y VOE; lo que nos permiten considerar los ovarios Derecho e Izquierdo como no diferentes y podemos hablar del volumen ovárico, VO sin especificar D o I en cualquiera de las edades.

Tabla 9 valores medios de los ovarios derecho e izquierdo

	OD			OI		
	Media	Mediana	SD	Media	Mediana	SD
Diámetro transversal cm	1,349	1,33	0,338	1,354	1,348	0,339
Diámetro vertical cm	1,148	1,08	0,359	1,169	1,098	0,358
Diámetro longitudinal cm	2,691	2,653	0,583	2,667	2,619	0,594
VO en cm <sup>3</sup>	2,456	1,919	1,9	2,44	1,878	1,8

Dado que los volúmenes ováricos D e I son iguales, las mediciones de los análisis posteriores se llevaron a cabo con los valores medios y hablamos de VO.

### **Beneficios de la participación en el estudio.**

Gracias a la participación en el estudio de las voluntarias, hemos detectado diferencias en el desarrollo puberal de las mismas que destacan por presentar algún parámetro estudiado con valores extremos, mínimos o máximos para su edad. Hemos realizado las acciones pertinentes en cada caso sin eliminar a los sujetos del estudio ya que son parte de la población sana.

En estos casos contactamos con los padres y pediatras informando de las exploraciones realizadas y el resultado obtenido para realizar por su parte el seguimiento pertinente:

- En 4 casos obtuvimos en la RX de edad ósea una EO inferior en 2 años a EC, niñas en M1P1.
- En 3 casos el resultado de la RX de edad ósea fue superior a 2 años respecto a la cronológica.
- En un caso al realizar la US pélvica, las imágenes transversal y anteroposterior uterina fueron compatibles con útero bicorne.
- En un caso en la ecografía US pélvica se observó un macro quiste aislado en Ovario D (pendiente de US de control).



## 7 DISCUSION

---

En los últimos 30 años hemos estado utilizando referencias externas en el estudio pélvico femenino infantil. A nuestro conocimiento, este es el primer estudio español en evaluar las características ecográficas pélvicas en una muestra de niñas sanas de 6-12 años de edad. El Estudio Taulí es de gran importancia ya que proporciona valores de referencia actualizados. Evalúa la anatomía de los genitales internos femeninos por ecografía en niñas sanas de 6 a 12 años, así como su correlación con la EC, EO y Tanner; además valora parámetros anatómicos como peso, talla e IMC en las voluntarias. Es el primer estudio nacional en este ámbito y cumple los requisitos de calidad científica en investigación y tamaño muestral.

Estamos de acuerdo en que los US son la modalidad de diagnóstico por imagen por excelencia para la evaluación de la morfología y el tamaño ovárico y uterino en las niñas(1, 2, 4, 11, 34, 35, 44, 62-65, 78, 86, 87). Sin embargo, discrepamos en los resultados de algunos autores (1, 2, 11, 34, 65, 78, 87). Estas diferencias, pueden deberse a la variación inter observador, al equipo de US, la visualización de fecalomas o el grado de plenitud vesical. Otros parámetros como el tamaño muestral, la población o los métodos estadísticos también pueden afectar al resultado. Entre estas discrepancias se encuentra

definir el VU o LU como parámetro normativo. Es importante tener en cuenta el cambio de volumen que experimenta el útero durante el desarrollo puberal ya que su forma varia de pala a cilindro y finalmente a pera invertida. Muchos autores deciden estudiar el VU y aplican la formula elipsoide(31, 59, 71), nosotros no compartimos esta opción y preferimos utilizar la LU (2, 4, 11, 87), ya que esta, se correlaciona mejor con la edad.

El trabajo que hemos realizado conlleva un progreso para la práctica clínica, ya que los datos normativos actuales pertenecen a publicaciones extranjeras(1, 2, 4, 11, 34, 65) con características y factores genéticos y epigenéticos diferentes a los nuestros. Además, con el paso de los años los parámetros publicados pueden haberse modificado y quedado obsoletos (teniendo en cuenta que la edad de telarquia ha disminuido 0,24 años por década de 1977 a 2013 (88)). Ante un caso de telarquia prematura, tener las características ecográficas de referencia para la población sana puede ayudar a categorizar la telarquia como normal o patológica. Otro punto importante es que proporciona datos ecográficos de los sujetos para los diferentes estadios de Tanner.

Como en otros estudios, el nuestro demuestra que los parámetros uterinos y ováricos incrementan con la edad (31, 59, 90). Mostramos además que los incrementos en todos los parámetros uterinos y ováricos (excepto el diámetro longitudinal ovárico que incrementa a los 9 años) son significativamente diferentes a los 10 años EC. Aquí coincidimos con otros estudios dónde el

cambio significativo se produce entre los 9 y 10 años EC (59). Sin embargo, diferimos en diversos parámetros ecográficos en distintas edades al comparar con la referencia de los años 80 y la reciente de 2019, aspecto que se detalla en el siguiente apartado.

Otro aspecto al diseñar el estudio fue la variación morfológica del útero durante el desarrollo. Esta estructura muscular varía su morfología con el crecimiento, de forma que la relación o cociente entre el tamaño del cuerpo uterino o fundus respecto al cuello uterino varía con la edad y el desarrollo puberal. Estos cambios facilitan gran información del grado de maduración. Así, la variación del cociente CU: CULLU evoluciona de 1:2 en recién nacidas a 1:1 en pre púberes y a 2:1 en púberes. La mayoría de las niñas mostraron una relación 1:1 hasta los 12 años en que cambia a 2:1 en una proporción importante. Varios autores han medido esta relación para poder investigar una posible relación entre el cambio de forma uterina y la telarquia, afirmando que se puede utilizar para diferenciar entre pre púber y púber.(31). Badouraki et all también definieron que la relación C:CII es mayor en niñas con PPC en comparación al grupo control pre púber(4).

Los VOM europeos se han mantenido estables en los últimos 30 años respecto a estudios previos, a partir de los 9 años con el inicio de la pubertad los volúmenes incrementan más rápidamente hecho que en nuestro caso acaece a los 10 años (excepto el diámetro longitudinal ovárico que incrementa a los 9 años).

No hemos hallado diferencias entre el volumen de un ovario y su contralateral como definen algunos autores (11, 87).

La mínima diferencia observada puede ser causada hipotéticamente:

- a la dificultad de una buena valoración del OI, ya que en muchos casos los fecalomas pueden dificultar su visualización,
- a la hipervascularización del OD o
- también puede haber influido en la diferencia de VO el llenado de la vejiga durante las 3 exploraciones.

En nuestro caso podemos considerar los volúmenes del OD y OI iguales y hablamos de VO como muchos otros autores (1, 2, 4, 11, 34, 35, 65).

### **7.1 COMPARATIVA CON ESTUDIOS NORMATIVOS ANTERIORES**

Entre los primeros estudios sobre las estructuras pélvicas está la publicación (2) de 1984 que normativizó valores uterinos y ováricos a nivel internacional (PEDIATRIC SONOGRAPHY libro de referencia en radiología pediátrica) que puede estar obsoleta como han demostrado algunos autores(88). Nuestros datos difieren en algunos puntos con estudios previos y actuales publicados como normativos, por lo que a continuación, comparamos las discrepancias y



similitudes entre las publicaciones más representativos ya sean antiguas o actuales y nuestro estudio.

A tal efecto, recordamos la tabla resumen (Tabla 1) de las características ecográficas sobre las valoraciones de VO y su SD para las edades de los diferentes estudios revisados, con los que discutiremos uno a uno similitudes y diferencias.

Tabla 1 resumen VO medios y SD en estudios que buscan obtener valores normativos

Autores	AÑOS	6		7		8		9		10		11		12	
		VO	SD	VO	SD	VO	SD	VO	SD	VO	SD	VO	SD	VO	SD
Orsini Salardi	84/85	1,19	0,36	1,26	0,59	1,05	0,5	1,98	0,76	2,22	1,69	2,52	1,3	3,8	1,4
Harris Cohen	1990	1,7	1,4											7,8	4,4
Perez	1998					0,63	0,2	1,32	0,22	1,47	0,22			3,05	0,9
Garel et all US	2001	1,2	0,4	1,3	0,6	1,1	0,5			2,2	0,7	2,5	1,3	3,8	1,4
Herter	2002	0,65	0,23	0,26	0,25	0,69	0,3	0,93	0,23	1,15	0,18	1,12	0,43	1,88	1,6
Kadilkar	2006	0,51	0,37	0,62	0,54	1,22	0,6	1,23	1,5	1,34	0,54	1,64	1,32	2,97	1,6
Obrak	2007					1,71	0,7								
Razzaghy OI	2014	4,4	4	2,2	3,2	2,4	1,8	2,3	1,7	4,2	2,6	3,6	1,9	5,1	2,4
Razzaghy OD		2,5	1,6	1,8	1	2,4	1,6	2,2	2,9	4,4	3,4	3,9	3	5,7	3
Wang J	2019	0,71	0,15	0,73	0,15	0,73	2,1	1,36	0,45	2,87	0,81	3,87	1,2	4,88	1,5
Gilligan OI	2019	1,1	0,7	1,7	2,1	1,7	1,2	2,1	1	2,7	2,1	4,7	3,3	6,2	3,5
Gilligan OD		1	0,7	1,4	1,3	1,7	1,4	2	1,1	2,6	2,1	4,7	4,2	4,9	2,6
E Taulí	2020	1,15	0,41	1,52	0,55	1,44	0,6	1,98	0,67	2,6	2,01	3,89	1,4	4,84	2,1

## 7 DISCUSION

Visualizamos mediante un diagrama los datos medios por edades y su SD (Gráfico 9Gráfico 10Gráfico 11Gráfico 12Gráfico 13Gráfico 14Gráfico 15) para valorar el grado de dispersión de los mismos.

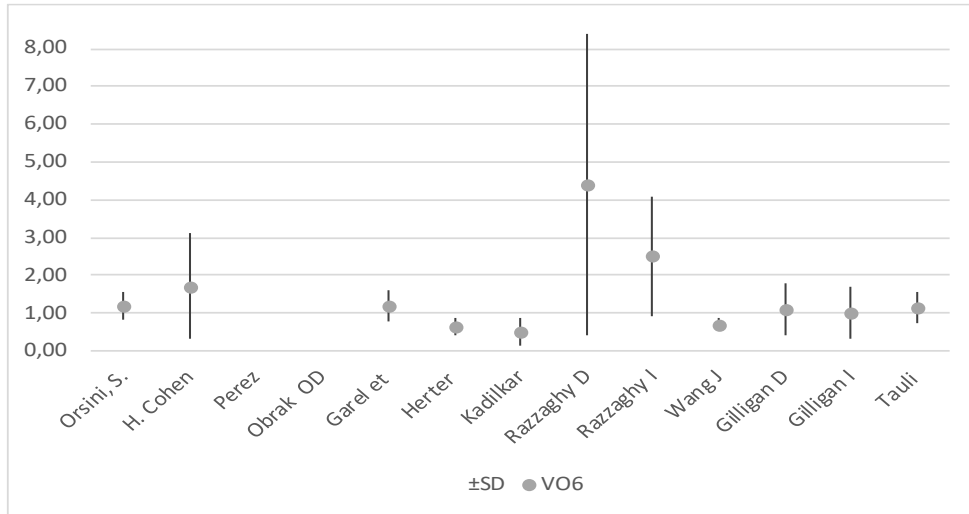


Gráfico 9 valores medios a los 6 años del volumen ovárico y su desviación standard para cada publicación a estudio

### Comparativa a los 7 años

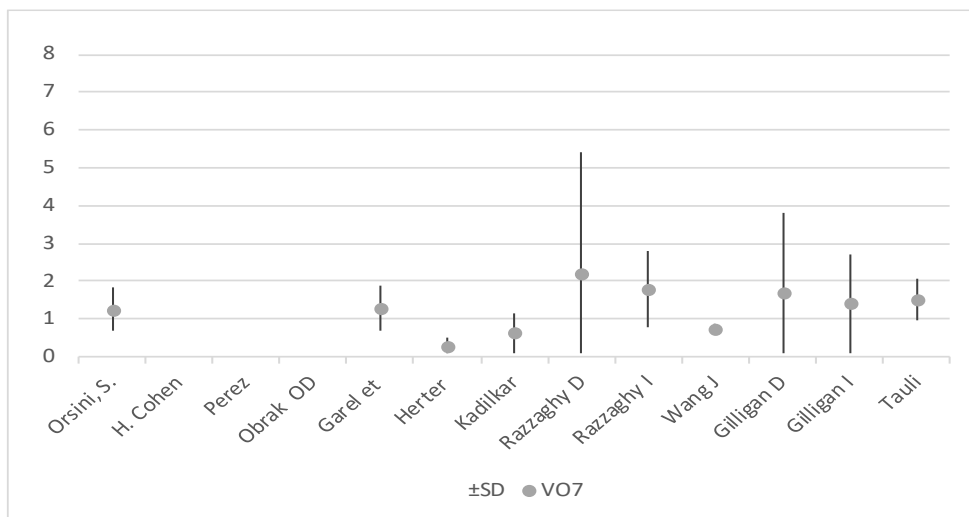


Gráfico 10 valores medios a los 7 años del volumen ovárico y su desviación standard para cada publicación a estudio

## Comparativa a los 8 años

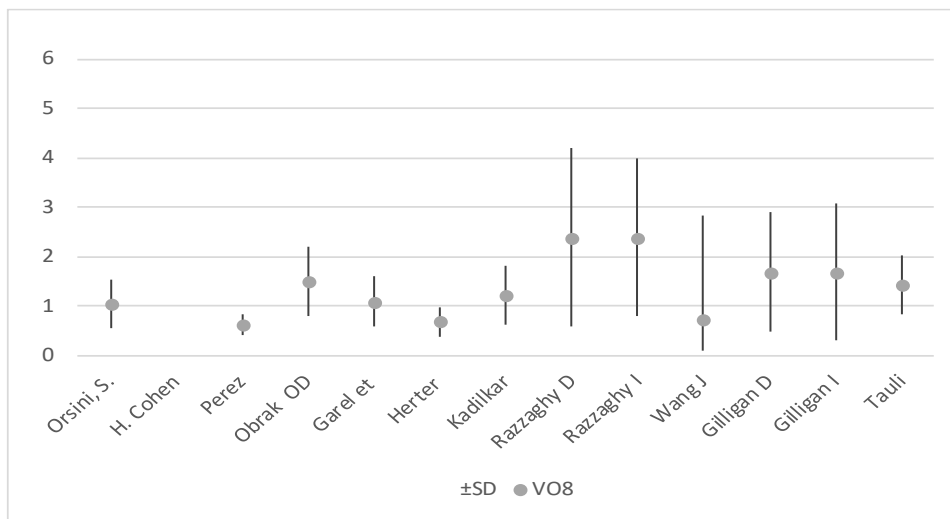


Gráfico 11 valores medios a los 8 años del volumen ovárico y su desviación standard para cada publicación a estudio

## Comparativa a los 9 años

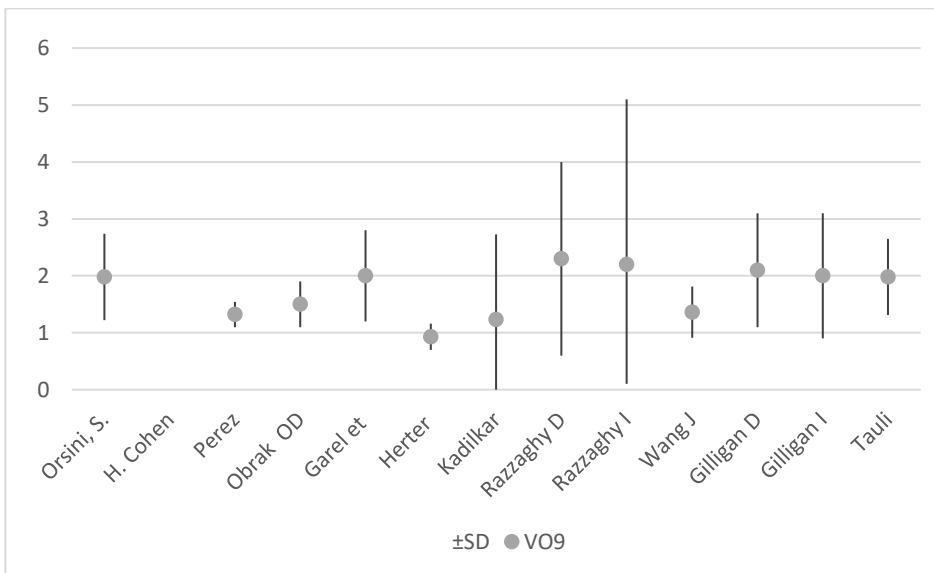


Gráfico 12 valores medios a los 9 años del volumen ovárico y su desviación standard para cada publicación a estudio

## 7 DISCUSION

### Comparativa a los 10 años

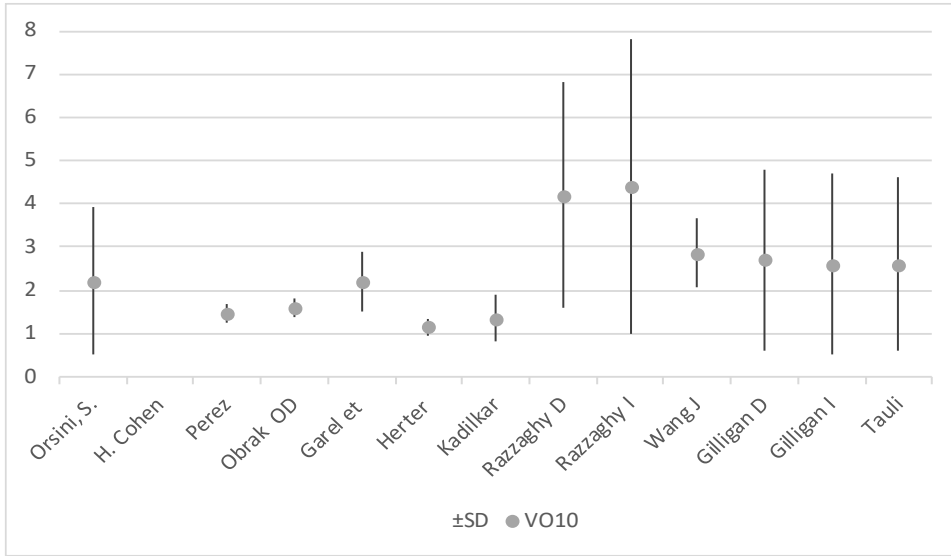


Gráfico 13 valores medios a los 10 años del volumen ovárico y su desviación standard para cada publicación a estudio

### Comparativa a los 11 años

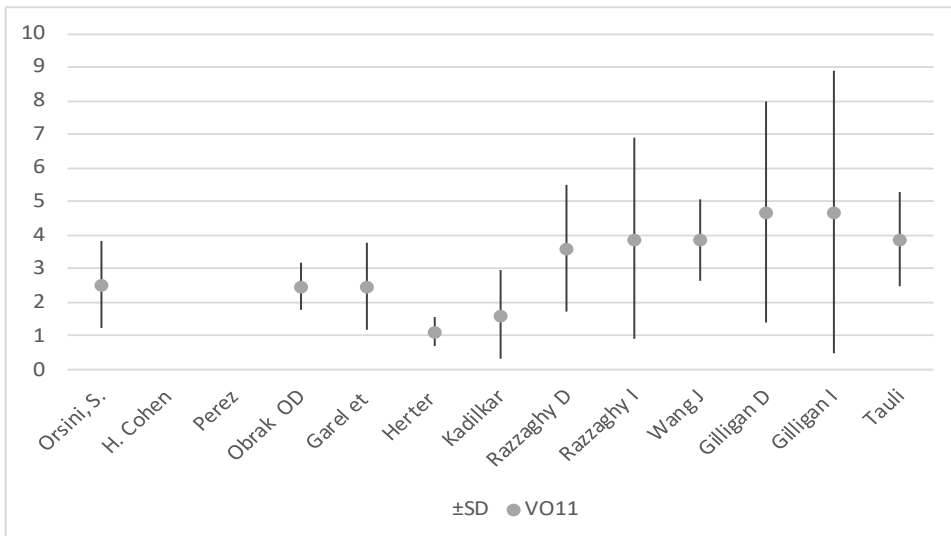
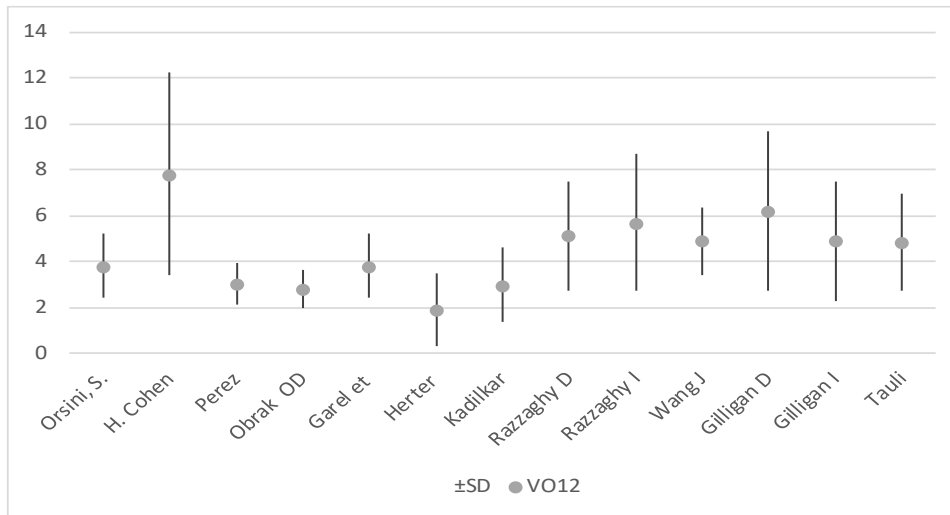


Gráfico 14 valores medios a los 11 años del volumen ovárico y su desviación standard para cada publicación a estudio

## Comparativa a los 12 años



Desde otro punto de vista el mapa coroplético permite mostrar la investigación a nivel mundial al marcar con diferentes intensidades de color el resultado del VOM en  $\text{cm}^3$  de cada estudio a los 9 y 10 años de EC (Imagen 10).

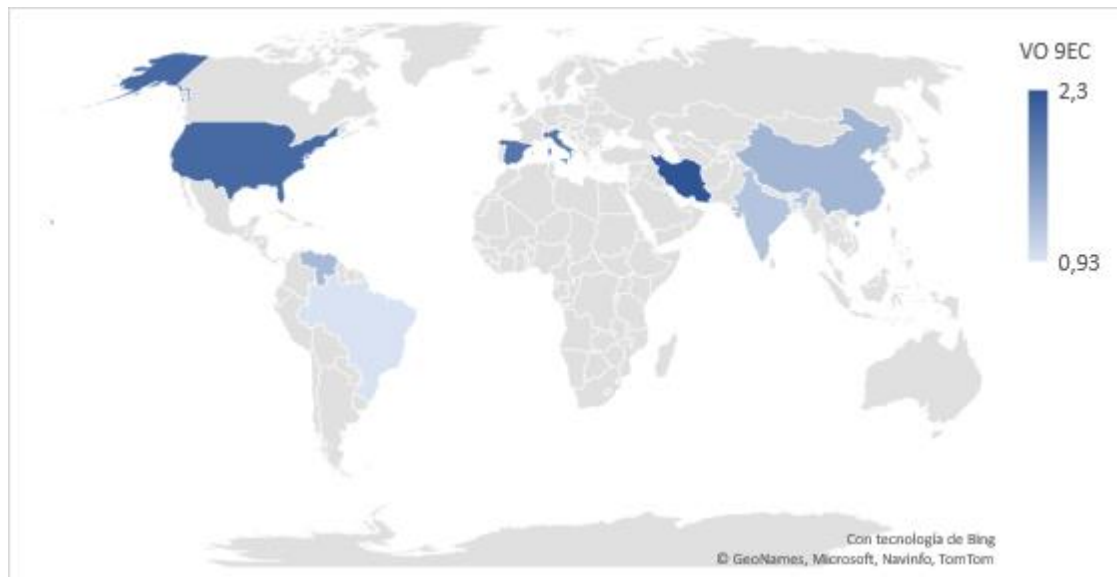
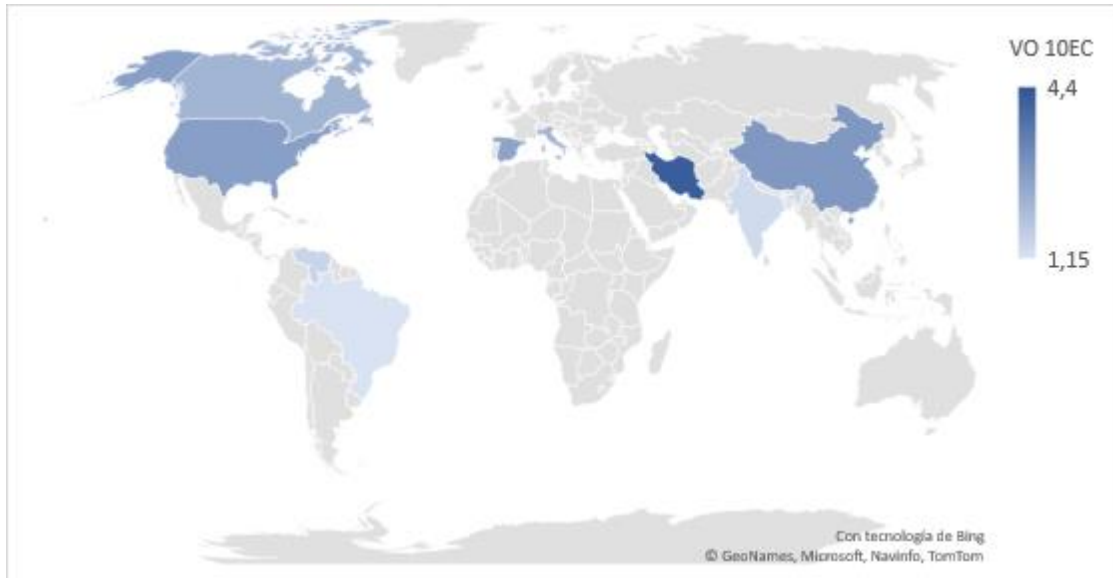


Imagen 10 Mapa coroplético de VOM para los estudios mundiales en niñas de 9 años EC

## 7 DISCUSION



*Imagen 11 Mapa coroplético de VOM para los estudios mundiales en niñas de 10 años EC*

Con la imagen comparamos los valores de VO de los estudios para 9 y 10 años, no valoramos la evolución del volumen. Nuestros resultados se encuentran entre los valores medios obtenidos.

Otra forma de valorar la dispersión de datos en un gráfico radial, (Gráfico 15) cada línea de color representa una edad, en los radios de la figura se sitúan los diferentes estudios y las líneas concéntricas indican el VO en  $\text{cm}^3$ .

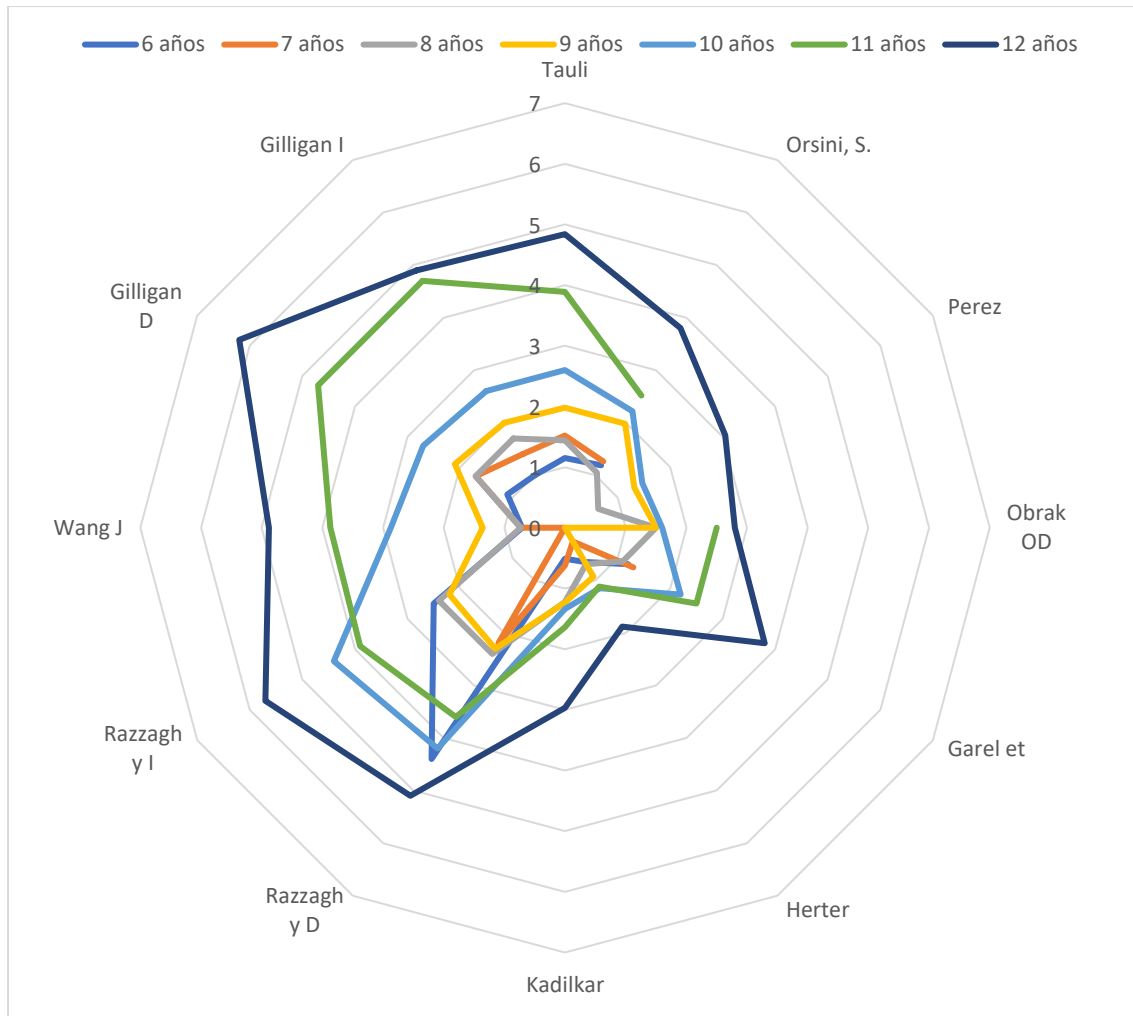


Gráfico 15 Imagen radial de volumen ovárico medio por edad y autores

Observamos que para una edad determinada los volúmenes varían en los diferentes estudios. Hemos retirado los datos del estudio de Cohen ya que sus datos hacen referencia a 1ª y 2ª décadas.

El gráfico de líneas (Gráfico 16) nos permite valorar las variaciones de VOM en  $\text{cm}^3$  de cada edad para los diferentes estudios.

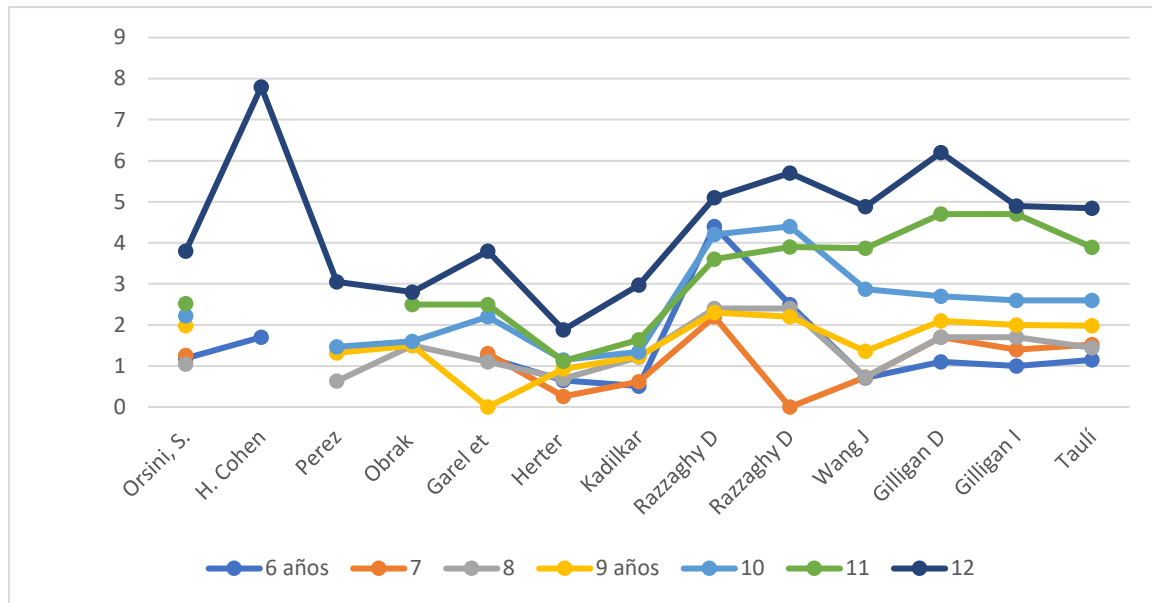


Gráfico 16 comparativa del volumen ovárico medio en cm<sup>3</sup> por EC y autores

A continuación comparamos los resultados de nuestro estudio con los estudios normativos más valorados.

### 7.1.1 Estudio Orsini y Salardi (1) Italia 1984

Los datos ecográficos sobre VO y LU del estudio de Orsini y Salardi publicados en 1984(1, 2) se utilizan como valores normativos en valoraciones ecográficas. Nuestros VO (Gráfico 17), y LU (Gráfico 18) son similares a los suyos para algunas edades en su caso el incremento de VO acaece a los 9 años y presentan otro punto de crecimiento a los 12 años, en nuestro estudio el cambio acaece a los 10 años para ambos parámetros.



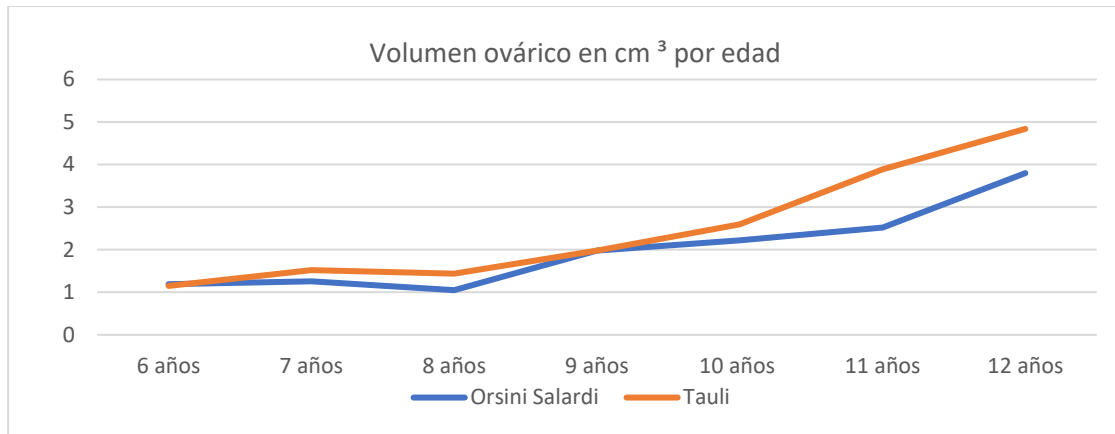


Gráfico 17 comparativa volumen ovárico medio Estudio Orsini-Salardi con Estudio Taulí

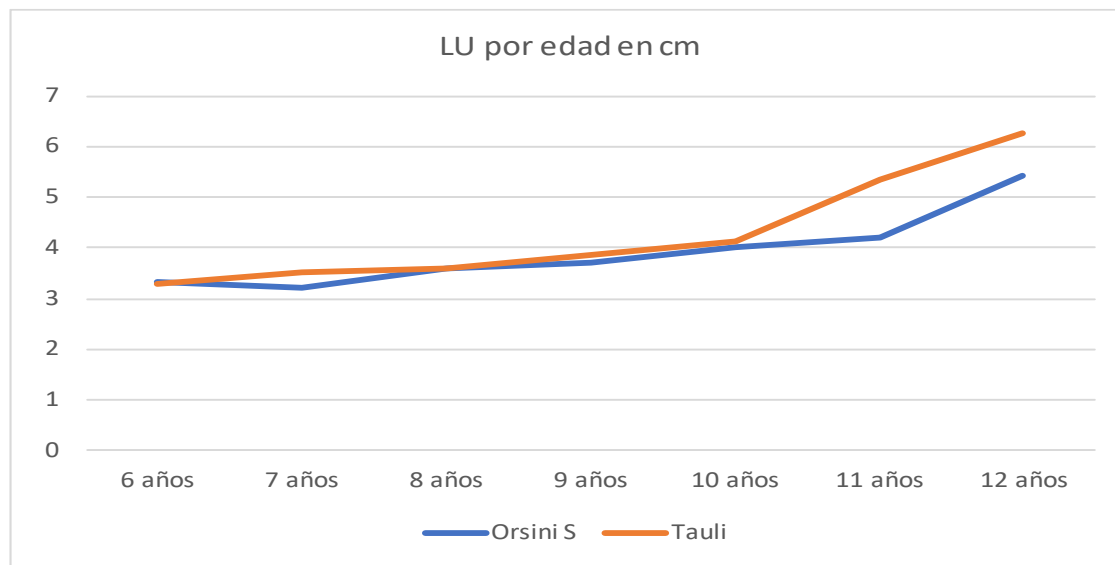


Gráfico 18 Comparativa longitud uterina media por edad Estudio Orsini-Salardi con Estudio Taulí

Su muestra es menor y está compuesta por voluntarias y por pacientes. Nuestra muestra dobla o triplica la suya para cada edad y está compuesta por niñas sanas.

Dado que este estudio presenta valores normativos, realizamos un análisis estadístico comparativo con nuestro estudio de los VO en cm<sup>3</sup> para las diferentes edades y encontramos que:

- No hay diferencias estadísticamente significativas con los valores de referencia a los 6 años, 9 ni 10 años. Siendo a los 6 años (1,19 (0,36 SD) vs 1,15 (0,41 SD) para el nuestro, a los 9 años (1,98 (0,76 SD) vs 1,98 (0,67 SD) ET) y a los 10 años (2,22 (1,69 SD) vs 2,6 (2,01 SD).
- Sí hay diferencias estadísticamente significativas con el valor de referencia a los 7 años, 8, y 11 años . Siendo a los 7 años (1,26 (0,59 SD) vs 1,52 (0,55 DS) en nuestro), a los 8 años (1,05 (0,5 SD) vs 1,44 (0,6 SD) y a los 11 años (2,52 (1,3 SD) vs 3,89 (1,4 SD)). A los 12 años existen diferencias con un nivel de significación del 10 % (3,8 (1,4 SD) vs 4,84 (2,1 SD)).

Respecto a la LU:

- no existen diferencias estadísticamente significativas con el valor de referencia a: los 6 años 33,2 mm (4,1 SD) ES vs 3,29 cm (0,63 SD) en ET, a los 8 años siendo ES 35,8 mm (7,3 SD) vs 3,61 cm (0,45 SD) en ET, a los 9 años siendo 37,10 mm ( 4,4SD) ES vs 3,85 cm (0,51 SD) ET, ni a los 10 años siendo los valores para ES 40,3 mm (6,4 SD) vs 4,11 cm(0,69 SD) para ET.

- Sí hay diferencias estadísticamente significativas con el valor de referencia: a los 7 años ES 32,30 mm (3,9 SD) vs de 3,53 cm (0,37 DS) en ET, a los 11 años siendo 42,2 mm (5,1 SD) ES vs 5,34 cm (1,32 SD) ET, a los 12 años siendo en ES 5,43 mm (8,4 SD) ES vs 6,29 cm (1,05 SD) ET.

La anchura del cuerpo uterino presenta diferencias estadísticamente significativas con los valores de referencia en todas las edades.

Respecto a la relación CU: CULLU para el estudio de Salardi (1, 2) se mantiene 1:1 hasta los 12 años, en nuestro caso la relación cuerpo cuello de 1:1 se mantiene en mayoría hasta los 11 y a los 12 años la mayoría de la muestra tiene relación 2:1. (65% de la muestra).

Coincidimos con Orsini et al (1, 2) en la valoración del VO, volumen del OD es igual que el volumen OI.

No hacen referencia a los radiólogos ecografistas que realizan las pruebas, aunque sí relatan que el procedimiento ha durado entre 5 y 10 minutos por paciente, en nuestro caso los observadores son siempre los mismos y hemos definido estadísticamente que no hay diferencias entre sus mediciones, la duración del proceso es similar, diferente según las necesidades de cada sujeto, pero intentando no superar los 15 minutos por paciente.

### **7.1.2 Estudio de Perez S. (55) Venezuela 1998**

En 1998 Pérez S. (73) et all en su estudio, volumen ovárico en niñas de 8 a 12 años de edad, reclutan una muestra de 60 escolares, 20 para cada grupo de edad que acudieron a la consulta de Higiene Escolar, especifican un mismo nivel socioeconómico el grado IV de Graffad , por lo que la muestra se sometió a sesgo.

Las valoraciones son realizadas por médicos de la consulta escolar, de los que no especifica la experiencia en US ni en Radiología infantil.

Demuestran que no existe diferencia entre el VOD y el VOI, por lo que valoran el VO. Inician el estudio del VO a partir de los 8 años y sus volúmenes son menores a los nuestros, estas diferencias pueden deberse al nivel socio economico que condicionase la alimentación. Duplican el VO de los 8 a los 9 años (Gráfico 19). En su estudio, los VO són proporcionales al incremento de IMC y fue el parámetro que presentó mejor correlación con las variables estudiadas como peso, altura e IMC. En nuestro caso la mejor relación es el estadio 2 de Tanner.

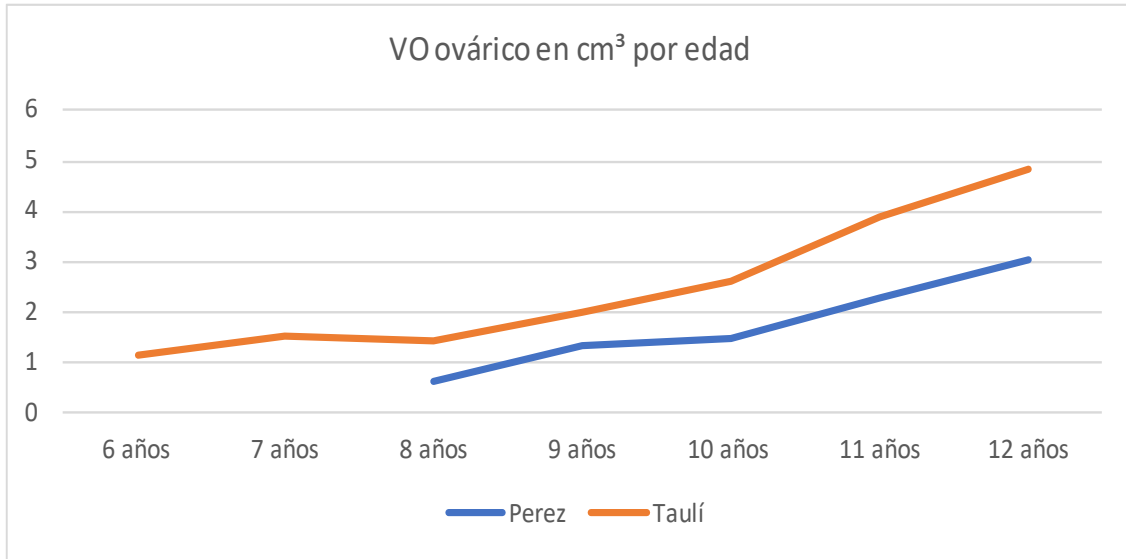


Gráfico 19 Comparativa del volumen ovárico medio en estudio Pérez con Estudio Taulí

Al comparar los VO respecto los estadios de Tanner observamos que su SD es muy ajustada, puede ser debido a la homogeneidad del grupo (una escuela, mismo estrato social), (Gráfico 20).

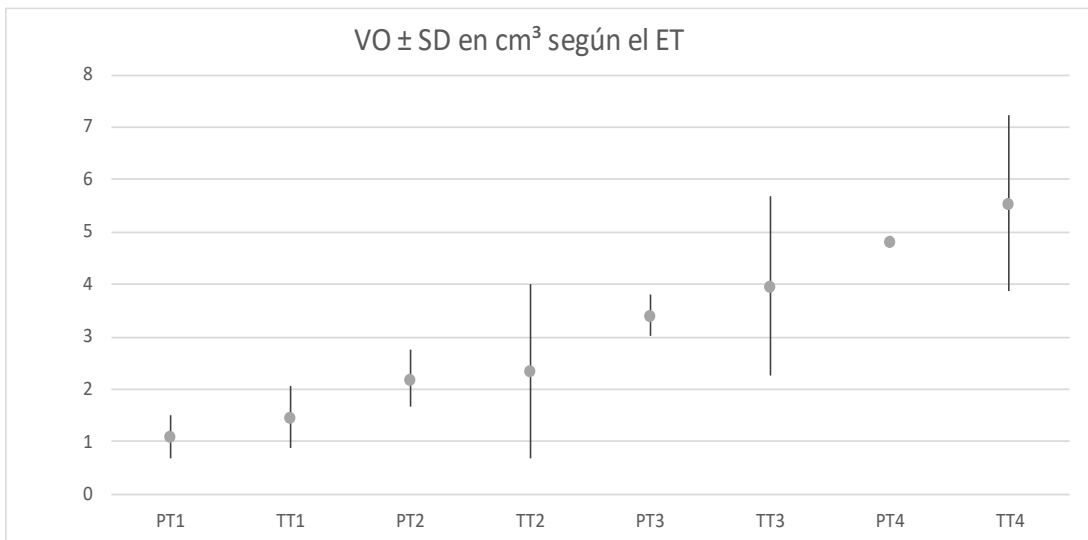


Gráfico 20 comparativa estadio TM entre el estudio de Pérez, Pérez Tanner (PT) y el estudio actual Taulí, Taulí Tanner (TT)

### **7.1.3 Estudio de Orbak (64) Turquía 1998**

En 1998 Orbak et al(64) en su estudio, recluta 15 sujetos para cada edad sin especificar su procedencia. Sus estrictos criterios de selección sesgan la muestra de inicio (ya que el peso, talla, EO y concentración hormonal deben estar dentro de  $\pm 2SD$  de la normalidad).

Respecto a los observadores, no especifican el número de observadores ni si los resultados son estadísticamente diferentes, en nuestro estudio este es uno de los puntos fuertes.

Facilitan tablas de normalidad para VOD (Gráfico 21) que siempre observan, no especifican si consideran VOD igual que el VOI, en nuestro estudio este punto se demuestra estadísticamente. Encuentran relación entre el VO y el ET. En su estudio el ovario prepuberal tiene 2,1 cm<sup>3</sup>, en nuestro caso para T1 el VO 1,47 cm<sup>3</sup> y para T2 el VO es de 2,35 cm.

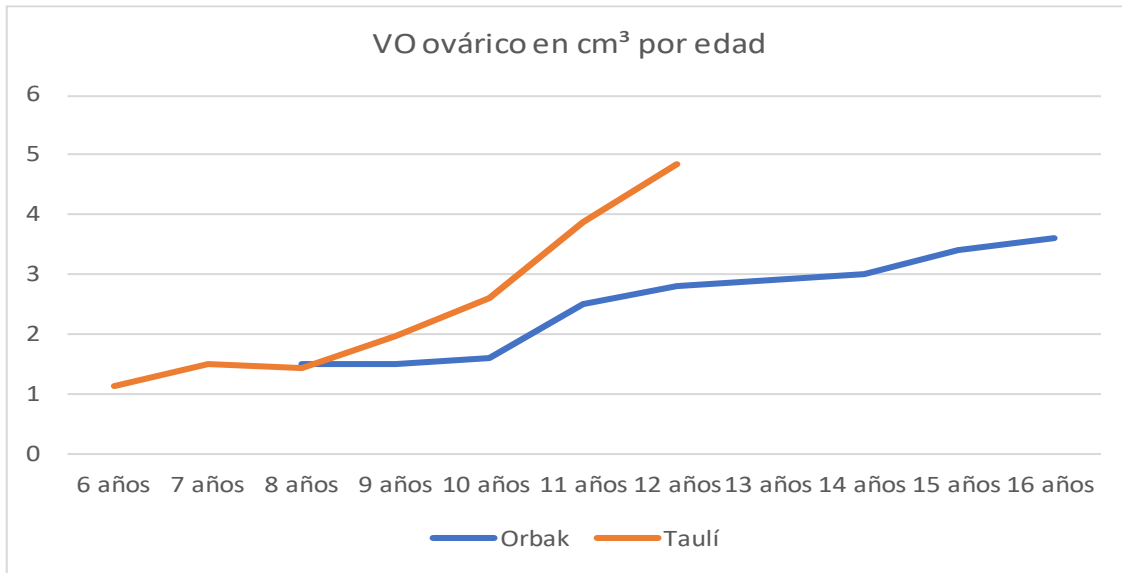


Gráfico 21 comparativa del volumen ovárico medio entre estudio de Orbak y estudio Taulí

Concluyen que el mejor parámetro para medir el crecimiento uterino es la LU antes que aplicar una ecuación simple al VU ;coincidimos en esta valoración, en su caso el pico de crecimiento se inicia a los 9 años y en nuestro estudio a los 10 años (Gráfico 22).

## 7 DISCUSION

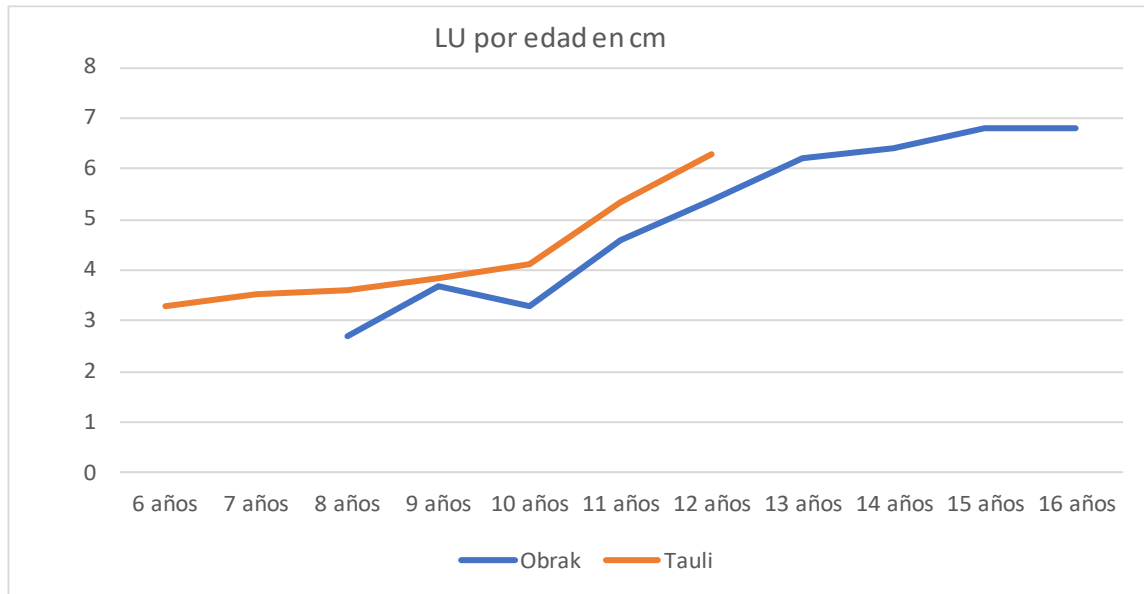


Gráfico 22 comparativa de la longitud uterina en estudio de Obrak y el estudio Taulí.

Al igual que en nuestro estudio, la ratio CU: CULLU es 1:2 prepuberal para acabar siendo en la pubertad 2:1.



#### 7.1.4 Estudio de Garel (28) Montreal 2001

Realizan una revision de exploraciones por US pélvicas, es decir pacientes que han acudido a consulta.

Reagrupan la muestra por tramos de edad para realizar las revisiones y parten del mismo VO a los 6 años que en nuestro estudio y definen cambios en VO a los 9 y a los 12 años (Gráfico 23) en nuestro estudio los cambios se producen a los 10 años.

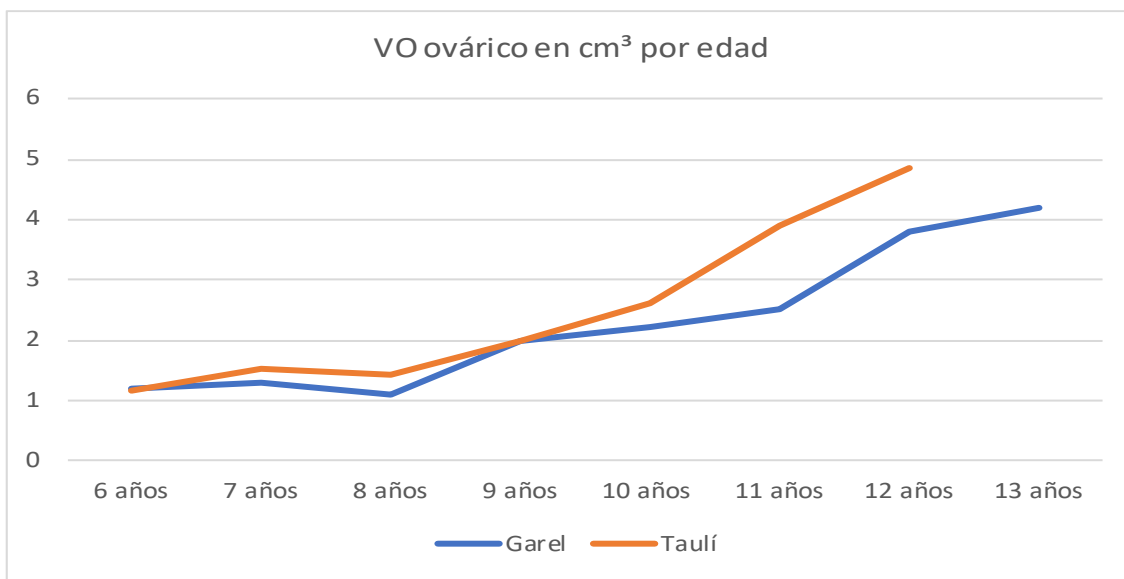


Gráfico 23 comparativa resultados volumen ovárico medio Estudio Garel vs estudio Taulí

Miden la LU agrupando la muestra en décadas(Gráfico 24) siendo 3,5 cm en recién nacidas, 2,5 cm en la pubertad y 5-8 cm en adultas.

## 7 DISCUSION

Observamos la diferencia de los datos de LU en las diferentes décadas de valoración de sus registros.

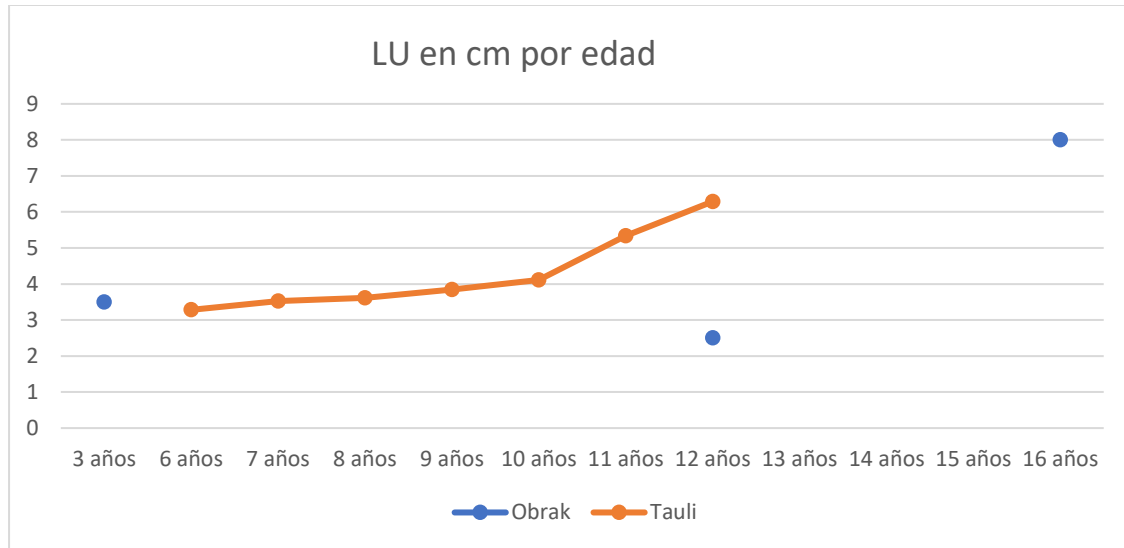


Gráfico 24 comparativa de la longitud uterina en el estudio Obrak y estudio Taulí

Observan  $\mu Q$  y  $MQ$  de forma normal en 84% de las voluntarias hasta 24 meses y en el 68% de los casos de 2 a 12 años.

### 7.1.5 Estudio de Kadilkar (3) India 2006

En el estudio "US de ovarios y útero en chicas sanas desde el nacimiento a los 18 años" obtienen 218 voluntarias de centros escolares. Sus VO fueron menores en comparación a los VO publicados por literatura americana (33-35) e Inglesa. En su estudio el VO incrementa a los 8 años y de nuevo a los 12 años (Gráfico 25).

Coincidimos al hablar de VO como único, ya que también consideran los VOD y VOI iguales.

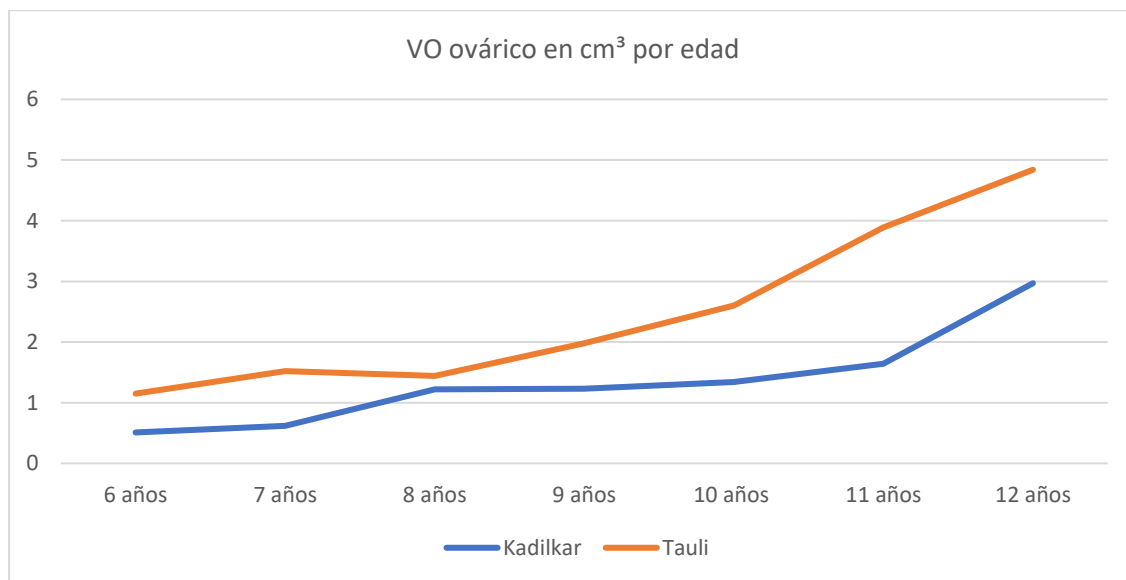
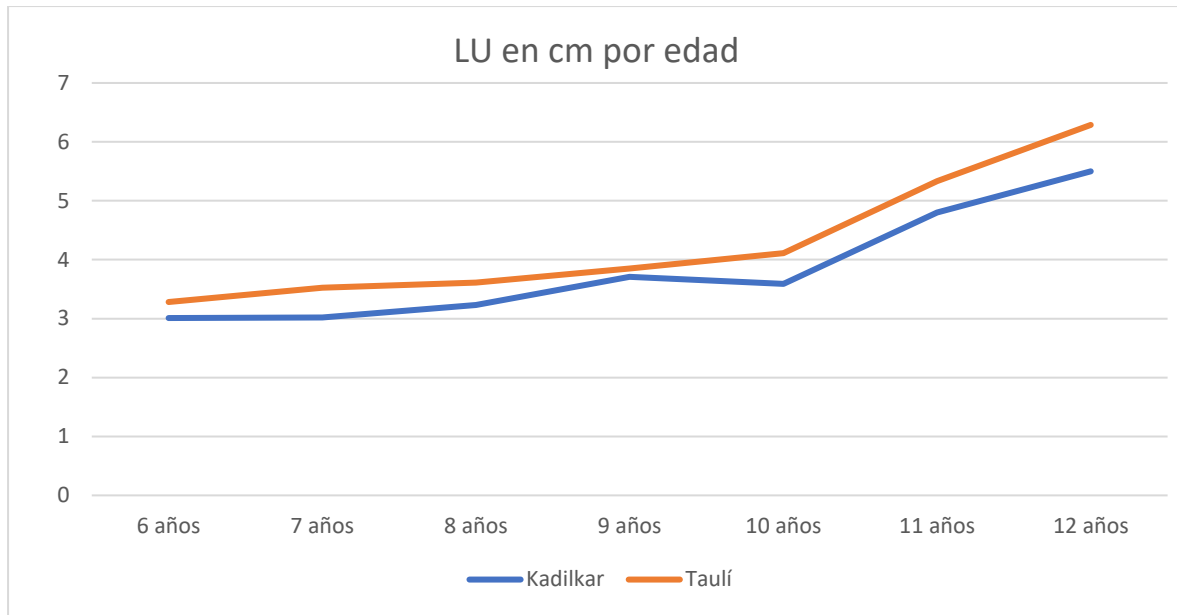


Gráfico 25 comparativa resultados volumen ovárico medio entre Estudio Kadilkar Garel y estudio Tauli

## 7 DISCUSION



*Gráfico 26 comparativa longitud uterina entre estudio Kadilkar y estudio Taulí*

La LU también es menor comparada con la europea (Gráfico 26), registran un incremento a los 9 y 11 años hasta que llegan al catch up donde sus valores se asemejan más a los europeos.

### 7.1.6 Estudio de Razzaghy (59) Teheran 2011

En el estudio de Medidas "sonograficas de útero y ovarios en niñas prepuberales entre 6 y 13 años: correlación con la edad y estadio puberal" participan 240 pacientes que acudieron a Hospital para una revisión entre 2007 y 2009, existe sesgo de muestra ya que no toda la población realiza revisiones anuales.

Los valores de VO (Gráfico 27) son superiores a los nuestros, parten de un VOD de 4,4 cm<sup>3</sup> a los 6 años y 10 años, en nuestro caso este valor se presenta a los 12 años. Afirman que los volúmenes de OD y OI son diferentes, siendo OD mayor que el OI y presentando valores muy discontinuos e incluso invirtiendo el tamaño I>D, estas variaciones pueden deberse a la edad de las revisiones. En su caso el incremento del VO se produce también a los 10 años.

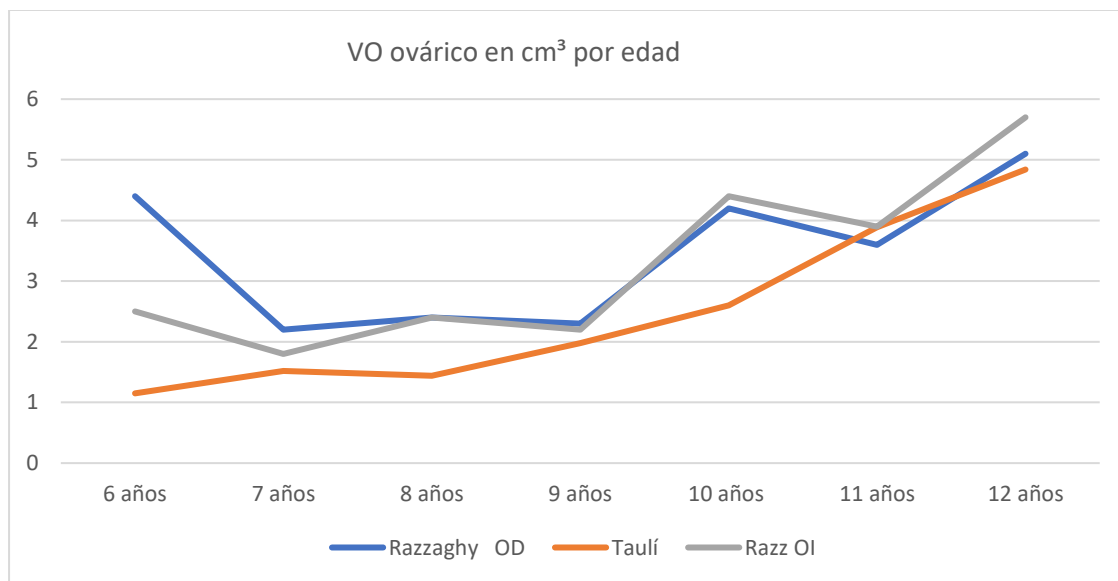


Gráfico 27 comparativa VOM en cm<sup>3</sup> entre estudio Razzaghy OD\_OI con estudio Taulí

Estudian el VU (Gráfico 28) entre los 9 y 10 años el CU crece mucho provocando el cambio de forma, el CULLU no crece al mismo nivel. Con este valor reafirmamos nuestra decisión de medir la LU y no el VU que está sometido a cambios de forma durante el crecimiento que varían su volumen real.

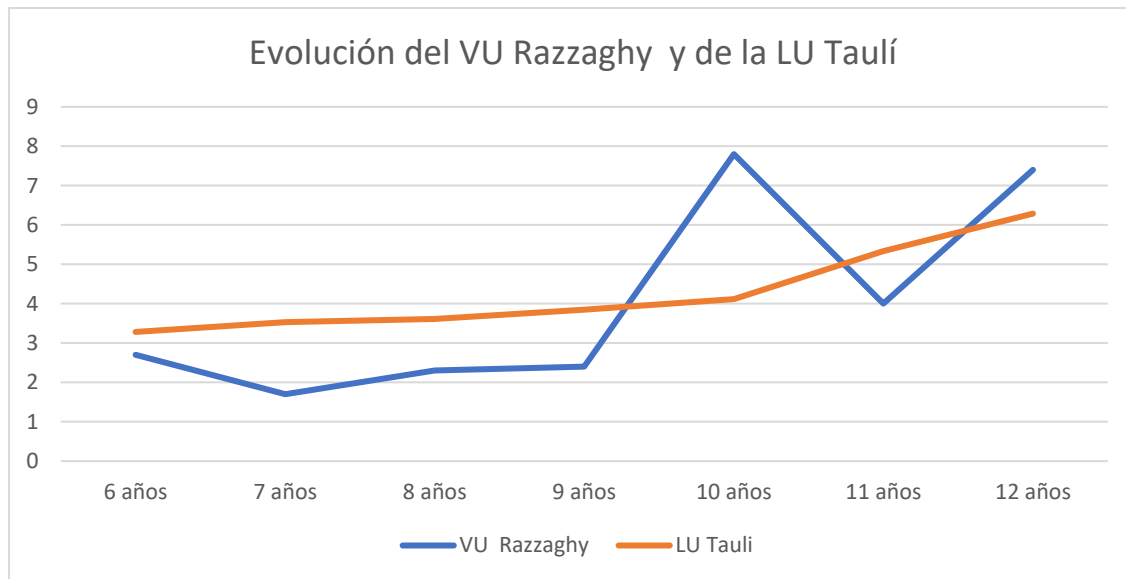


Gráfico 28 comparativa del incremento del volumen uterino (cm<sup>3</sup>) en estudio de Razzaghy con la longitud uterina (cm) en estudio Taulí

Visualizan la línea endometrial a los 7 años, dicen, momento en el endometrio crece y se visualiza como una línea longitudinal ecogénica. En nuestro caso, hemos visualizado la línea endometrial en todos los casos y desde los 6 años.

### 7.1.7 Estudio de Wang(71) China

En su estudio “medición por US del útero y del ovario desde la infancia hasta la adolescencia y US en el diagnóstico de la PP”, realizaron ecografías a niñas entre 3 y 21 años, calcularon el valor Z para la variable más alta de cada edad.

El VO (Gráfico 29) inicialmente muestra valores inferiores a la literatura europea e inglesa y a los 10 años el VO tiene un crecimiento elevado igualando los valores a los nuestros a partir de esa edad y hasta la edad estudiada.

Concluyen que VO y LU tienen buena correlación con la EC.

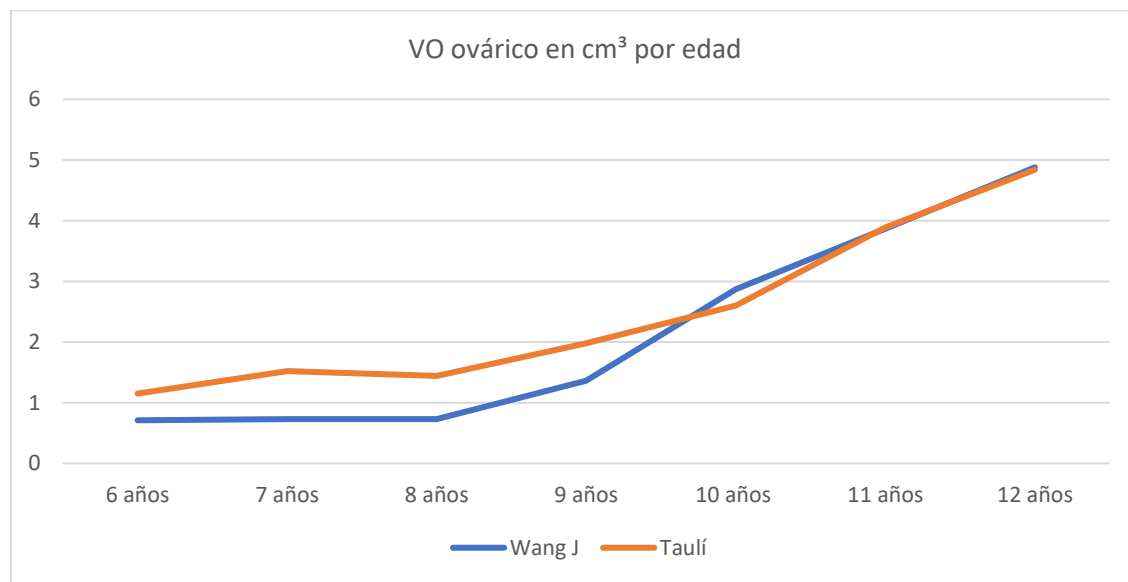


Gráfico 29 comparativa del volumen ovárico en cm<sup>3</sup> entre el estudio de Wang y el estudio Taulí

Estudian también los volúmenes uterinos aunque asocian al parámetro LU (Gráfico 30) la correlación con la EC.

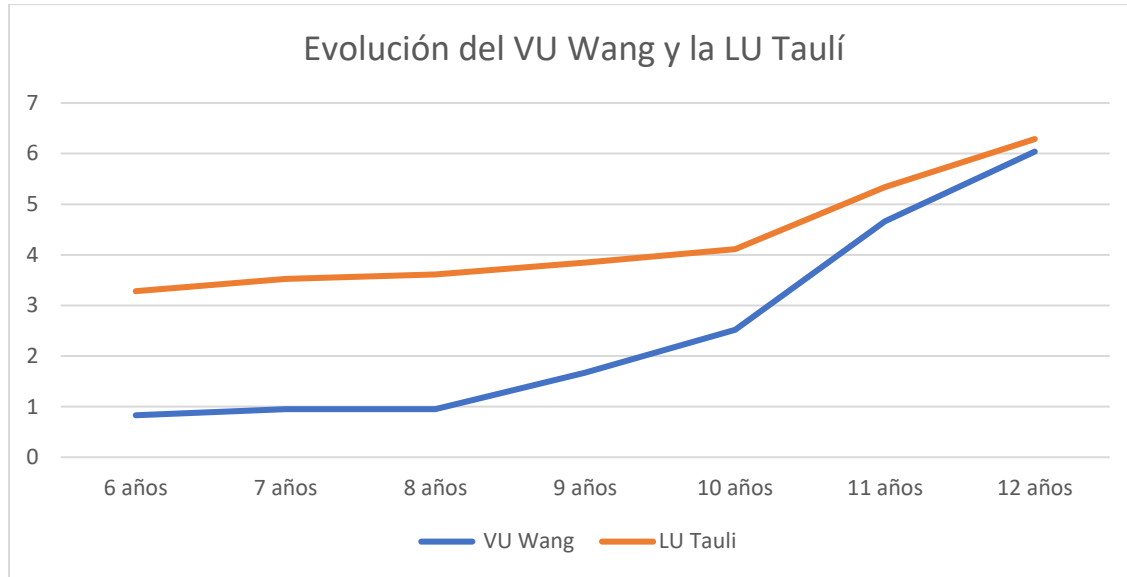


Gráfico 30 comparativa de la evolución del volumen uterino ( $cm^3$ ) en estudio de Wang y la longitud uterina (cm) en estudio Taulí

Observamos la evolución del VU (Gráfico 30) del estudio de Wang respecto la LU del estudio del Taulí, la primera puede verse afectada por la fórmula de cálculo de volumen utilizada.

Establecien valores normativos para orientar a los exploradores en caso de tener que valorar PPC o PPP, no cubren los casos de TP ni PP.



### **7.1.8 Estudio de Gilligan (11) Cincinnati 2019**

En su estudio “valores normativos para mediciones de US de los órganos pélvicos femeninos durante la infancia y adolescencia”, realizan una valoración retrospectiva de US realizados a mujeres de 0 a 20 años de 2010 a 2014 por indicación médica, por lo que podemos considerar que existe un sesgo de selección.

Revisaron exploraciones hasta obtener 35 valoraciones por edad; si no las consideraron correctas eligieron otra valoración. No describen cuantos radiólogos participan en el estudio ni si los radiólogos que hicieron las pruebas son los que las revisan. También diferimos respecto al tipo de sonda utilizada, especifican haber utilizado variedad de sondas.

En contrapartida, nuestro estudio es descriptivo, realizado con niñas sanas sobre una población aleatorizada. Hemos realizado y valorado 547 ecografías. En 181 casos los tres observadores han realizado las tres valoraciones en las mismas voluntarias y hemos demostrado que no hay diferencia estadística entre los datos obtenidos. Las exploraciones y la obtención de imágenes se ha realizado siempre con el mismo equipo técnico, el mismo software los mismos investigadores y la misma sonda de 6MHz para todas las exploraciones.

## 7 DISCUSION

En el estudio de Gilligan la media de edad es de 11.3 (6) años (11), la media de VO fue de 4.5  $\pm$  4.7 OD y de 4.0  $\pm$  4.1 OI, definen que existe diferencia entre el VO el OD y del OI, con una  $P=0,0126$  (Gráfico 31), siendo  $OD>OI$ .

En nuestro caso el VO medio para OD es 2,456 ( $\pm$ 1.900) y para el OI es 2,440 ( $\pm$ 1,800) demostramos estadísticamente que son iguales y así, podemos hablar de VO medio.

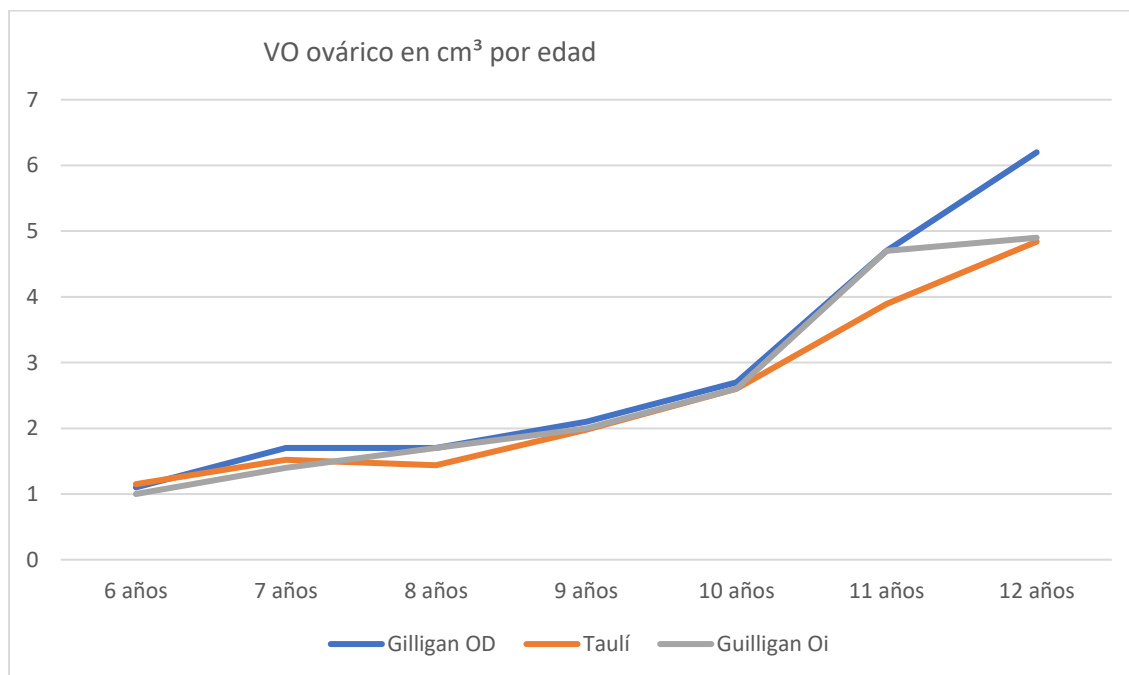


Gráfico 31 comparativa del volumen ovárico medio en (cm<sup>3</sup>) entre estudio de Gilligan y el estudio Taulí

Al ser el último estudio americano sobre los valores de las estructuras pélvicas y definirse como normativo, realizamos comparación estadística con los valores de Guilligan para el VO y la LU. El resultado para los valores del VO en cm<sup>3</sup> en las diferentes edades muestra que:

- no hay diferencias estadísticamente significativas (Gráfico 32Gráfico 33) a los 6 años (1,1 (0,7 SD) en OI, de 1,0 (0,7 SD) en OD vs 1,15 (0,41 SD) en ET), a los 7 años (1,7 (2,4 SD) en OI, de 1,4 (1,3 SD) en OD vs 1,52 (0,55 SD) en ET, a los 9 años (2,1 (1 SD) en OI, de 2,0 (1,1 SD) en OD vs 1,98 (0,67 SD) en ET) ni a los 10 años (2,7 (2,1 SD) OI, 2,6 (2,1 SD) OD vs 2,6 (2,01 SD) para ET).
- Sí hay diferencias estadísticamente significativas (Gráfico 34) a los 8 años (1,7 (2,1 SD) en OI, de 1,7 (1,3 SD) en OD vs 1,44 (0,6 SD) en ET, a los 11 años (4,7 (3,3 SD) en OI, de 4,7 (4,2 SD) en OD vs 3,89 (1,4 SD) en ET) y a los 12 años (6,2 (3,5 SD) en OI, de 4,9 (2,6 SD) en OD vs 4,84 (2,1 SD) en ET).

-

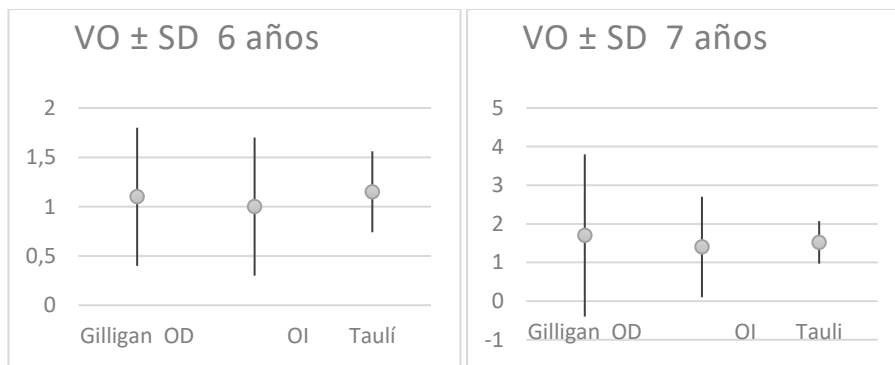


Gráfico 32 comparativa del volumen ovárico medio del estudio de Gilligan (OD\_OI) con el estudio Taulí a los 6 y 7 años EC sin diferencias estadísticamente significativas

## 7 DISCUSION

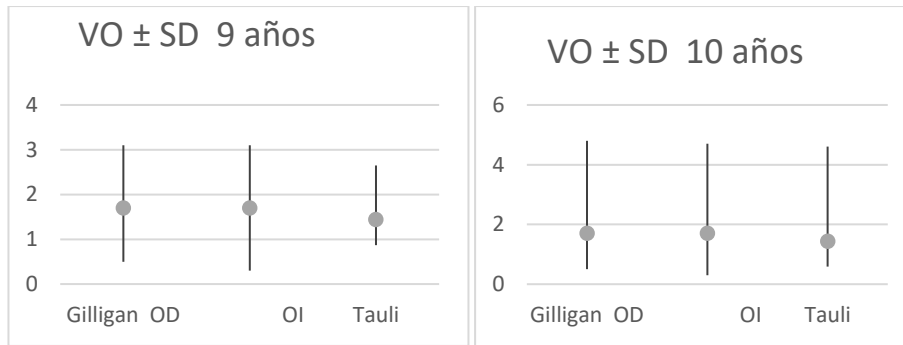


Gráfico 33 comparativa del volumen ovárico medio del estudio de Gilligan (OD\_OI) con el estudio Taulí a los 9 y 10 años EC sin diferencias estadísticamente significativas



Gráfico 34 comparativa del volumen ovárico medio del estudio de Gilligan (OD\_OI) con el estudio Taulí a los 8, 11 y 12 años EC mostrando diferencias estadísticamente significativas

Realizamos una comparativa (Gráfico 35) del incremento del VU del estudio de Gilligan respecto el incremento de la LU de nuestro estudio que consideramos un valor más fiable.

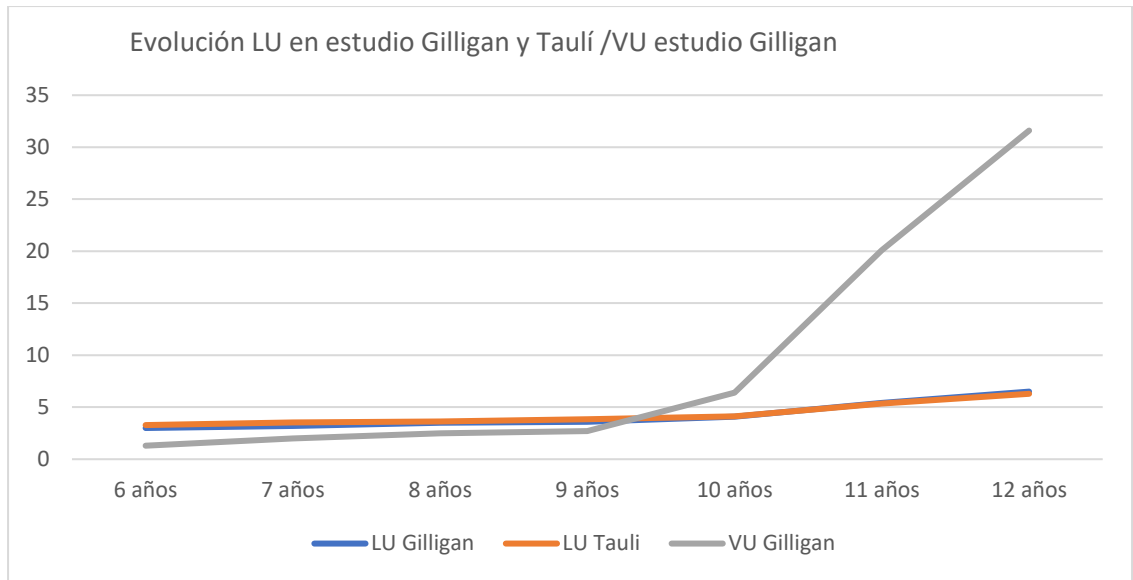


Gráfico 35 comparativa de la evolución del volumen uterino (cm<sup>3</sup>) en estudio de Gilligan y la longitud uterina (cm) en estudio Taulí

En cuanto a la comparación estadística de los valores del estudio Gilligan con los valores estudio Taulí para la LU (Gráfico 35, Gráfico 36) en cm, muestra:

- diferencias significativas a los 6 años (3cm (0,7 SD) vs 3,28 (0,36 SD) en ET), a los 7 años (3,2 (0,8 SD) vs 3,53 (0,37 SD) en ET), a los 9 años (3,6 (0,6 SD) vs 3,85 (0,51 SD) para ET) y a los 12 años (6,5 (1,1 SD) vs 6,29 (1,05 SD) para ET).
- No hay diferencias significativas entre los valores de EG y nuestro estudio para las edades de 8, 10 y 11 años (datos no mostrados)

## 7 DISCUSION

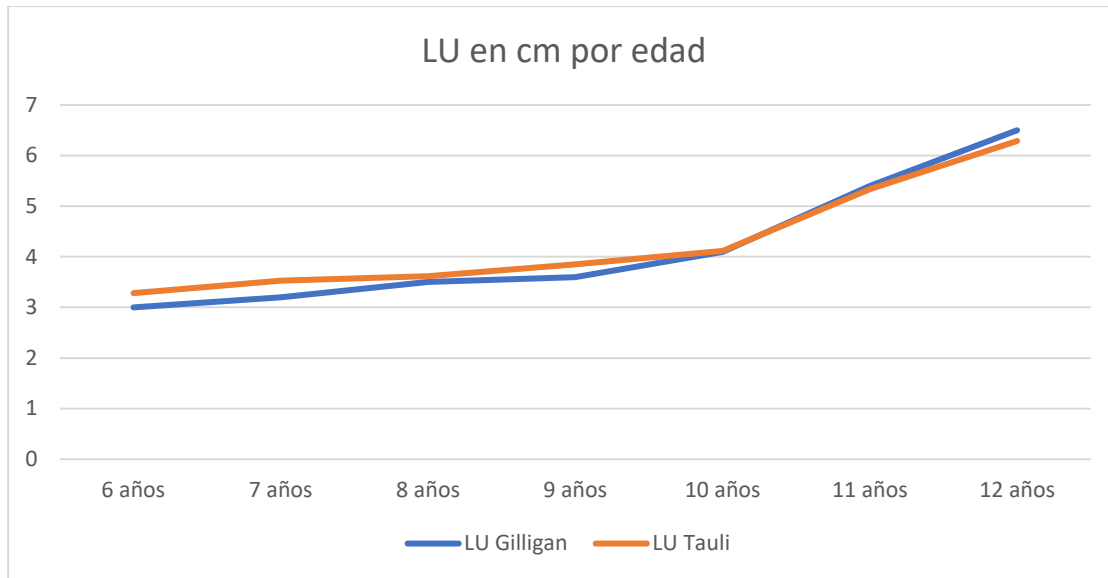


Gráfico 36 evolución de la longitud uterina en función de la edad

Mostramos los valores medios de LU (Gráfico 37) y las diferencias de rangos al aplicar la SD a estos valores desde los 6 a los 12 años para cada estudio.

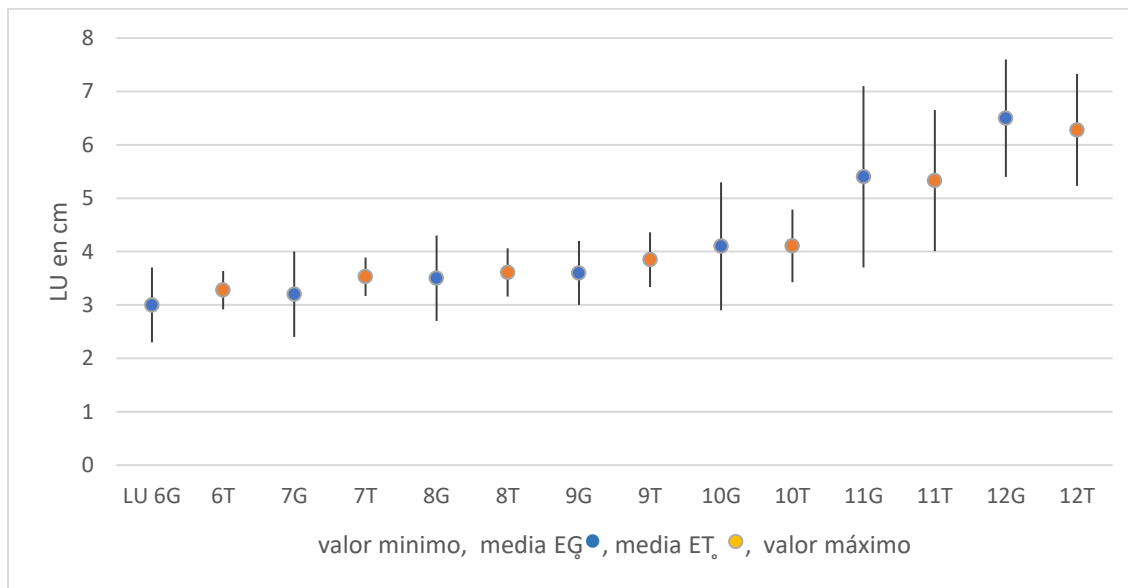


Gráfico 37 comparativa de la longitud uterina y las desviaciones estándar entre estudio de Gilligan y estudio actual Tauli por edad cronológica

## 7.2 LIMITACIONES

Se trata de una muestra ajustada ya que el reclutamiento ha sido a nivel local y el hecho de que las niñas o sus familias se hayan presentado de forma voluntaria pueden generar un sesgo de selección.

Otra limitación puede ser la escasa preparación a la prueba, ya que al tratarse de voluntarias sanas hemos intentado generar las minimas molestias durante el estudio y en algún caso no hemos podido visualizar el OI.

La utilización de los US presenta cierta dificultad para obtener mediciones precisas y reproducibles, ya que sobre todo es una técnica dinámica, pero estudios previos han demostrado que los valores por US y por RMN son iguales(11). Respecto a la exactitud de las medidas tomadas, cabe aclarar que el volumen de la vejiga puede afectar los resultados del VO.

Podría ser una limitación el hecho de comparar las valoraciones tomadas entre las exploraciones realizadas a cada voluntaria por los 3 exploradores, pero hemos demostrado estadísticamente la no diferencia de las mismas, queda así plasmada la precisión de los datos obtenidos en este estudio que es el primero europeo para valores actuales de una muestra sana.

### **7.3 FUTURO**

Se requieren nuevas investigaciones locales que incrementen la muestra y corroboren nuestros datos.

El uso de tablas veraces, de confianza, con datos normalizados de volúmenes ováricos y uterinos contrastados, permitirán que las exploraciones que realicemos se vean mejoradas, pudiendo así detectar alteraciones de forma más precoz y diagnosticar debidamente las alteraciones puberales.

La realización seriada de ecografías anuales en la misma paciente permitiría obtener más datos sobre el proceso puberal y valorar los cambios de los datos con el tiempo.





## 8 CONCLUSIONES

---

- Aceptamos la hipótesis nula. Los valores locales ecográficos ováricos y uterinos de niñas sanas de 6-12 años de edad no son iguales a los de estudios de hace 30 años ni a los realizados en población no sana.
- Hemos obtenido valores normativos actualizados para la población sana de 6-12 años de edad, mediante US de los 3 ejes del ovario y su volumen, longitud uterina, la anchura o diámetro antero-posterior del cuerpo y del cuello uterino en función de edad cronológica, edad ósea y estadio de Tanner.
- El volumen ovárico, la edad ósea y la longitud uterina son buenos predictores del estadio 2 de Tanner marcando el inicio de la pubertad en las niñas.
- El volumen ovárico se correlaciona más con la EO que con EC
- El IMC no tiene, per se, un buen valor predictivo positivo del inicio puberal.
- Los volúmenes del ovario derecho e izquierdo medidos por ecografía se pueden considerar iguales.



## 9 DECLARACIONES

---

Conflicto de intereses /competidores: sin conflicto de intereses.



## 10 BIBLIOGRAFIA

---

1. S. Salardi *et al.*, Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child* **60**, 120-125 (1985).
2. L. F. Orsini, S. Salardi, G. Pilu, L. Bovicelli, E. Cacciari, Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology* **153**, 113-116 (1984).
3. V. V. Khadilkar *et al.*, Ovarian and uterine ultrasonography in healthy girls between birth to 18 years. *Indian Pediatr* **43**, 625-630 (2006).
4. M. Badouraki, A. Christoforidis, I. Economou, A. S. Dimitriadis, G. Katzos, Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* **32**, 819-827 (2008).
5. M. J. C. G.-F. M. Güemes-Hidalgo, M.I. Hidalgo Vicario, Pubertad y adolescencia. *Adolescere, revista de formación continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia* **V**, (2017).
6. A. Lomniczi, H. Wright, S. R. Ojeda, Epigenetic regulation of female puberty. *Front Neuroendocrinol* **36**, 90-107 (2015).

7. A. Lomniczi, S. R. Ojeda, The Emerging Role of Epigenetics in the Regulation of Female Puberty. *Endocr Dev* **29**, 1-16 (2016).
8. H. M. Dungan, D. K. Clifton, R. A. Steiner, Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* **147**, 1154-1158 (2006).
9. J. T. Smith, S. M. Popa, D. K. Clifton, G. E. Hoffman, R. A. Steiner, Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J Neurosci* **26**, 6687-6694 (2006).
10. M. J. Vazquez, I. Velasco, M. Tena-Sempere, Novel mechanisms for the metabolic control of puberty: implications for pubertal alterations in early-onset obesity and malnutrition. *J Endocrinol*, (2019).
11. L. A. Gilligan *et al.*, Normative values for ultrasound measurements of the female pelvic organs throughout childhood and adolescence. *Pediatr Radiol* **49**, 1042-1050 (2019).
12. A. S. Parent *et al.*, The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* **24**, 668-693 (2003).
13. L. Soriano-Guillén *et al.*, Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 4305-4313 (2010).

14. S. R. Ojeda *et al.*, Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is the time ripe for a systems biology approach? *Endocrinology* **147**, 1166-1174 (2006).
15. A. P. Abreu *et al.*, Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* **368**, 2467-2475 (2013).
16. M. G. Teles, L. F. Silveira, C. Tusset, A. C. Latronico, New genetic factors implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: the role of kisspeptin system. *Mol Cell Endocrinol* **346**, 84-90 (2011).
17. G. A. Martos-Moreno, J. A. Chowen, J. Argente, Metabolic signals in human puberty: effects of over and undernutrition. *Mol Cell Endocrinol* **324**, 70-81 (2010).
18. S. Y. Euling, S. G. Selevan, O. H. Pescovitz, N. E. Skakkebaek, Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics* **121 Suppl 3**, S167-171 (2008).
19. K. Sørensen *et al.*, Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr* **77**, 137-145 (2012).
20. C. E. Elks *et al.*, Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat Genet* **42**, 1077-1085 (2010).
21. P. B. Kaplowitz, Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics* **121 Suppl 3**, S208-217 (2008).



22. E. Terasawa, D. L. Fernandez, Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* **22**, 111-151 (2001).
23. S. R. Ojeda *et al.*, Gene networks and the neuroendocrine regulation of puberty. *Mol Cell Endocrinol* **324**, 3-11 (2010).
24. J. M. Tanner, Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* **39**, 43-55 (1981).
25. W. Marshall, J. Tanner, Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* **44**, 291-303 (1969).
26. W. Marshall, J. Tanner, Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* **45**, 13-23 (1970).
27. J. C. Carel, J. Léger, Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med* **358**, 2366-2377 (2008).
28. L. Garel, J. Dubois, A. Grignon, D. Filiatrault, G. Van Vliet, US of the pediatric female pelvis: a clinical perspective. *Radiographics* **21**, 1393-1407 (2001).
29. F. Ziereisen, G. Guissard, N. Damry, E. F. Avni, Sonographic imaging of the paediatric female pelvis. *Eur Radiol* **15**, 1296-1309 (2005).
30. Z. B. Stankovic, A. Bjelica, M. K. Djukic, D. Savic, Value of ultrasonographic detection of normal ovarian tissue in the differential diagnosis of adnexal masses in pediatric patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* **36**, 88-92 (2010).

31. L. D. Herter, E. Golendziner, J. A. Flores, E. Becker, P. M. Spritzer, Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR Am J Roentgenol* **178**, 1531-1536 (2002).
32. J. O. Haller, H. L. Cohen, Pediatric urosonography: an update. *Urol Radiol* **9**, 99-109 (1987).
33. H. L. Cohen, H. M. Tice, F. S. Mandel, Ovarian volumes measured by US: bigger than we think. *Radiology* **177**, 189-192 (1990).
34. H. L. Cohen, P. Eisenberg, F. Mandel, J. O. Haller, Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. *AJR Am J Roentgenol* **159**, 89-91 (1992).
35. H. L. Cohen, M. A. Shapiro, F. S. Mandel, M. L. Shapiro, Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. *AJR Am J Roentgenol* **160**, 583-586 (1993).
36. C. Duran *et al.*, Voiding urosonography including urethrosonography: high-quality examinations with an optimised procedure using a second-generation US contrast agent. *Pediatr Radiol* **42**, 660-667 (2012).
37. M. Elke, One century of diagnostic imaging in medicine. *Experientia* **51**, 665-680 (1995).
38. G. J. Dohrmann, J. M. Rubin, History of intraoperative ultrasound in neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* **12**, 155-166, ix (2001).

39. I. Edler, K. Lindström, The history of echocardiography. *Ultrasound Med Biol* **30**, 1565-1644 (2004).
40. J. H. Scatliff, P. J. Morris, From Roentgen to magnetic resonance imaging: the history of medical imaging. *N C Med J* **75**, 111-113 (2014).
41. M. B. McNay, J. E. Fleming, Forty years of obstetric ultrasound 1957-1997: from A-scope to three dimensions. *Ultrasound Med Biol* **25**, 3-56 (1999).
42. J. O. Haller, T. L. Slovis, D. S. Babcock, R. L. Teele, Early history of pediatric ultrasound (circa 1960-1985). *J Ultrasound Med* **23**, 323-329 (2004).
43. P. S. Sidhu *et al.*, Authors' Reply to Letter: Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Paediatric Practice: An EFSUMB Position Statement. *Ultraschall Med* **38**, 447-448 (2017).
44. D. W. Saxton *et al.*, Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol* **97**, 695-699 (1990).
45. S. Schönauer, V. D'Addario, R. Maiorino, G. Orsini, [The use of ultrasonics in pediatric gynecology]. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat* **102**, 62-65 (1981).
46. P. N. Wells, Ultrasonics: a window into biomedical science. *Ultrasonics* **30**, 3-7 (1992).

47. L. Cleemann *et al.*, Uterus and ovaries in girls and young women with Turner syndrome evaluated by ultrasound and magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* **74**, 756-761 (2011).
48. L. R. King, M. J. Siegel, A. L. Solomon, Usefulness of ovarian volume and cysts in female isosexual precocious puberty. *J Ultrasound Med* **12**, 577-581 (1993).
49. O. Varsou, The Use of Ultrasound in Educational Settings: What Should We Consider When Implementing this Technique for Visualisation of Anatomical Structures? *Adv Exp Med Biol* **1156**, 1-11 (2019).
50. H. P. Haber, E. I. Mayer, Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol* **24**, 11-13 (1994).
51. K. W. Beach, 1975-2000: a quarter century of ultrasound technology. *Ultrasound Med Biol* **18**, 377-388 (1992).
52. K. A. Kaproth-Joslin, R. Nicola, V. S. Dogra, The History of US: From Bats and Boats to the Bedside and Beyond: RSNA Centennial Article. *Radiographics* **35**, 960-970 (2015).
53. R. F. Mould, Pierre curie, 1859-1906. *Curr Oncol* **14**, 74-82 (2007).
54. C. Asăvoaie, O. Fufezan, M. Coșarcă, Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. *Med Ultrason* **16**, 160-167 (2014).
55. A. Segura-Grau, A. Sáez-Fernández, A. Rodríguez-Lorenzo, N. Díaz-Rodríguez, [Abdominal ultrasound course an introduction to the ultrasound

technique. Physical basis. Ultrasound language]. *Semergen* **40**, 42-46 (2014).

56. A. Martín. (AEPap, Madrid, 2020

), vol. Lúa Ediciones 3.0; 2020. p. 611-620.

57. F. C. Laing, S. J. Allison, US of the ovary and adnexa: to worry or not to worry? *Radiographics* **32**, 1621-1639; discussion 1640-1622 (2012).

58. J. O. Haller *et al.*, Ultrasonography in pediatric gynecology and obstetrics. *AJR Am J Roentgenol* **128**, 423-429 (1977).

59. M. Razzaghy-Azar, F. Ghasemi, F. Hallaji, A. Ghasemi, M. Ghasemi, Sonographic measurement of uterus and ovaries in premenarcheal healthy girls between 6 and 13 years old: correlation with age and pubertal status. *J Clin Ultrasound* **39**, 64-73 (2011).

60. M. Graif, Y. Itzchak, Sonographic evaluation of ovarian torsion in childhood and adolescence. *AJR Am J Roentgenol* **150**, 647-649 (1988).

61. H. S. Qublan, J. Abdel-hadi, Simple ovarian cysts: frequency and outcome in girls aged 2-9 years. *Clin Exp Obstet Gynecol* **27**, 51-53 (2000).

62. A. C. Fleischer, T. H. Shawker, The role of sonography in pediatric gynecology. *Clin Obstet Gynecol* **30**, 735-746 (1987).

63. K. Holm, E. M. Laursen, V. Brocks, J. Müller, Pubertal maturation of the internal genitalia: an ultrasound evaluation of 166 healthy girls. *Ultrasound Obstet Gynecol* **6**, 175-181 (1995).

64. Z. Orbak *et al.*, Pelvic ultrasound measurements in normal girls: relation to puberty and sex hormone concentration. *J Pediatr Endocrinol Metab* **11**, 525-530 (1998).
65. Z. Orbak, M. Kantarci, Z. K. Yildirim, L. Karaca, H. Doneray, Ovarian volume and uterine length in neonatal girls. *J Pediatr Endocrinol Metab* **20**, 397-403 (2007).
66. J. E. Stark, M. J. Siegel, Ovarian torsion in prepubertal and pubertal girls: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* **163**, 1479-1482 (1994).
67. A. S. Peña, M. Metz, What is adolescent polycystic ovary syndrome? *J Paediatr Child Health* **54**, 351-355 (2018).
68. K. A. Dao, S. Tadros, S. Chan, P. M. Poremski, J. H. Squires, Pediatric ovarian volumes measured at ultrasound after contralateral unilateral oophorectomy. *Pediatr Radiol* **49**, 632-637 (2019).
69. M. A. Akin *et al.*, Fetal-neonatal ovarian cysts--their monitoring and management: retrospective evaluation of 20 cases and review of the literature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* **2**, 28-33 (2010).
70. G. Enríquez *et al.*, Conservative versus surgical treatment for complex neonatal ovarian cysts: outcomes study. *AJR Am J Roentgenol* **185**, 501-508 (2005).
71. J. Wang, H. Luo, H. Q. Pang, L. X. Ouyang, Q. Y. Song, [Ultrasound Measurement of Uterus and Ovary from Childhood to Adolescence and

Ultrasound in Diagnosis of Precocious Puberty]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **50**, 583-587 (2019).

72. M. N. Kuznetsova, N. S. Martysh, [Possibilities of echography in pediatric gynecology]. *Akush Ginekol (Mosk)*, 29-32 (1982).

73. S. T. P. V., M. T. Martínez, Ed. (UCLA. Decanato de Medicina. Barquisimeto-Venezuela, Barquisimeto-Venezuela, 1998), vol. Boletín Médico de Postgrado. Vol. XIV No. 2. Abril Junio 1998, pp. 10.

74. H. Goldstein, J. M. Tanner, Ecological considerations in the creation and the use of child growth standards. *Lancet* **1**, 582-585 (1980).

75. G. Mitolo, F. Bellone, *Ginecologia pediatrica [di] Giuseppe Mitolo [e] Filippo Bellone*. (Minerva medica, Torino, 1968), pp. xx, 590 p.

76. M. Soudack *et al.*, Bone age in the 21st century: is Greulich and Pyle's atlas accurate for Israeli children? *Pediatr Radiol* **42**, 343-348 (2012).

77. A. Sarriá, L. Moreno, M. Bueno, [Analysis of the Greulich-Pyle atlas using the TW2 and TW2-A method]. *An Esp Pediatr* **24**, 105-110 (1986).

78. H. P. Haber, H. A. Wollmann, M. B. Ranke, Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* **154**, 182-186 (1995).

79. J. M. Tanner, R. D. Gibbons, Automatic bone age measurement using computerized image analysis. *J Pediatr Endocrinol* **7**, 141-145 (1994).

80. C. Duran *et al.*, Voiding urosonography: the study of the urethra is no longer a limitation of the technique. *Pediatr Radiol* **39**, 124-131 (2009).

81. C. Duran, J. del Riego, A. Rovira, Sonographic imaging of the posterior fossa utilizing the foramen magnum. *Pediatr Radiol* **41**, 792-793 (2011).
82. P. S. Sidhu *et al.*, Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Paediatric Practice: An EFSUMB Position Statement. *Ultraschall Med* **38**, 33-43 (2017).
83. C. Duran, V. P. Beltrán, A. González, C. Gómez, J. D. Riego, Contrast-enhanced Voiding Urosonography for Vesicoureteral Reflux Diagnosis in Children. *Radiographics* **37**, 1854-1869 (2017).
84. A. K. Saxena, P. Gupta, K. S. Sodhi, Ultrasonography: Applications in Pediatric Abdomen. *Indian J Pediatr* **83**, 553-564 (2016).
85. A. Cheikhelard, Z. Chaktoura, E. Thibaud, Gynecologic clinical examination of the child and adolescent. *Endocr Dev* **22**, 1-10 (2012).
86. D. Bauman, Diagnostic methods in pediatric and adolescent gynecology. *Endocr Dev* **22**, 40-55 (2012).
87. I. J. Griffin, T. J. Cole, K. A. Duncan, A. S. Hollman, M. D. Donaldson, Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatr* **84**, 536-543 (1995).
88. C. Eckert-Lind *et al.*, Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*, e195881 (2020).



89. R. L. Rosenfield, R. B. Lipton, M. L. Drum, Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* **123**, 84-88 (2009).
90. D. Çiçek, S. Savas-Erdeve, S. Cetinkaya, Z. Aycan, Clinical follow-up data and the rate of development of precocious and rapidly progressive puberty in patients with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab* **31**, 305-312 (2018).



## 11 ANEXOS

---

### 11.1 ANEXO 1, CORREO A ESCUELAS

CORREO A LAS ESCUELAS, OFERTA PARTICIPACION EN EL ESTUDIO.

Asunto:

IMPORTANTE, INFORMACIÓN ESTUDIO EN PARC TAULI DE ECOGRAFIA EN NIÑAS SANAS DE 6 A 12 ANYS.

Bienvenidos:

Queremos dar la oportunidad de participar en el estudio: ECOGRAFIA PÉLVICA EN NIÑAS SANAS DE 6 A 12 AÑOS EDAD.

El estudio, que se realiza por parte del equipo investigador y cuenta con la colaboración del departamento de Endocrinología y Radiología Pediátricas del Hospital Universitario Parc Taulí, quiere ofrecer la posibilidad de participar en el a las niñas de su escuela que lo deseen de forma totalmente gratuita.

Se trata de un estudio para actualizar los valores de referencia de las medidas ováricas y uterinas en las niñas sanas de 6 a 12 años. El estudio es totalmente voluntario e inocuo ya que se realiza mediante una ecografía pélvica.

El mismo día de la prueba se realiza también una Radiografía de edad ósea (también de forma gratuita y autorizada previamente por los padres) para

comparar la evolución uterina y plvica con la edad cronológica y la edad ósea de las niñas.

Los padres que quieran autorizar a sus hijas a participar recibirán por parte de los investigadores del CHPT la llamada o visita para solucionar sus dudas. Serán informados de los datos de sus hijas si lo desean. En caso de encontrar alguna alteración de la normalidad se les informará y contactaremos con el Pediatra de referencia para que sigan el caso particularmente.

Finalmente les informamos que, de forma posterior al mail, recibirán una llamada de algún miembro del equipo para ofrecer una visita y explicar todo el procedimiento por si les quedasen dudas.

Les saluda cordialmente:

Equipo EPNS Departament Endocrinologia Parc Taulí

Equipo investigador.

## 11.2 ANEXO 2, HOJA INFORMATIVA PADRES

### HOJA INFORMATIVA PADRES O TUTORES



**ESTUDIO: ECOGRAFIA PÉLVICA EN NIÑAS SANAS DE 6 a 12 AÑOS DE EDAD. ESTABLECIMIENTO DE VALORES DE REFERENCIA.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: Raquel Corripio Collado.**

**COLABORADORES: Inés Artache, Bibiana Beltran, Carmina Duran, Sergio Infante, Mireia Pérez, María Luisa Villalobos.**

**CENTRO: UNIDAD ENDOCRINOLOGIA Y RADIOLOGIA PEDIÁTRICA. HOSPITAL PARC TAULI. SABADELL**

**Objetivo/finalidad del estudio:** se solicita su participación en el Proyecto de Investigación, cuyo objetivo principal es determinar un patrón de referencia actualizado de los valores ecográficos pélvicos de niñas sanas entre los 6 y los 12 años. En este estudio participan los servicios de Endocrinología Pediátrica del Hospital Parc Taulí de Sabadell, se estima que participen un total de 200 pacientes.

**Participación:** Su participación en este estudio es **totalmente voluntaria y gratuita**, el hecho de participar o no, no le aportará ningún perjuicio ni beneficio en el trato con su Hospital de referencia.

Antes de tomar una decisión, lea atentamente este documento y haga tantas preguntas como desee para asegurarse que lo ha entendido y desea participar.

**Procedimientos del estudio:** Si usted decide participar, se le realizará a su hija una ecografía pélvica. Es un procedimiento sencillo, no invasivo. El paciente se recuesta en una camilla, se extiende un gel sobre la superficie abdominal y se explora aplicando un transductor. El mismo que se realiza en las mujeres

embarazadas. De forma inmediata se le realizará también una Radiografía en la mano izquierda para la determinación de la edad ósea. Parámetro importante para valorar su relación con el crecimiento.

**Riegos/Incomodidades:** La sensación del gel frío en la piel abdominal.

**Beneficios:** Es posible que, de la participación de su hija en este estudio, ella no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, si observamos alguna alteración de la normalidad se informará a su Pediatra, para que pueda realizar otros estudios por si fuera necesario. Además, si podemos demostrar que las tablas comparativas de tamaño uterino y ovárico están desfasadas y que es necesario que se actualicen para ser fiables, podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que presenten rasgos de pubertad precoz u otra patología, ya que se trata de una prueba sencilla y no invasiva.

**Compensación:** Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación.

**¿Qué se hará con el resultado de la exploración?:** Tras el análisis y medición de las imágenes, las ecografías se destruirán o se archivarán sin que en ningún momento se hagan referencias a datos personales.

**Confidencialidad:** Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial y tratada de acuerdo con la LOPD 15/1999 de 13 de diciembre. Para garantizar el anonimato de la identidad de su hija, cada una de las muestras del estudio recibirá un código (nunca su nombre) y nunca el investigador que lleva a cabo el análisis conocerá su identidad.

Usted puede guardar esta hoja de información, la hoja de consentimiento con su firma nos será devuelta cómo autorización. La relación entre el código y su identidad será custodiada en un archivo especial seguro que no forma parte de su historia clínica. Representantes del Comité Ético de Investigación Clínica del

Hospital y las Autoridades Sanitaria Españolas podrán tener acceso a sus registros médicos, con el fin de controlar y garantizar la correcta realización del estudio.

Los resultados médicos podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Sin embargo, se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

**Información adicional:** Usted tiene derecho a conocer los resultados del estudio. Si lo desea o si usted precisa más información sobre este estudio puede contactar con el investigador Dra. María Luisa Villalobos en el correo electrónico: [epns.doc@gmail.com](mailto:epns.doc@gmail.com) .

### **11.3 ANEXO 3, CORREO RECORDATORIO CITA**

#### **CORREO A LOS TUTORES DE LAS PARTICIPANTES**

Buenos días; Ante todo gracias por su participación.

Envío el correo para recordar que el martes DD/MM/AA nos encontraremos en la puerta 5 de la sala X de Pediatría, en la planta baja del Hospital Taulí entre las 8:00 y las 8:15 de la mañana.

Para realizar correctamente la ecografía, es importante que la niña haya bebido líquido suficiente para que la vejiga esté llena. Por ello recomendamos a la voluntaria:

- Ir al lavabo al levantarse
- Desayunar lo normal, pero añadir más líquido (entre 2 o 3 vasos) de su elección, leche agua...
- Traer una botella pequeña de agua al hospital por si necesitase beber más.

Una vez lleguen al Hospital recomendamos que no beban más líquido ni vayan al lavabo hasta hablar con los investigadores.

No es necesario que retiren el tique de visita ya que la programación es externa al Hospital, por lo que les esperamos directamente en la consulta indicada.

Ante cualquier imprevisto pueden contactar conmigo en este correo electrónico.

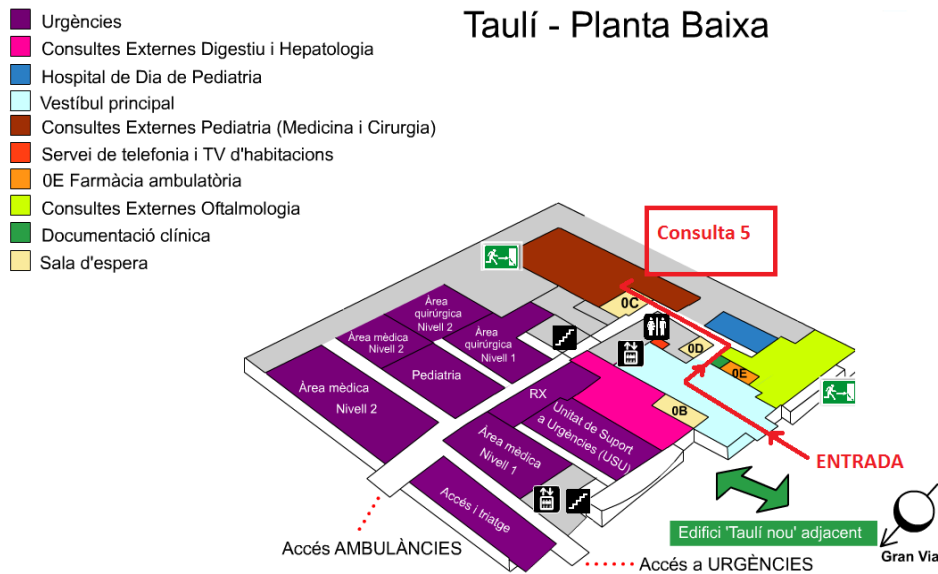
Gracias por su colaboración

Atentamente.

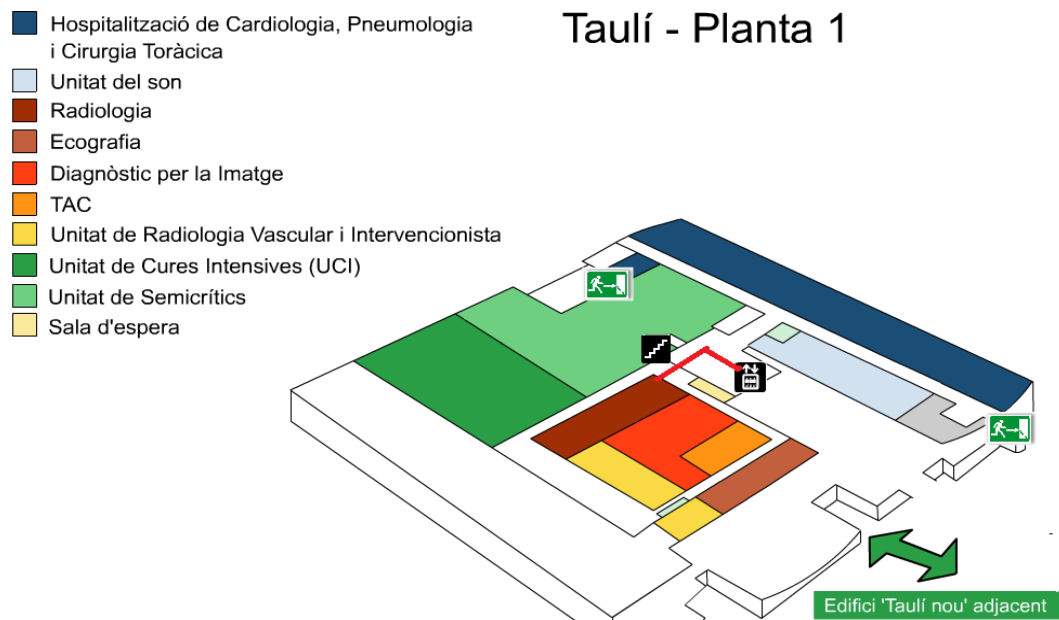


## 11.4 ANEXO 4, MAPA PLANTA 1 TAULÍ

ESTUDIO EPNS; Indicaciones para llegar consultorio 5 sala OC Pediatría en Panta Baja del Hospital Taulí a las 8:00 – 8:15 de la mañana.



Siguientes pruebas en Radiología, primer piso (se les acompaña).



Esperamos que las indicaciones le sean de utilidad.

Atentamente, Equipo Investigador

## 11.5 ANEXO 5, CONSENTIMIENTO INFORMADO



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### Models Consentiments informats/ Versió Gener 2017

#### Hoja de Consentimiento del Representante del Participante

**Título del estudio: ECOGRAFIA PÉLVICA EN NIÑAS SANAS DE 6 a 12 AÑOS DE EDAD**

**Código de protocolo 2017/ 543**

Yo, <<nombre y apellidos del representante>> en calidad de .....  
(relación con el participante). de .....  
(nombre del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con María Luisa Villalobos
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del representante                      Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el representante)

Firma del investigador                      Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para la salud:

SÍ                       NO

Firma del representante                      Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(Nombre, firma y fecha de puño y letra por el representante)

Firma del investigador                      Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Los progenitores (ambos)

Confirmo con la presente que el otro progenitor no se opone a la participación de nuestro hijo/a en el estudio.

El firmante es el único tutor legal.

## 11.6 ANEXO 6, INFORME CEIC



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**COLOMA MORENO QUIROGA, secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la CORPORACIÓ SANITÀRIA PARC TAULÍ DE SABADELL (Barcelona)**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Investigador/a para que se realice el estudio titulado: "Establiment de valors de referència en ecografia pèlvica en nenes sanes de 6-12 anys", Protocolo versión 1.1 de 2"17 y Hoja de Información al Paciente/consentimiento Informado versión 1.2 de 2017, y considera que:

1. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsible para el sujeto.
2. La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudiera derivarse de su participación en el estudio.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
5. Y que el Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell por Corripio Collado Raquel, como investigador principal.

Lo que firma en Sabadell a martes, 21 marzo 2017 Firmado:

MORENO  
QUIROGA  
COLOMA  
40859447  
Q

Firmado digitalmente  
por MORENO QUIROGA  
COLOMA - 40859447Q

Nombre de  
reconocimiento (DN):  
c=ES,  
serialNumber=4085944  
70, sn=MORENO  
QUIROGA,  
eIvenName=COLOMA.

Ref.: 2017543

## 11.7 ANEXO 7, ARTÍCULO PEDIATRIC RADIOLOGY.

### Pediatric Radiology

#### Updated reference values in pelvic ultrasonography for a Spanish population of healthy girls between 6 and 12 years old

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	PRAD-D-20-00645
<b>Full Title:</b>	Updated reference values in pelvic ultrasonography for a Spanish population of healthy girls between 6 and 12 years old
<b>Article Type:</b>	Original Article
<b>Funding Information:</b>	
<b>Abstract:</b>	<p>Background: Pelvic ultrasonography (PUS) of the uterus and ovaries allows the diagnosis of changes in sexual development. However, the reference values used in Spain originate from old studies conducted in other countries.</p> <p>Objective: To determine reference uterine and ovarian measurements by PUS and according to pubertal status and bone age in a Spanish population of healthy girls aged between 6 and 12 years.</p> <p>Materials and methods: Descriptive cross-sectional study performed on 221 healthy girls from 2017 to 2019. Ovarian and uterine measurements were described and associated with chronological age, bone age and Tanner stage of breast development. ROC curves were used to assess the predictive value of tests for Tanner stage 2.</p> <p>Results: We described reference values for all PUS uterine and ovarian measurements assessed. Subjects in Tanner 2 (thelarche) had a mean age of 9.3 years ( SD = 1.6) and mean BMI of 19.1 kg/m<sup>2</sup>. Fundal-cervical ratio changed from 1:1 to 2:1 at 12 years of chronological age (62.5% with 1:1 ratio; p &lt;0.0001) and 13 years of bone age (2:1 in 85.71%, p &lt;0.0001). Median uterine length for Tanner 2 was 4.065 cm ( SE =0.092; p &lt;0.0001); median ovarian volume was 2.351 cm<sup>3</sup> ( SE =0.177; p &lt;0.0001). Bone age, ovarian volume and uterine length were good predictors of Tanner stage 2 of breast development.</p> <p>Conclusion: This is the first study providing reference uterine and ovarian PUS values in a Spanish population of healthy girls aged 6 to 12 years. Use of updated data characteristic of a specific population increases the diagnostic accuracy.</p>
<b>Corresponding Author:</b>	Raquel Corripio Universitat Autònoma de Barcelona SPAIN
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Universitat Autònoma de Barcelona
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	Marisa Villalobos Gálvez
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	<p>Marisa Villalobos Gálvez</p> <p>Viviana Patricia Beltrán Salazar</p> <p>Mireia Pérez Adell</p> <p>Carmina Durán Feliubadalo</p> <p>Raquel Corripio</p>
<b>Order of Authors Secondary Information:</b>	

## Updated reference values in pelvic ultrasonography for a Spanish population of healthy girls between 6 and 12 years old

### Abstract

**Background:** Pelvic ultrasonography (PUS) of the uterus and ovaries allows the diagnosis of changes in sexual development. However, the reference values used in Spain originate from old studies conducted in other countries.

**Objective:** To determine reference uterine and ovarian measurements by PUS and according to pubertal status and bone age in a Spanish population of healthy girls aged between 6 and 12 years.

**Materials and methods:** Descriptive cross-sectional study performed on 221 healthy girls from 2017 to 2019. Ovarian and uterine measurements were described and associated with chronological age, bone age and Tanner stage of breast development. ROC curves were used to assess the predictive value of tests for Tanner stage 2.

**Results:** We described reference values for all PUS uterine and ovarian measurements assessed. Subjects in Tanner 2 (thelarche) had a mean age of 9.3 years ( $SD = 1.6$ ) and mean BMI of 19.1 kg/m<sup>2</sup>. Fundal-cervical ratio changed from 1:1 to 2:1 at 12 years of chronological age (62.5% with 1:1 ratio;  $p < 0.0001$ ) and 13 years of bone age (2:1 in 85.71%,  $p < 0.0001$ ). Median uterine length for Tanner 2 was 4.065 cm ( $SE = 0.092$ ;  $p < 0.0001$ ); median ovarian volume was 2.351 cm<sup>3</sup> ( $SE = 0.177$ ;  $p < 0.0001$ ). Bone age, ovarian volume and uterine length were good predictors of Tanner stage 2 of breast development.

**Conclusion:** This is the first study providing reference uterine and ovarian PUS values in a Spanish population of healthy girls aged 6 to 12 years. Use of updated data characteristic of a specific population increases the diagnostic accuracy.

### Introduction

Pelvic ultrasonography (PUS) is the technique of choice for the evaluation of paediatric genital organs, as an accurate, painless, non-invasive method that does not require sedation or ionizing radiation (1). This method allows the assessment of sexual development, in particular alterations such as premature or delayed puberty, or sexual ambiguity, among others (2, 3). The imaging appearance of the normal reproductive tract changes over the female's life, largely as a result of hormonal influence (4). The neonatal uterus is prominent, and the cervix is larger than the fundus (fundal-cervical ratio 1:2); in contrast, the prepubertal uterus generally has a tubular shape, and the pubertal uterus has the adult pear configuration, with the fundus larger than the cervix (fundal-cervical ratio 2:1) (2, 5).

In order to perform an accurate pelvic assessment, the examiner must be well-trained and possess good knowledge of the appearance and size of the ovaries and uterus at different paediatric ages. Nevertheless, the availability of quantitative ranges helps to objectively define normal parameters. Several studies during the 1980s and 90s assessed the development of the ovaries and uterus throughout the childhood of healthy girls to provide reference values (6-10). However, there are some discrepancies between these early studies, possibly due to limitations in statistical analysis, the small size of the study populations or the formulas used for estimations (11). New formulas to estimate ovarian and uterine values in relation to other variables such as age were proposed (12-14), but up-to-date information is scarce, and genetic, social and environmental characteristics may trigger variations with time in anatomic features. Puberty presently occurs at a younger age (15), and US technology has seen great improvements in recent years. In premature thelarche, a combination of clinical signs and uterine and ovarian measurements are routinely used to differentiate between incomplete precocious puberty (IPP) and central precocious puberty (CPP). For this reason, establishing a new updated reference range for PUS values in healthy girls is paramount to guarantee accurate diagnosis.

The primary objective of this study was therefore to determine the reference pelvic ultrasonography criteria (ovarian and uterine) in a population of healthy girls between 6 and 12 years of age. The secondary objectives were: i) to correlate the PUS findings with pubertal status and bone age, and ii) to obtain tables with up-to-date uterine and ovarian measurements.

## **Materials and Methods**

### ***Design and participants***

This was a descriptive cross-sectional study conducted in 221 healthy girls between 6 and 12 years of age recruited from three schools selected by stratified random sampling in the region of Vallès Occidental (Spain) between 2017 and 2019. A paediatrician visited each school to provide written information about the study to parents/guardians and request the participation of girls aged 6 to 12 years who did not meet any of the exclusion criteria (genetic or endocrine disorders, metabolic disorders, history of abdominal or pelvic surgery, or any malformation). Parents/legal guardians interested in the study provided an email address to arrange an appointment. During this visit, the informed consent was signed, chronological age and anthropometric data of the participant (weight, height and body mass index [BMI]) were collected and pubertal Tanner stage was determined; PUS was performed to obtain ovarian and uterine measurements of the participant. If the parent/guardian agreed, an X-ray of the wrist was carried out by two experienced paediatric radiologists to determine bone age. Each family was subsequently informed of the participant's results; if any abnormality was detected, another visit was arranged. Data confidentiality was maintained at all times, and this study followed the procedures of the Declaration of Helsinki. The Local Ethics Committee of Parc Tauli Foundation approved this protocol (code 2017543).



### ***Variables and procedures***

The variables included in the study were: chronological age, bone age, weight, height, BMI, Tanner stage (16), ovarian transverse diameter, ovarian anteroposterior diameter, ovarian longitudinal diameter, ovarian volume, uterine length, anteroposterior diameter of the fundus, anteroposterior diameter of the cervix, and fundal-cervical ratio (FCR). Tanner stage was determined following routine practice. Transabdominal scans/PUS were obtained by two experienced paediatric radiologists and a paediatric radiology technician, using an ACUSON S2000 ultrasound system (Siemens Medical Solutions, Germany) with a 6-MHz convex transducer. Subjects were given clear fluids to drink to fill the bladder and provide an acoustic window through which to examine the pelvic organs. Axial and sagittal views of the uterus and ovaries enabled measurement of uterine length and the anteroposterior diameter of the cervix and fundus (Figure 1). The presence or absence of a midline endometrial echo was noted and measurements of the longitudinal, anteroposterior and transverse diameter of each ovary were obtained. Ovarian volumes were subsequently calculated using the prolate ellipsoid formula (Ovarian volume = length x width x height x 0.523). Interobserver agreement was checked using the variable ovarian volume in duplicate (left and right ovaries), and both observers noted similar results for the overall sample, with consistent results for each age group.

### ***Statistical analysis***

To calculate the sample size, we aimed to obtain a precision of *SD (Standard Deviation)* = 0.25; 30 subjects per age were therefore required (210 in total).

The quantitative variables were described using the mean, median and *SD*. The Student's *t*-test for paired data was performed to verify the absence of significant differences between left and right ovarian measurements; means were then calculated for further analyses. Bivariate analysis

of ovarian and uterine measurements (response variables) according to chronological age, bone age and Tanner stage (explanatory variables) was then conducted. When the explanatory variable was statistically significant, pairwise comparisons of group means were carried out using Tukey's range test. The estimation of bone age, ovarian volume and uterine length to predict Tanner stage 2 (corresponding to thelarche) was assessed by means of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. A significance level of 5% was set for all tests, and all data were analysed with SAS version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

## Results

The characteristics of the study subjects according to the Tanner stage of breast development are shown in Table 1. The girls classified in this study as Tanner stage 2, which corresponds to thelarche, had a mean age of 9.3 years ( $SD = 1.6$ ) and mean BMI of 19.1 kg/m<sup>2</sup> ( $SD = 3.1$ ) (Table 1).

### *Pelvic organ measurements according to age and Tanner stage*

The study allowed reference values to be obtained for healthy girls aged 6 to 12 years for all PUS uterine and ovarian measurements assessed. The uterus and endometrial ultrasound images were seen in all patients, and both ovaries were identified in 95 % of the girls, while only one ovary was identified in eight girls. Left and right ovaries presented similar results in all measurements, and subsequent analyses were carried out with the mean values. Mean PUS measurements according to chronological age are shown in Table 2. Progressive increases were observed in all the variables analysed, so significant differences were found only when comparing the youngest girls with groups aged over 10. A significant change in uterine length ( $p = 0.0020$ ), ovarian transverse diameter ( $p < 0.0001$ ), ovarian anteroposterior diameter ( $p = 0.0017$ ), and ovarian volume ( $p = 0.0014$ ) takes place at 10 years of age in girls with normal

development, whereas significant changes in the anteroposterior diameter of the fundus ( $p < 0.0001$ ) and the cervix ( $p < 0.0001$ ) occur at 11 years old (chronological age). After evaluating the distribution of the FCR in the different groups, we observed a change from 1:1 FCR to 2:1 FCR at 12 years of chronological age, when 62.5% of subjects presented a 2:1 ratio ( $p < 0.0001$ ). Before that age, most subjects had a 1:1 FCR (Figure 2). The resulting bone age was the same as the chronological age to indicate when all parameters significantly change, except for the FCR, which presented the inflection point at 13 years of bone age (2:1 ratio in 85.71% of individuals [ $p < 0.0001$ ]).

Regarding PUS variables according to Tanner stage (Table 3), median uterine length for Tanner stage 2 (corresponding to thelarche) was 4.0654 cm ( $SE = 0.092$ ;  $p < 0.0001$ ), while median ovarian volume was 2.3505 cm<sup>3</sup> ( $SE = 0.177$ ;  $p < 0.0001$ ). Additionally, 91% ( $n = 50$ ) of girls in Tanner stage 2 had a 1:1 FCR.

Mean PUS measurements according to bone age are presented in Supplementary Table 1.

#### ***Predictive measures of thelarche (Tanner 2)***

The usefulness of ovarian volume, uterine length, and bone age to predict Tanner 2 was analysed. All data obtained for sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were above 75% for the three measurements (Table 4). The highest values were achieved with bone age and uterine length. Therefore, bone age, ovarian volume and uterine length are good predictors to correctly categorize Tanner stage 2 of breast development, especially bone age and uterine length.

### **Discussion**

PUS is the preferred imaging modality for initial assessment of the morphology and size of the uterus and ovaries, although there are some discrepancies across different published studies. The different values reported in the literature for sonographic variables may have resulted from interobserver variation, the resolution of the sonographic equipment, and the degree of bladder fullness. Additionally, differences in the sample size, population, and methods of volume calculation in the individuals studied might have had an effect (17). As we mentioned, one important fact is the change in the morphology of the uterus over time. Although many authors have been using an ellipsoid formula, and most conclude that they have good correlation, it may be a mistake to use a simple equation to describe the volume over time. For this reason, some investigators have suggested that more attention should be paid to uterine length than to uterine volume, as uterine length correlates better with age (5, 12).

This study evaluated ovarian and uterine measurements of healthy girls aged 6 to 12 from the region of Vallès Occidental (Spain) and how they correlate with chronological age, bone age and Tanner stage. Characteristics such as chronological age, bone age, weight, height, BMI, and Tanner stage of breast development were analysed for all study subjects. In cases of premature thelarche, having the reference characteristics for the healthy population together with the PUS results might help to categorize thelarche as normal or pathological. In fact, it has been suggested that the increase in weight and BMI could stimulate rapidly progressive puberty in cases with premature thelarche (18, 19). Our study provides up-to-date reference values in an autochthonous Spanish population for relevant measurements in clinical practice. This means progress for clinical practice, as most available datasets have been reported in the United States, where features such as BMI or mean age at the onset of puberty differ from those in our

population. Moreover, environmental and genetic factors might have contributed to modify normal values for healthy girls in the last decades (15); thus, these datasets could be obsolete.

As in previous studies, our study demonstrates that uterine and ovarian parameters grow with increasing age. Our data further showed that the increments in uterine parameters such as uterine length, anteroposterior dimensions of fundus and cervix, and ovarian volumes were significantly different between 10 and 11-year-old girls. This differs slightly from previous reports, where the significant change occurs at 9 or 10 years old (11, 20, 21), and could be in response to genetic, environmental, or timeline changes.

Another representative parameter supporting the PUS evaluation seems to be the FCR. In our study, most girls showed a 1:1 ratio until age 12, when it changes to 2:1. Several authors have measured this ratio to investigate whether there is a correlation between uterine morphology and thelarche, stating that it can be used to differentiate between prepubertal and pubertal status (22). Badouraki *et al.* showed how FCR was significantly greater in girls with central precocious puberty compared with healthy controls in the age group 8 – 10 years (3).

Most available data regarding uterine and ovarian reference measurements can be considered obsolete over time, taking into account that the age of thelarche has fallen by 0.24 years per decade from 1977 to 2013 (15). One of the strengths and unique features of this study was not including the uterine volume, as it does not seem accurate to use it as a reference value, given that the uterus is not a perfect sphere and other uterine measurements should be used instead. An advantage of this study was to prospectively recruit participants who did not necessarily have an indication for a US scan, therefore avoiding selection bias. Additionally, an added value of our study lies in providing clinical data of subjects such as BMI, Tanner stage or bone age. Regarding the differences observed between studies, since US is an operator-dependent technique, the protocol is crucial to obtain reproducible measurements.

We also observed a greater ovarian volume on the right side, although the difference was not sufficiently large as to consider the ovaries separately. While some authors have found significant differences (5, 23), many others have not (11-13, 17, 24). We hypothesize that this could be due to more difficult visualization of the left ovary, as it can be obscured by gas in the sigmoid colon. Finally, our results showed that ovarian volume, bone age and uterine length are good predictors of Tanner stage 2, corresponding with thelarche. Mean chronological and bone age of Tanner stage 2 girls was similar, and the predictive value of bone age for Tanner stage 2 was considerably high. Hence, chronological age is itself a good indicator to discriminate between normal or abnormal findings in a patient presenting Tanner stage 2.

The main limitation in this study is the fact that US, despite being the most convenient technique for the study of pelvic organs, especially in the pediatric population, has its own limitations insofar as it is difficult to obtain reproducible and accurate measurements. In contrast, the approach of two highly experienced operators from a single centre presents high homogeneity of measurements. Additionally, this constitutes the first European series of contemporary values for a restricted population, which is crucial to guarantee accurate diagnosis.

### **Conclusion**

This study provides updated pelvic ultrasound reference values for uterine length, anteroposterior diameter of the fundus, anteroposterior diameter of the cervix, fundal cervical ratio, ovarian transverse diameter, ovarian anteroposterior diameter, ovarian longitudinal diameter, and ovarian volume in a Spanish population of healthy girls aged 6 to 12. These reference values can be used in the clinical setting to improve the accuracy of differential diagnoses when facing presentations such as premature thelarche. Our results showed that bone age and uterine length in particular are good predictors of Tanner stage 2. This is the first study to yield reference uterine and ovarian PUS values in Spain.

**References**

1. Asavaoie C, Fufezan O, Cosarca M. Ovarian and uterine ultrasonography in pediatric patients. Pictorial essay. *Med Ultrason*. 2014;16(2):160-7.
2. Garel L, Dubois J, Grignon A, Filiatrault D, Vliet GV. US of the Pediatric Female Pelvis: A Clinical Perspective. *RadioGraphics*. 2001;21(6):1393-407.
3. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2008;32(6):819-27.
4. Langer JE, Oliver ER, Lev-Toaff AS, Coleman BG. Imaging of the Female Pelvis through the Life Cycle. *RadioGraphics*. 2012;32(6):1575-97.
5. Griffin I, Cole T, Duncan K, Hollman A, Donaldson M. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatrica*. 1995;84(5):536-43.
6. Cohen HL, Shapiro MA, Mandel FS, Shapiro ML. Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;160(3):583-6.
7. Haber HP, Mayer EI. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatr Radiol*. 1994;24(1):11-3.
8. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology*. 1984;153(1):113-6.

9. Pérez S. Determinación ecográfica del tamaño ovárico en niñas de 8 a 12 años de edad. *Boletín Médico de Postgrado* 1998. Contract No.: 2.
10. Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P, Reggiani A. Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child*. 1985;60(2):120-5.
11. Razzaghy-Azar M, Ghasemi F, Hallaji F, Ghasemi A, Ghasemi M. Sonographic measurement of uterus and ovaries in premenarcheal healthy girls between 6 and 13 years old: correlation with age and pubertal status. *J Clin Ultrasound*. 2011;39(2):64-73.
12. Badouraki M, Christoforidis A, Economou I, Dimitriadis AS, Katzos G. Sonographic assessment of uterine and ovarian development in normal girls aged 1 to 12 years. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(9):539-44.
13. Khadilkar VV, Khadilkar AV, Kinare AS, Tapasvi HS, Deshpande SS, Maskati GB. Ovarian and uterine ultrasonography in healthy girls between birth to 18 years. *Indian Pediatr*. 2006;43(7):625-30.
14. Seth A, Aggarwal A, Sandesh K, Solanki RS, Aneja S, Kumar G. Pelvic ultrasonography in pubertal girls. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2002;69(10):869-72.
15. Eckert-Lind C, Busch AS, Petersen JH, et al. Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development Among Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2020:e195881.
16. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*. 1969;44(235):291-303.



17. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med.* 2002;21(11):1237-46; quiz 47-8.
18. Cicek D, Savas-Erdeve S, Cetinkaya S, Aycan Z. Clinical follow-up data and the rate of development of precocious and rapidly progressive puberty in patients with premature thelarche. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(3):305-12.
19. Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics.* 2009;123(1):84-8.
20. de Vries L, Horev G, Schwartz M, Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):891-8.
21. Stanhope R, Adams J, Jacobs HS, Brook CG. Ovarian ultrasound assessment in normal children, idiopathic precocious puberty, and during low dose pulsatile gonadotrophin releasing hormone treatment of hypogonadotropic hypogonadism. *Arch Dis Child.* 1985;60(2):116-9.
22. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Becker E, Jr., Spritzer PM. Ovarian and uterine sonography in healthy girls between 1 and 13 years old: correlation of findings with age and pubertal status. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(6):1531-6.
23. Gilligan LA, Trout AT, Schuster JG, et al. Normative values for ultrasound measurements of the female pelvic organs throughout childhood and adolescence. *Pediatric Radiology.* 2019;49(8):1042-50.
24. Jung J-W, Yoo C-H, Song K-H, Choe B-Y. Analysis of ovarian volume of Korean children and adolescents at magnetic resonance imaging. *Pediatric Radiology.* 2019;49(10):1320-6.

**Table 1.** Characteristics of the study subjects according to the Tanner stage of breast development. Data are expressed as means  $\pm$  standard deviations (SD) and medians (IQR).

		<b>Tanner 1 N = 100</b>	<b>Tanner 2 N = 63</b>	<b>Tanner 3 N = 44</b>	<b>Tanner 4 N = 13</b>
<b>Chronological age (years)</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	7.5 $\pm$ 1.4	9.3 $\pm$ 1.6	11.1 $\pm$ 1.0	11.7 $\pm$ 0.5
	<b>Median (IQR)</b>	7 (6-8)	10.0 (8.0-10.0)	11.0 (10.3-12.0)	12.0 (11.0-12.0)
<b>Bone age (years)</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	7.9 $\pm$ 1.4	9.6 $\pm$ 1.5	11.8 $\pm$ 1.2	13.8 $\pm$ 1.3
	<b>Median (IQR)</b>	7.8 (6.8-8.8)	10.0 (8.8-11)	11.5 (11.0-13.0)	14.0 (13.0-15.0)
<b>Weight (kg)</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	29.0 $\pm$ 7.3	37.5 $\pm$ 8.8	46.3 $\pm$ 9.9	57.6 $\pm$ 14.4
	<b>Median (IQR)</b>	27.4 (23.4-33.8)	36.5 (30.3-43.5)	43.8 (37.9-53.0)	55.0 (46.5-64.8)
<b>Height (cm)</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	127.7 $\pm$ 9.1	139.4 $\pm$ 9.3	150.4 $\pm$ 7.0	160.4 $\pm$ 7.1
	<b>Median (IQR)</b>	128.0 (121.2-134.7)	139.8 (134.0-145.2)	150 (144.8-155.9)	159.8 (156.8-164.7)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	17.5 $\pm$ 2.7	19.1 $\pm$ 3.1	20.4 $\pm$ 3.6	22.2 $\pm$ 4.4
	<b>Median (IQR)</b>	16.9 (15.7-19.0)	18.9 (16.4-21.2)	19.3 (18.0-22.8)	21.1 (19.3-25.6)

BMI, body mass index; IQR, interquartile range

Note: 7 girls were not classified according to Tanner stage

**Table 2.** Mean and median PUS measurements according to chronological age. Standard deviation (*SD*) for each mean value and minimum/maximum for each median are shown in parentheses.

Chronological age		6	7	8	9	10	11	12
N		25	30	23	28	30	31	24
Uterine length (cm)	Mean $\pm$ SD	3.282 (0.363)	3.527 (0.373)	3.614 (0.453)	3.849 (0.510)	4.113 (0.687)	5.336 (1.321)	6.288 (1.050)
	Median (min, max)	3.320 (2.265, 3.880)	3.540 (2.940, 4.212)	3.590 (2.600, 4.630)	3.885 (3.070, 4.950)	3.975 (2.700, 5.936)	5.226 (3.310, 8.178)	6.460 (4.600, 8.200)
Anteroposterior diameter of the fundus (cm)	Mean $\pm$ SD	0.594 (0.159)	0.625 (0.145)	0.539 (0.123)	0.766 (0.328)	0.918 (0.462)	1.716 (0.895)	2.250 (0.624)
	Median (min, max)	0.600 (0.300, 0.900)	0.600 (0.300, 0.900)	0.500 (0.300, 0.800)	0.700 (0.200, 1.600)	0.700 (0.100, 2.100)	1.440 (0.600, 3.600)	2.200 (1.100, 3.400)
Anteroposterior diameter of the cervix (cm)	Mean $\pm$ SD	0.558 (0.140)	0.569 (0.119)	0.509 (0.104)	0.655 (0.246)	0.740 (0.187)	1.146 (0.360)	1.391 (0.309)
	Median (min, max)	0.510 (0.300, 0.800)	0.600 (0.300, 0.800)	0.500 (0.300, 0.700)	0.600 (0.200, 1.300)	0.700 (0.500, 1.300)	1.200 (0.500, 1.900)	1.300 (0.900, 2.000)
Mean ovarian transverse diameter (cm)	Mean $\pm$ SD	1.086 (0.182)	1.224 (0.203)	1.168 (0.248)	1.289 (0.207)	1.418 (0.288)	1.596 (0.237)	1.714 (0.311)
	Median (min, max)	1.063 (0.841, 0.845)	1.175 (0.845, 1.691)	1.130 (0.882, 1.760)	1.277 (0.870, 1.646)	1.352 (0.985, 2.335)	1.585 (1.170, 2.337)	1.641 (1.312, 2.510)
Mean ovarian antero-posterior diameter (cm)	Mean $\pm$ SD	0.925 (0.165)	0.979 (0.177)	0.951 (0.142)	1.077 (0.170)	1.190 (0.302)	1.434 (0.242)	1.555 (0.393)
	Median (min, max)	0.920 (0.582, 1.278)	0.970 (0.691, 1.366)	0.920 (0.704, 1.310)	1.075 (0.790, 4.564)	1.099 (0.872, 2.484)	1.434 (0.923, 1.903)	1.512 (0.976, 2.535)
Mean ovarian longitudinal diameter (cm)	Mean $\pm$ SD	2.129 (0.307)	2.361 (0.364)	2.421 (0.417)	2.700 (0.433)	2.742 (0.408)	3.162 (0.448)	3.359 (0.442)
	Median (min, max)	2.119 (1.661, 2.940)	2.345 (1.734, 3.600)	2.370 (1.660, 3.135)	2.653 (2.026, 4.141)	2.620 (2.031, 4.008)	3.098 (2.499, 3.991)	3.349 (2.647, 4.050)
Mean ovarian volume (cm <sup>3</sup> )	Mean $\pm$ SD	1.149 (0.410)	1.516 (0.550)	1.442 (0.573)	1.985 (0.670)	2.601 (2.007)	3.895 (1.396)	4.836 (2.116)
	Median (min, max)	1.132 (0.474, 1.970)	1.345 (0.525, 2.759)	1.333 (0.689, 2.888)	1.907 (1.102, 3.563)	2.154 (1.146, 12.144)	3.506 (1.485, 8.229)	4.799 (2.279, 10.544)

**Table 3.** Mean and median PUS measurements according to Tanner stage of breast development. Standard deviation (*SD*) for each mean value and minimum/maximum for each median are shown in parentheses.

Breast development		Tanner 1 N = 85	Tanner 2 N = 55	Tanner 3 N = 39	Tanner 4 N = 12
Uterine length (cm)	Mean $\pm$ SD	3.453 (0.410)	4.065 (0.646)	5.594 (1.037)	6.934 (0.931)
	Median (min, max)	3.500 (2.265, 4.590)	3.930 (3.200, 6.200)	5.380 (4.070, 7.600)	6.982 (4.891, 8.200)
Anteroposterior diameter of the fundus (cm)	Mean $\pm$ SD	0.604 (0.172)	0.831 (0.367)	1.866 (0.746)	2.683 (0.522)
	Median (min, max)	0.600 (0.300, 1.200)	0.700 (0.200, 2.000)	1.600 (0.700, 3.600)	2.800 (1.800, 3.600)
Anteroposterior diameter of the cervix (cm)	Mean $\pm$ SD	0.568 (0.142)	0.690 (0.245)	1.214 (0.342)	1.500 (0.214)
	Median (min, max)	0.600 (0.300, 1.000)	0.600 (0.200, 1.300)	1.200 (0.600, 2.000)	1.500 (1.200, 1.900)
Mean ovarian transverse diameter (cm)	Mean $\pm$ SD	1.187 (0.220)	1.356 (0.270)	1.621 (0.275)	1.781 (0.267)
	Median (min, max)	1.174 (0.841, 1.930)	1.372 (0.865, 2.335)	1.585 (1.235, 2.510)	1.758 (1.402, 2.337)
Mean ovarian antero-posterior diameter (cm)	Mean $\pm$ SD	0.980 (0.169)	1.149 (0.282)	1.422 (0.297)	1.677 (0.361)
	Median (min, max)	0.974 (0.582, 1.366)	1.104 (0.704, 2.484)	1.351 (0.976, 2.105)	1.629 (1.021, 2.535)
Mean ovarian longitudinal diameter (cm)	Mean $\pm$ SD	2.396 (0.387)	2.646 (0.480)	3.195 (0.465)	3.530 (0.353)
	Median (min, max)	2.366 (1.720, 3.600)	2.640 (1.660, 4.008)	3.228 (2.499, 4.141)	3.582 (2.864, 3.955)
Mean ovarian volume (cm <sup>3</sup> )	Mean $\pm$ SD	1.472 (0.518)	2.350 (1.652)	3.989 (1.714)	5.550 (1.681)
	Median (min, max)	1.364 (0.474, 2.888)	2.177 (0.634, 12.144)	3.474 (1.714, 10.544)	5.258 (2.482, 8.515)

**Table 4.** Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for some measurements as predictors of Tanner stage 2 of breast development. Each value is shown as percentage with its 95% confidence interval in parentheses.

	Bone age	Ovarian volume	Uterine length
Sensitivity (%)	80.83 (73.79 - 87.87)	79.21 (71.30 - 87.12)	81.13 (73.68 - 88.58)
Specificity (%)	82.00 (74.47 - 89.53)	76.83 (67.70 - 85.96)	82.35 (74.25 - 90.45)
PPV (%)	84.35 (77.71 - 90.99)	80.81 (73.05 - 88.57)	85.15 (78.21 - 92.09)
NPV (%)	78.10 (70.19 - 86.01)	75.00 (65.74 - 84.26)	77.78 (69.19 - 86.37)

**Figure 1.** Selected images from a PUS examination in a 7-year-old girl that show measurements of: a) longitudinal and anteroposterior dimensions of the uterus, b) transverse dimension of the uterus, c) longitudinal and anteroposterior dimensions of the right ovary, and d) transverse dimension of the right ovary. Images e) and f) show a sagittal and an axial view, respectively, of a postmenarcheal uterus from a different examination in another girl.

**Figure 2.** Distribution of the variable fundal-cervical ratio (FCR) according to chronological age in all study subjects.

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;20011 Figure 1 20200720\\_LH.jpg](#)

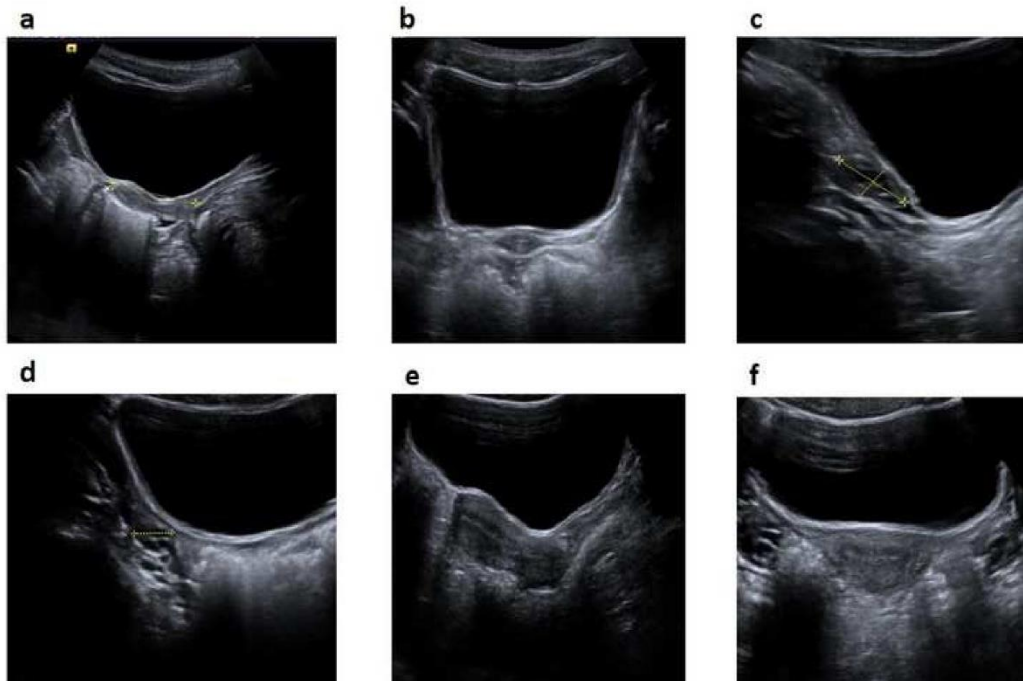


Figure 2

[Click here to access/download;Figure;20011 Figure 2 20200720\\_LH.tif](#)

