Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2019 septiembre;87(9):583-589.

Himen como punto de corte para el prolapso genital sintomático

Hymen as a cut-off point for symptomatic genital prolapse.

Esther Silvia Rodríguez-Colorado,[1] Carlos Ramírez-Isarraraz,[2] Verónica Granados-Martínez,[2] Viridiana Gorbea-Chávez,[3] José Jonatán Olvera-Delgado[4]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar el valor discriminatorio de los puntos de corte anatómicos para prolapso sintomático, en mujeres con prolapso de órganos pélvicos.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectivo, efectuado en la Clínica de Urología ginecológica del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, entre enero de 2013 y diciembre 2017. Criterios de inclusión: pacientes intervenidas por prolapso de órganos pélvicos, con cuantificación del prolapso de órganos pélvicos simplificado (S-POP) e interrogatorio de los síntomas del piso pélvico según la Sociedad Internacional de Continencia (ICS). Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y área bajo la curva para puntos de corte del compartimento anterior (Ba), posterior (Bp) y apical (C).

RESULTADOS: Se incluyeron 174 pacientes. El síntoma de sensación de cuerpo extraño en la vagina aumentó simultáneamente conforme al grado de prolapso. Las áreas bajo la curva (AUC) para el punto Ba fueron: 0.73 (IC95% 0.65-0.81), Bp 0.63 (IC95%: 0.53-0.72) y C 0.78 (IC95%: 0.71-0.85). Al utilizar el himen como punto de corte se observó que el punto Ba tuvo sensibilidad de 0.76 y especificidad de 0.54, Bp con sensibilidad de 0.54 y especificidad 0.86 y para C el punto de corte -5 cm con respecto al himen tuvo sensibilidad de 0.66 y especificidad de 0.75.

CONCLUSIÓN: Existe un adecuado valor discriminatorio entre el himen como punto de corte para el prolapso de órganos pélvicos sintomático y sensación de cuerpo extraño en la vagina, según los criterios del sistema de cuantificación simplificado (S-POP).

PALABRAS CLAVE: Prolapso de órganos pélvicos; piso pélvico; sensación de cuerpo extraño; himen; vagina.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the discriminatory value of anatomical cut-off points for symptomatic prolapse in women with pelvic organ prolapse.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective cohort study, conducted at the Gynecological Urology Clinic of the National Institute of Perinatology, between January 2013 and December 2017. Inclusion criteria: patients operated for pelvic organ prolapse, with simplified quantification system of pelvic organ prolapse (S-POP) and interrogation of pelvic floor symptoms according to the International Continence Society (ICS). Sensitivity, specificity, positive predictive value and area under the curve for cut-off points of the anterior (Ba), posterior (Bp) and apical (C) compartments were calculated.

RESULTS: 174 patients were included. The symptom of a foreign body sensation in the vagina increased simultaneously with the degree of prolapse. The areas under the curve (AUC) for point Ba was 0.73 (95% CI 0.65-0.81), Bp 0.63 (95% CI 0.53-0.72) and C 0.78 (95% CI 0.71-0.85). When using the hymen as a cut-off point it was observed that Ba showed a sensitivity of 0.76 and specificity of 0.54, Bp with sensitivity of 0.54 and specificity 0.86 and for C the cut-off point of -5 cm with respect to the hymen had sensitivity of 0.66 and specificity of 0.75.

CONCLUSION: There is adequate discriminatory value between the hymen as a cut-off point for symptomatic pelvic organ prolapse and foreign body sensation in the vagina, according to the criteria of the simplified quantification system (S-POP).

KEYWORDS: Pelvic organ prolapse; Pelvic floor symptoms; Foreign body sensation; Hymen; Vagina.

[1] Coordinadora de la clínica de Urología ginecológica.
[2] Adscrito a la Clínica de Urología ginecológica.
[3] Directora de Educación en Ciencias de la Salud.
[4] Residente de segundo año de Urología ginecológica.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: abril 2019

Aceptado: mayo 2019

Correspondencia
José Jonatán Olvera Delgado
jonas_o7@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Rodríguez-Colorado ES, Ramírez-Isarraraz C, Granados-Martínez V, Gorbea-Chávez V, Olvera-Delgado JJ. Himen como punto de corte para el prolapso genital sintomático. Ginecol Obstet Mex. 2019 septiembre;87(9):583-589. https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3163

ANTECEDENTES

El prolapso de órganos pélvicos es el descenso de la pared vaginal anterior o posterior, o del útero, incluso de la cúpula vaginal después de la histerectomía.[1] La prevalencia estimada es de 2.9%. El 8% de la población y de acuerdo con las estimaciones recientes, 12.6% de las mujeres tiene riesgo de intervención quirúrgica para corregir el prolapso de órganos pélvicos.[2]

Las pacientes con prolapso de órganos pélvicos pueden manifestar diversos síntomas de la vía urinaria inferior; se ha informado incontinencia urinaria de esfuerzo, urgencia, frecuencia e incontinencia urinaria de urgencia en 40, 34, 29 y 30% de los casos, respectivamente.[3]

La medición del prolapso se lleva a cabo mediante la cuantificación del prolapso de órganos pélvicos (POP-Q).[1] Diversos estudios han evaluado las mediciones de la pared vaginal anterior (punto Ba), pared vaginal posterior (punto Bp) y compartimento apical (punto C) para encontrar los puntos de corte anatómicos en los que el prolapso de órganos pélvicos se vuelve sintomático, y varían de -0.5 a +1 cm para el punto Ba y Bp, y -5 cm o fuera del himen para el prolapso del compartimento apical.[4]

El objetivo de este estudio fue evaluar el valor discriminatorio de los puntos de corte anatómicos para el prolapso sintomático, en mujeres con prolapso de órganos pélvicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrospectivo, efectuado en pacientes a quienes se operó por prolapso de órganos pélvicos, que acudieron a la Clínica de Urología Ginecológica del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, entre enero de 2013 y diciembre de 2017.

Previo a la cirugía se realizó el interrogatorio de síntomas de prolapso de órganos pélvicos, sexuales, anorrectales y urinarios, según los criterios de la *International Continence Society* (ICS).[1] Se conformó la historia clínica para conocer los antecedentes obstétricos y cirugías previas.

La exploración física se llevó a cabo con la paciente en posición de litotomía y la cuantificación del prolapso de órganos pélvicos de acuerdo con el cuestionario simplificado (S-POP), que evalúa, para la pared anterior, el punto Ba, para la pared posterior el punto Bp, para el ápex se considera el cérvix (C) o la cúpula (Cx), y si la paciente tiene útero se mide el fondo de saco de Douglas (D).[5,6] También se evaluaron los puntos en la pared vaginal anterior (Ba), la pared vaginal posterior (Bp) y el cérvix (Cx) o cúpula vaginal (C [estos últimos después de la histerectomía]) medidos en centímetros durante la maniobra de Valsalva máxima, tomando al himen como un punto de referencia (cero). Con base en estos parámetros, la estadificación del S-POP se calculó para cada compartimento, desde el estadio 0 (sin prolapso) al 4 (prolapso total).[1] La medición se llevó a cabo por residentes de primero y segundo año de Uroginecología, supervisados por un uroginecólogo.

Análisis estadístico

Se dividió a las pacientes en cuatro grupos, de acuerdo con el estadio del sistema de cuantificación de órganos pélvicos ([S-POP] estadio 1, 2, 3, 4 según el punto de mayor prolapso). La proporción de mujeres que manifestó cada síntoma del piso pélvico se comparó con el resto de los grupos utilizando la prueba de χ^2.

Las curvas operador-receptor (ROC) se construyeron para cada síntoma reportado, solo si éste aumentaba simultáneamente con la etapa de cuantificación del cuestionario simplificado (S-POP), utilizando los puntos de corte de la pared

https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3163

anterior (Ba), pared posterior (Bp) y compartimento apical (C) establecidos para discriminar entre mujeres con y sin síntomas.

El área bajo la curva (AUC) ROC se calculó para medir la capacidad de discriminación de las mediciones Ba, Bp o C, con la intención de distinguir entre pacientes que manifestaron o no síntomas. Para la interpretación del AUC se utilizó la regla general que indica: AUC ≥ 0.9 alta precisión, AUC de 0.7-0.9 precisión moderada y AUC de 0.5-0.7 baja precisión. El AUC de 0.5 significa que la precisión de la prueba es igual a la probabilidad de 50:50.[7]

Para los compartimentos anterior (Ba) y posterior (Bp) se calculó la sensibilidad y especificidad del himen como punto de corte. La sensibilidad se calculó como la cantidad pacientes con Ba ≥ 0 y manifestación de síntomas (verdaderos positivos) dividida entre la cantidad de pacientes con Ba ≥ 0 y síntomas (verdaderos positivos) más el número de casos con Ba < 0 sin síntomas (falsos negativos), de igual manera para el punto Bp. La especificidad se calculó como la cantidad de pacientes con Ba < 0 sin síntomas (verdaderos negativos) dividida entre la cantidad de mujeres con Ba <0 sin síntomas (verdaderos negativos) más el número de casos con Ba ≥ 0 sin síntomas (falsos positivos), de igual manera para el punto Bp. Para el compartimento apical (C) se utilizó el punto de corte de -5 cm con respecto al himen (C ≥ -5), con la intención de calcular la sensibilidad y especificidad.[4]

El análisis de los datos se llevó a cabo con el programa IBM SPSS para Windows, versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

Se incluyeron 174 pacientes. Las características demográficas, antecedentes obstétricos, cirugías ginecológicas y uroginecológicas previas, y grado de prolapso se enlistan en los **Cuadros 1 y 2**.

La sensación de cuerpo extraño en la vagina fue el síntoma con mayor aumento según el grado de prolapso, con significación estadística de 20, 58.4, 89.3 y 91.3% para el prolapso grado 1, 2, 3, y 4, respectivamente (p <0.001). El prolapso que sobrepasó el himen se registró en 103 (59.1%) pacientes y de éstas, 79.6% (82/103) tuvieron sensación de cuerpo extraño en la vagina. El chorro intermitente, el goteo terminal y la digitación aumentó de acuerdo con el grado de prolapso; sin embargo, no se encontró significación estadística. La dispareunia superficial y la incontinencia asociada con el coito disminuyeron conforme avanzó el grado de prolapso de órganos pélvicos. No se encontró diferencia significativa en el resto de los síntomas. **Cuadros 3-6**

Cuadro 1. Características de la población de estudio

Edad (media ± DE)	**54.16 ± 10.5**
IMC (media ± DE)	26.2 ± 6.7
Comorbilidad, n (%)	78 (44.8)
Diabetes	17 (9.8)
HASC	28 (16.1)
Cardiopatía	1 (0.57)
Hipotiroidismo	7 (4.0)
Diabetes + HASC	13 (7.5)
Otra	12 (609)
Partos n (%)	
0	9 (5.2)
1	15 (8.7)
2	45 (25.9)
≥ 3	104 (60.1)
Grado de POP-Q n (%)	
1	5 (2.9)
2	101 (58.0)
3	56 (32.2)
4	12 (6.9)

IMC: índice de masa corporal; HASC: hipertensión arterial sistémica crónica.

Cuadro 2. Cirugías ginecológicas y anti-incontinencia previas

Histerectomía	n (%)
Abdominal	27 (71.05)
Vaginal	8 (21.05)
Laparoscópica	3 (7.89)
Colpoplastia anterior y posterior	18
Cirugía anti-incontinencia	11 (6.4)
TOT	3 (27.2)
TVT	6 (54.5)
BURCH	2 (18.1)

TOT: cinta transobturadora; TVT: cinta retropúbica.

Las curvas operador-receptor (ROC) elaboradas para conocer la pared vaginal anterior (Ba), pared vaginal posterior (Bp) y el ápice vaginal (C) como puntos para discriminar entre pacientes con y sin síntoma de cuerpo extraño en la vagina se muestran en la **Figura 1**. El área bajo la curva (AUC) ROC para el punto Ba fue de 0.73 (IC95%: 0.65-0.81), Bp de 0.63 (IC95%: 0.53-0.72) y C de 0.78 (IC95%: 0.71-0.85).

Cuando se utilizó el himen como punto de corte para conocer el síntoma de sensación de cuerpo extraño en la vagina, se observó que Ba mostró una sensibilidad de 0.76 y especificidad de 0.54; Bp se asoció con sensibilidad de 0.54 y especificidad 0.86. Y para el punto C (corte de -5 cm por arriba del himen) se encontró una sensibilidad de 0.66 y especificidad de 0.75. **Cuadro 7**

En cuanto a los valores predictivos positivos, la estimación del punto Ba fue de 0.78, Bp de 0.78 y C de 0.86

DISCUSIÓN

Los estudios de Swif,[8] Manonai,[9] Gutman,[10] Barber,[11] y Miedel[12] coinciden con el nuestro, al encontrar la sensación de cuerpo extraño en la vagina como síntoma principal de prolapso de órganos pélvicos, con buena capacidad discriminativa según las curvas (AUC) ROC para el punto Ba de 0.73 (IC95%: 0.65-0.81), Bp de 0.63 (IC95%: 0.53-0.72) y C de 0.78 (IC95%:

Cuadro 3. Síntomas urinarios de acuerdo con el grado de S-POP

Variables	Grado 1 n = 5	Grado 2 n = 101	Grado 3 n = 56	Grado 4 n = 12	p
Síntomas urinarios					
Chorro intermitente	-	6 (5.9)	7(12.5)	2 (16.6)	0.316
Vaciamiento incompleto	2 (40)	18 (17.1)	16 (28.6)	3 (24.9)	0.314
Chorro en aerosol	-	2 (2)	0/56	1 (8.3)	0.245
Doble micción	-	10 (9.9)	4 (7.1)	1 (8.3)	0.841
Goteo terminal	-	10 (9.9)	7 (12.5)	3 (24.9)	0.374
Disuria	-	1 (1)	-	-	0.869
Hematuria	-	1 (1)	-	0/12	0.869
Urgencia	2 (40)	47 (46.5)	25 (44.6)	6(49.8)	0.983
IUU	1 (20)	45 (44.6)	23 (41.1)	4 (33.2)	0.653
IUE	4 (80)	41 (40.6)	12 (21.4)	8 (66.4)	
IUM	1 (20)	46 (45.5)	21 (37.5)	3 (24.9)	
Maniobras facilitadoras	-	9 (8.9)	10 (17.9)	3 (24.9)	0.587
Retardo para iniciar la micción	-	2 (2)	6 (10.7)	2 (16.6)	0.104

IUU: incontinencia urinaria de urgencia; IUE: incontinencia urinaria de esfuerzo; IUM: incontinencia urinaria mixta.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3163

Cuadro 4. Síntomas de prolapso según el grado de S- POP

Síntomas de prolapso	Grado 1 n = 5	Grado 2 n = 101	Grado 3 n 56	Grado 4 n = 12	p
Sensación de cuerpo extraño	1 (20)	59 (58.4)	50 (89.3)	11 (91.3)	< 0.001
Descarga vaginal	0/5	2 (2)	-	-	0.696
Sangrado vaginal	-	3 (3)	-	1 (8.3)	0.316
Dolor lumbar	-	1 (1)	2 (3.6)	-	0.616
Infección vaginal	-	1 (1)	-	-	0.869

Valores expresados en n (%).

Cuadro 5. Síntomas anorrectales de acuerdo con el grado de S- POP

Síntomas anorrectales	Grado 1 n = 5	Grado 2 n = 101	Grado 3 n = 56	Grado 4 n = 12	p
Incontinencia de flatos	1 (20)	21 (20.8)	15 (28.6)	4 (33.2)	0.679
Incontinencia de heces sólidas	0/5	6 (5.9)	8 (14.2)	3 (24.9)	0.080
Incontinencia de heces líquidas	1/5	-	5 (8.9)	3 (24.9)	0.83
Incontinencia a heces sólidas y líquidas	-	-	5 (8.9)	0/12	0.176
Incontinencia fecal pasiva	-	6 (5.9)	4 (7.1)	-	0.920
Dificultad para evacuar	-	7 (6.9)	3 (5.4)	2 (16.6)	0.509
Estreñimiento	1 (20)	9 (8.9)	2 (3.6)	2 (16.6)	0.296
Sensación de vaciamiento rectal incompleto	-	3 (3)	-	2 (16.6)	0.019
Digitación	-	2 (2)	-	2 (16.6)	0.006
Urgencia fecal	-	7 (6.9)	2 (3.6)	1 (8.3)	0.763
Laxantes	1 (20)	4 (4)	-	1 (8.3)	0.073

Valores expresados en n (%).

Cuadro 6. Síntomas sexuales según el grado de S-POP

Síntomas sexuales	Grado 1 n = 5	Grado 2 n = 101	Grado 3 n = 56	Grado 4 n = 12	p
Resequedad vaginal	2 (40)	38 (37.6)	20 (35.7)	8 (66.4)	0.221
Deseo sexual ausente o disminuido	1 (20)	48 (47.5)	29 (51.8)	4 (33.2)	0.391
Dispareunia superficial	1 (20)	17 (16.8)	9 (16.1)	-	0.202
Dispareunia profunda	1 (20)	5 (5)	3 (5.4)	2 (16.6)	0.407
Dispareunia superficial y profunda	-	5 (5)	3 (5.4)	-	0.099
Incontinencia coital	1 (20)	18 (17.8)	7 (12.5)	-	0.619
Incontinencia con el orgasmo	1 (20)	2 (2)	2 (3.6)	-	0.297
Incontinencia con ambos	-	4 (4)	-	-	0.073

Valores expresados en n (%).

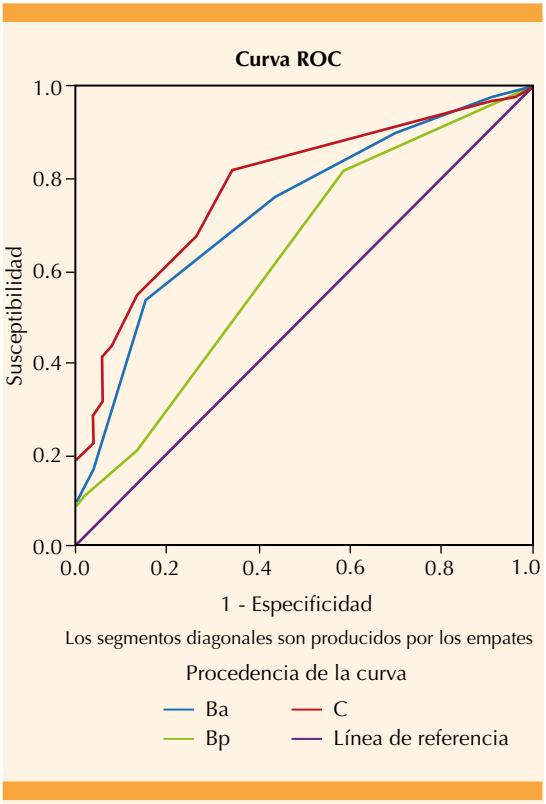


Figura 1. Curvas operador receptor que utilizan los puntos anatómicos para discriminar entre mujeres con y sin síntoma de sensación de cuerpo extraño en la vagina. Se muestran las curvas para los compartimentos: anterior (Ba), posterior (Bp) y apical (C).

0.71-0.85), similar a los datos de otros centros especializados en Uroginecología, en los que encontraron áreas bajo la curva de 0.72 a 0.76 para el punto Ba, 0.62 a 0.63 para Bp y 0.70 a 0.72 para el punto C.[4,9]

Al comparar esos datos con los nuestros, encontramos que los puntos Ba y C mostraron buena capacidad discriminatoria entre la ausencia o coexistencia de sensación de cuerpo extraño en la vagina.

Entender la relación entre prolapso de órganos pélvicos y síntomas del piso pélvico es fundamental para la adecuada práctica clínica. Es

Cuadro 7. Características de los puntos de corte para sensación de cuerpo extraño en la vagina

	Síntoma de sensación de cuerpo extraño en la vagina			
		Sí	No	Total
Ba ≥0	Sí	92	24	116
	No	28	30	58
	Total	120	53	174
Bp ≥0	Sí	25	7	32
	No	95	46	141
	Total	120	54	174
C ≥0 -5	Sí	80	13	93
	No	40	41	81
	Total	120	54	174

Característica de la sensibilidad y especificidad para los puntos de corte: Ba sensibilidad de 76% y especificidad de 54%; Bp sensibilidad de 54% y especificidad de 86%; C sensibilidad de 66% y especificidad de 75%.

importante conocer los puntos de corte anatómicos correctos para la adecuada toma de decisiones y ofrecer el tratamiento específico. En este estudio se observó que, aunque otros síntomas aumentaron simultáneamente conforme avanzaba el grado de prolapso, no se encontró significación estadística, quizá porque la mayor parte no se relacionan, exclusivamente, con prolapso, sino con otros factores.

Nuestro estudio demostró especificidad razonable después de utilizar el himen como punto de corte para la pared vaginal anterior (Ba) y posterior (Bp), y al considerar -5 cm con respecto al himen para el ápice vaginal (C); sin embargo, la sensibilidad fue baja comparada con otros estudios.[4,8,10] Esto significa que hubo mayor cantidad de falsos negativos en nuestra investigación. De acuerdo con diversos ensayos, en las evaluaciones pueden producirse falsos negativos por tres razones: *1)* cuando existe un prolapso de mayor grado en otro compartimento, *2)* debido a mediciones incorrectas (las mediciones de cuantificación del prolapso de órganos

https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3163

pélvicos pueden ser inexactas por condiciones no favorables, es decir, cuando la vejiga se encuentra llena o se realiza de forma inadecuada la maniobra de Valsalva) y *3)* variación de la precisión de la prueba diagnóstica, sobre todo cuando se evalúa en diferentes poblaciones.[13,14] La variación en la capacidad de una prueba se conoce como "efecto o sesgo del espectro".[13,15]

Las fortalezas de este estudio incluyen la manera estandarizada de cuantificar el prolapso de órganos pélvicos y la utilización del cuestionario de la *International Continence Society* (ICS). La principal limitación fue el tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES

Existe adecuado valor discriminatorio entre el himen como punto de corte para prolapso de órganos pélvicos sintomático y la sensación de cuerpo extraño en la vagina, según los criterios del sistema de cuantificación simplificado de prolapso de órganos pélvicos (S-POP).

REFERENCIAS

1. Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Organ Prolapse (POP): International Urogynecological Association (IUGA). Neurourol Urodyn 2016;35(2):137-68. DOI 10.1007/s00192-015-2932-1
2. Geynisman-Tan J, et al. Surgical updates in the treatment of pelvic organ prolapse. Rambam Maimonides Med J 2017;8(2):e0017. DOI:10.5041/RMMJ.10294
3. Cetinkaya SE, et al. Correlation of pelvic organ prolapse staging with lower urinary tract symptoms, sexual dysfunction, and quality of life. Int Urogynecol J 2013;24(10):1645-50. DOI 10.1007/s00192-013-2072-4
4. Dietz HP, et al. What is clinically relevant prolapse? An attempt at defining cutoffs for the clinical assessment of pelvic organ descent. Int Urogynecol J 2014;25(4):451-5. DOI 10.1007/s00192-013-2307-4
5. Manonai J, et al. The inter-system association between the simplified pelvic organ prolapse quantification system (S-POP) and the standard pelvic organ prolapse quantification system (POPQ) in describing pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J 2011;22(3):347-52. DOI 10.1007/s00192-010-1286-y
6. Swift S, et al. Validation of a simplified technique for using the POPQ pelvic organ prolapse classification system. Int Urogynecol J 2006;17(6):615-20. DOI 10.1007/s00192-006-0076-z
7. Eusebi P. Diagnostic accuracy measures. Cerebrovasc Dis 2013;36(4):267-72. DOI: 10.1159/000353863
8. Swift S, et al. Pelvic Organ Support Study (POSST): The distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. Am J Obstet Gynecol. marzo de 2005;192(3):795-806. DOI:10.1016/j.ajog.2004.10.602
9. Manonai J, et al. Relationship between pelvic floor symptoms and POP-Q measurements: Relationship Between Pelvic Floor Symptoms and POP-Q. Neurourol Urodyn 2016;35(6):724-7. DOI 10.1002/nau.22786
10. Gutman RE, et al. Is there a pelvic organ prolapse threshold that predicts pelvic floor symptoms? Am J Obstet Gynecol 2008;199(6):683.e1-683.e7. DOI:10.1016/j.ajog.2008.07.028
11. Barber MD, et al. Can we screen for pelvic organ prolapse without a physical examination in epidemiologic studies? Am J Obstet Gynecol 2006;195(4):942-8. DOI:10.1016/j.ajog.2006.02.050
12. Miedel A, et al. Symptoms and pelvic support defects in specific compartments: Obstet Gynecol 2008;112(4):851-8. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318187c550
13. Willis BH. Spectrum bias--why clinicians need to be cautious when applying diagnostic test studies. Fam Pract 2008;25(5):390-6. DOI:10.1093/fampra/cmn051
14. Leeflang MMG, et al. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. J Clin Epidemiol 2009;62(1):5-12. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2008.04.007
15. Mulherin SA, et al. Spectrum Bias or Spectrum Effect? Subgroup variation in diagnostic test evaluation. Ann Intern Med 2002;137(7):598. DOI: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00011