

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 21 de noviembre de 2020

Aceptado: 16 de marzo de 2021

Publicado: 8 de junio de 2021

**DIFERENCIA MÍNIMA CLÍNICA IMPORTANTE EN CALIDAD DE VIDA
RELACIONADA CON LA SALUD****Ángel Rollón-Mayordomo (1), Virginia Rollón-Ugalde (2), Ana M. López-Jiménez (3) y Pedro Infante-Cossio (4)**

(1) Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

(2) Práctica privada en Odontología. Máster de Periodoncia. Sevilla. España.

(3) Departamento de Psicología Experimental. Facultad de Psicología. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.

(4) Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Una de las limitaciones para el uso de los Cuestionarios de Calidad de Vida Relacionada con la Salud y de los resultados reportados por pacientes es la dificultad de interpretar los valores obtenidos. La diferencia mínima clínica importante es una medida que ayuda a comprender los resultados de estos cuestionarios y valorar la relevancia clínica del efecto conseguido por la intervención realizada.

En este trabajo revisamos el concepto de diferencia mínima clínica importante, describimos los métodos utilizados para su obtención y exponemos sus dificultades, limitaciones y aplicabilidad.

Dentro de los resultados reportados por pacientes y, particularmente, en los de calidad de vida, la diferencia mínima clínica importante es una herramienta que ayuda a los clínicos a utilizar correctamente las escalas de medida e interpretar el efecto de las intervenciones. Con este artículo esperamos facilitar la implantación y uso de la diferencia mínima clínica importante y los Cuestionarios de Calidad de Vida Relacionada con la Salud en la práctica habitual con nuestros pacientes.

Palabras clave: Diferencia mínima clínica importante, Diferencia mínima importante, Significación clínica, Cambio relevante, Resultados reportados por pacientes, Calidad de vida relacionada con la salud.

ABSTRACT**Minimal important clinical difference
in health-related quality of life**

One of the limitations for the use of Health-related Quality of Life Questionnaires and the results reported by patients is the difficulty of interpreting the values obtained. The minimal important clinical difference is a measure that helps to understand the results of these questionnaires and assess the clinical relevance of the effect achieved by the intervention performed.

In this paper, we review the concept of minimal important clinical difference, describe the methods used to obtain it, and expose its difficulties, limitations, and applicability.

Within the results reported by patients, and particularly in quality of life, the minimal important clinical difference is a tool that helps clinicians to correctly use the measurement scales and interpret the effect of the interventions. With this article, we hope to facilitate the implementation and use of the minimal important clinical difference and the Health-related Quality of Life Questionnaires in routine practice with our patients.

Key words: Minimal important clinical difference, Minimal important difference, Clinical significance, Relevant change, Patient-reported outcomes, Health-related quality of life.

Correspondencia:

Ángel Rollón-Mayordomo
Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial
Hospital Virgen Macarena
Avenida Dr. Fedriani
41009 Sevilla, España
angelrollon@msn.com

Cita sugerida: Rollón-Mayordomo Á, Rollón-Ugalde V, López-Jiménez AM, Infante-Cossio P. Diferencia mínima clínica importante en calidad de vida relacionada con la salud. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 8 de junio e202106074.

INTRODUCCIÓN

Una de las barreras para la implantación y uso de los Cuestionarios de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CCVRS) en la clínica es la dificultad para interpretar los cambios, conocer su relevancia clínica y saber si dichos cambios son aplicables y útiles a la atención diaria⁽¹⁾. La limitación fundamental para su utilización en el contexto clínico reside en la dificultad de determinar qué cambios en los valores de la escala de Calidad de Vida (CV) tras las intervenciones identifican una diferencia de efecto trivial, pequeño, moderado o grande⁽²⁾. Por ejemplo, un cambio de 0,5 cm en una escala analógica visual de una medida de bienestar, ¿constituye un cambio clínico importante o es una diferencia trivial⁽³⁾?

La determinación de los umbrales en los Resultados Reportados por Pacientes (RRP), dentro de los que se incluyen los resultados en CVRS, no es fácil. Los RRP representan la perspectiva y expectativa del paciente en cuanto a los beneficios del tratamiento, más allá de los marcadores fisiológicos o clínicos propios de la enfermedad que habitualmente manejan los profesionales⁽⁴⁾. La FDA (*Food Drug Administration*) y el Instituto Nacional del Cáncer estadounidenses abogan por la necesidad y obligación de incluir los resultados de CVRS en los ensayos clínicos⁽⁵⁾.

El instrumento básico para medir la CV de un paciente es, habitualmente, un cuestionario conformado por enunciados con un formato de repuesta nominal u ordinal en una escala tipo Likert. Normalmente se obtiene un valor numérico total que permite cuantificar, ordenar y comparar la CV percibida en función del tratamiento. Este valor global, correspondiente a la totalidad del cuestionario, también puede expresarse en diferentes valores correspondientes a subescalas, dimensiones, dominios o

secciones de la CV. Dichos resultados y su interpretación dependen de la escala del cuestionario, la enfermedad estudiada, de los pacientes y del profesional que lo valore.

La escala del cuestionario contempla las siguientes características: valor máximo, valor mínimo, efecto suelo y número de ítems. La puntuación total obtenida identificará a cada paciente, aunque podemos encontrar pacientes con la misma puntuación que hayan contestado de forma diferente a las preguntas del cuestionario, lo que hace imposible asignar una puntuación determinada a un perfil específico⁽⁶⁾.

La descripción y comparación de los resultados obtenidos en los cuestionarios de CV en función de variables sociodemográficas y/o clínicas nos permiten resumir los resultados en términos de centralización y dispersión, así como evaluar la significación estadística de si los resultados se debían o no al azar, sin tener en cuenta si estas diferencias tienen importancia, relevancia o significado clínico. Todos estos factores influyen en la dificultad para interpretar los cambios producidos y hacen que la media y la desviación estándar (DE), junto con un test para valorar la significación estadística de los cambios observados en CV, no sean suficientes para describir a un grupo de pacientes y valorar el significado clínico del cambio detectado⁽⁷⁾.

En una reciente revisión de ensayos clínicos de alta calidad sobre oncología y CV se reporta que solo en el 38% de los artículos se realiza la interpretación de resultados en términos de significación clínica⁽⁸⁾. Por ello, se han propuesto otras formas de presentar los resultados, tales como la prevalencia (porcentaje de pacientes que alcanzan cierto nivel en alguna de las preguntas o dimensiones), la extensión (número de ítems peor valorados por paciente) o la severidad (porcentaje de sujetos que reportan la peor puntuación en alguna de las preguntas)⁽⁹⁾.

El objetivo general de este trabajo fue aportar elementos para hacer que los resultados de los CCVRS sean más interpretables desde el punto de vista clínico, lo que también se define como el grado de significación para el propio paciente o como el grado de asociación entre la puntuación y un significado cualitativo con connotación clínica o fácilmente comprensible⁽⁶⁾.

DIFERENCIA CLÍNICA IMPORTANTE EN CVRS

Un concepto fundamental para hacer interpretables los cambios en CVRS es la diferencia clínica importante, que surge como complemento a los inconvenientes y limitaciones de la diferencia estadísticamente significativa. La significación estadística depende, en buena medida, del tamaño de las muestras. Sin embargo, sabemos que, en muestras grandes, la diferencia estadísticamente significativa no tiene por qué ir acompañada de una diferencia clínica. Por otro lado, en muestras pequeñas, la ausencia de significación estadística tampoco implica que las diferencias no tengan relevancia clínica. En la **tabla 1** se detallan los principales conceptos claves asociados a la CVRS.

El término Diferencia Mínima Clínica Importante (DMCI) fue introducido por primera vez por Jaeschke *et al*⁽¹⁰⁾, quienes la definieron como la diferencia más pequeña en una escala o el resultado de interés que el paciente percibe como beneficioso y que conllevará cambios en el tratamiento en ausencia de efectos secundarios y altos costes. Esta definición posteriormente fue simplificada a “*el cambio más pequeño que es importante para el paciente*”⁽¹¹⁾. El término Diferencia Clínica Importante (DCI) refleja el cambio de puntuación de la escala considerado importante en relación con una variable clínica definida y que no tiene que representar el mínimo⁽⁷⁾.

Posteriormente, el mismo grupo que introdujo la DMCI retiró la palabra “*clínica*”, quedando el término en DMI (Diferencia Mínima Importante), con el que se resaltaba la experiencia del paciente⁽¹²⁾. Detecta no solo la magnitud de mejora que es significativa para el paciente, sino también el valor que tiene para el propio paciente⁽¹³⁾. Refleja, por tanto, la diferencia más pequeña determinada por el paciente en la puntuación del dominio de interés⁽³⁾.

Otros términos a considerar son: la Diferencia Mínima Detectable (DMD), referida a la menor magnitud que son capaces de diferenciar los pacientes; y el Cambio Mínimo Detectable (CMD), alusivo al mínimo valor que el instrumento de medida es capaz de detectar con fiabilidad⁽¹⁴⁾.

Aunque son varios los términos utilizados para designar la diferencia importante^(4,15), en este trabajo consideramos la DMCI y DMI como sinónimos tal como indican otros autores^(4,6), ya que sus diferencias no tienen consecuencias en la práctica⁽¹⁴⁾. La DMCI es, por tanto, un valor umbral. Cualquier cambio por encima se considera significativo o importante, y los pacientes cuyas respuestas superen la DMCI serán considerados respondedores sensibles al tratamiento⁽¹⁶⁾. Su proporción indica al clínico la probabilidad de que sus pacientes también respondan al mismo tratamiento⁽¹⁷⁾.

MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE LA DMCI

Se describen principalmente dos tipos de métodos conceptualmente diferentes para determinar la DMCI: los métodos basados en criterios ancla y los métodos estadísticos^(14,18) (**tabla 2**). Otros métodos menos usados, a los que no nos referiremos en este artículo, comprenden los basados en diferencias entre pacientes, curvas ROC y opiniones de expertos⁽¹⁴⁾.

Tabla 1
Términos clave en calidad de vida relacionada con la salud.

CMD	Cambio mínimo detectable: valor mínimo que el instrumento de medida es capaz de detectar con fiabilidad.
DCI	Diferencia clínica importante: diferencia que se considera importante en una variable clínica definida.
DMCI	Diferencia mínima clínica importante: diferencia más pequeña que el paciente percibe como beneficiosa y que conlleva cambios en el tratamiento.
DMD	Diferencia mínima detectable: magnitud menor que es capaz de diferenciar el paciente.
DMI	Diferencia mínima importante: diferencia la magnitud y el valor de la mejora que el paciente percibe como beneficiosa.
Efecto techo y efecto suelo	Restricción del rango de las variables: cuando las variables presentan restricciones en su variación tanto en su rango inferior (efecto suelo), como en su rango superior (efecto techo), la potencia disminuye y la inferencia se debilita. Puede deberse a la homogeneidad de la muestra. Pacientes muy enfermos tienen poca posibilidad de mejorar su calidad de vida.
Fiabilidad	Capacidad de medir de manera estable.
Relevancia clínica	Interpretación de que los resultados clínicos son importantes y prácticos.
Sensibilidad	Capacidad de un instrumento de medición para detectar cambios.
Significación estadística	Confirma que la diferencia detectada es improbable que haya sido debido al azar.
Validez	Capacidad de un instrumento de medir aquello para lo que ha sido construido. Capacidad de medición para cuantificar de forma significativa y adecuada el rasgo para cuya medición ha sido diseñado.

Tabla 2
Métodos de obtención de la diferencia mínima clínica importante.

Métodos		Definición	Ventajas e inconvenientes
Métodos ancla.	Ítem aislado o juicio global de transición.	<ul style="list-style-type: none"> - Pregunta de respuesta cuantitativa y ordinal. - Son fáciles de usar, reflejan las preguntas que el clínico hace al paciente y ofrece un enfoque basado en el paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Deben demostrar la correlación con el cuestionario estudiado. - Dudas sobre la validez del criterio elegido. - Su elección debe realizarse en función de la clínica del paciente. - Para evaluaciones psicológicas no sirven los criterios físicos. - Efecto de inclinación de respuesta. - Necesidad de métodos estadísticos para confirmar que la DMCI detectada en la escala es significativa estadísticamente.
Métodos estadísticos.	Tamaño de efecto.	Diferencia de las medias antes del tratamiento y después del tratamiento dividida por la desviación estándar antes del tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> - Se obtienen a partir de la distribución de los valores de la muestra, de su variabilidad. - No necesitan de mediciones de referencia lo que los simplifica y estandariza para medir el cambio producido por las intervenciones médicas. - Su valor no es determinado por la percepción o elección del paciente.
	Media de respuesta estandarizada.	Media de las diferencias dividido por la desviación estándar de las diferencias) ⁽³¹⁾ .	
	Error estándar de la medida.	Producto de la desviación estándar de la correspondiente escala en el momento basal por la raíz cuadrada de uno menos el coeficiente de fiabilidad de esa escala.	
	Índice fiable de cambio.	Cociente entre el cambio individual de cada paciente y la raíz cuadrada del EEM.	
DMCI: Diferencia mínima clínica importante.			

MÉTODOS ANCLA

Estos métodos, también llamados comparativos, empíricos o externos, seleccionan un criterio independiente o estado de referencia (estado ancla), interpretable por sí mismo, sobre el que se comparan los resultados del CCVRS⁽⁷⁾. Los métodos ancla utilizan el criterio de DMCI definido por Jaeschke *et al*⁽¹⁰⁾ y deben ser fácilmente interpretables, ampliamente usados y, al menos, moderadamente correlacionados con el instrumento estudiado⁽¹⁹⁾. A la diferencia resultante al compararse con una referencia externa se le ha designado también con los términos DMD⁽²⁰⁾ o DCI⁽⁷⁾ cuando se relaciona con un factor clínico.

El criterio ancla puede ser una medida clínica objetiva o una medida subjetiva. Permite asignar a los sujetos en grupos según el grado de cambio: ningún cambio, cambio positivo pequeño, cambio positivo grande, cambio negativo pequeño o cambio negativo grande.

El criterio ancla subjetivo se obtiene a partir de la percepción o preferencia percibida por el paciente, expresada a través de preguntas específicas, también llamadas juicio global de transición, cuyas respuestas de tipo cuantitativo o cualitativo ordinal diferencian varios grados de mejora o empeoramiento en su situación⁽⁷⁾. Frecuentemente son utilizados ítems del propio cuestionario o de otros cuestionarios como anclas⁽¹⁵⁾. Los métodos ancla basados en preguntas subjetivas de transición son fáciles de usar, reflejan las preguntas que el clínico hace al paciente y ofrecen un enfoque basado en el paciente para el cálculo de la DMCI⁽⁶⁾.

El criterio ancla objetivo se puede obtener a partir de datos clínicos de pacientes afectados por una determinada patología⁽⁷⁾.

Tanto en los criterios subjetivos como en los objetivos se tendrá que determinar la cantidad

de cambio clínico que indique un valor adecuado de la DMCI⁽²¹⁾. La decisión de la correspondencia entre la respuesta a la pregunta ancla y la DMCI la resuelve el investigador entre las siguientes opciones:

- Como el valor medio del CCVRS del grupo que responda al nivel establecido en la pregunta ancla.
- Como la diferencia de las medias de los dos grupos detectados a partir de la pregunta ancla, es decir, entre el grupo que no cambia y el grupo que muestra el mínimo cambio⁽⁶⁾.
- Como la media de las diferencias entre los puntos consecutivos de la escala⁽⁶⁾.
- Mediante métodos de investigación cualitativa o social más complejos⁽⁷⁾.

En los CCVRS del ámbito de la salud oral, la DMCI se estima e interpreta más frecuentemente usando la media de la diferencia entre los que no cambian y los que realizan un pequeño cambio considerado como significativo⁽⁶⁾.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Estos métodos, también llamados de distribución o internos, definen la DMCI a partir de la distribución de los valores de la muestra y de su variabilidad, no por los valores individuales^(14,18). En general, la ventaja de los métodos estadísticos es que no necesitan de mediciones de referencia, lo que los simplifica y estandariza para medir el cambio producido por las intervenciones médicas.

Los métodos estadísticos son varios y comprenden conceptos relativamente relacionados, que se describen a continuación:

Tamaño de Efecto (TE). Es una medida de la magnitud de efecto, descrita por Cohen en

1988^(22,23), que se define como la diferencia de las medias antes del tratamiento y después del tratamiento dividida por la DE antes del tratamiento. Su unidad es, por tanto, la DE⁽²²⁾.

Por convención, Cohen consideró que el TE, medido con la conocida como *d* de Cohen, podría ser pequeño ($\leq 0,2$), moderado (0,3-0,7) o grande ($\geq 0,8$), y que un valor de TE de 0,5 (aunque moderado) era clínicamente importante⁽²³⁾.

En caso de diferencia entre los tamaños de muestras se puede aplicar la *G* de Hedges, donde el divisor es la DE ponderada. En los casos en que las DE entre los grupos sean muy diferentes, se aplica la Delta de Glass, donde el divisor es la DE del grupo control, aunque estas circunstancias son poco frecuentes en los estudios de CV.

El significado del TE es el número de veces en que la diferencia de las medias de los dos grupos incluye la DE inicial y, por tanto, un TE afectaría o beneficiaría a un 35% de la muestra antes del tratamiento en una distribución normal. Su intervalo de confianza se calcula a partir del intervalo de confianza de la diferencia de medias.

Un TE de 0,5, considerado por Cohen como clínicamente importante, corresponde a una magnitud que coincide con la mitad de la DE inicial, considerada también como la DMCI por otros autores^(7,24). Se corresponde a 0,5 puntos de DE en una escala Likert de siete puntos que se detecta con métodos ancla⁽¹⁰⁾. Norman *et al*⁽⁷⁾, en su revisión sobre CCVRS, encontraron en los artículos revisados que la DMCI converge con el TE de 0,5, y que el rango oscila entre 0,34-0,64.

El TE de 0,5 como DMCI es concordante con el trabajo de Miller⁽²⁵⁾ sobre la capacidad de discriminación humana en sensaciones (sonido,

sabor, etc.) que se establece en una unidad de siete categorías (con rango de cinco-nueve categorías). Esto es análogo con que, para una distribución rectangular de siete unidades de amplitud, la DE es 2,16, y que una unidad expresada en DE (1/2,16) es de 0,46. Si el rango de la distribución fuera de cinco unidades, una unidad expresada en DE correspondería a 0,63, y si la distribución fuera de nueve unidades, correspondería a 0,36 DE(7,25). La DMCI de 0,5 DE se traduce en una mejora del 16% en términos relativos y un número necesario a tratar de seis, que corresponde al porcentaje de cambio de un punto en una escala de siete puntos y rango seis⁽⁷⁾.

El criterio de 0,5 DE como DMCI es el más frecuentemente utilizado en trabajos sobre CV en cáncer, según una reciente revisión⁽¹⁵⁾. Partiendo de esto, algunos autores generalizan y consideran que el cambio de un 10% de la máxima puntuación de cuestionario se corresponde con la DMCI⁽²⁶⁾ y, aunque esta estimación no está refinada, se repite frecuentemente en la literatura^(27,28,29).

Sin embargo, existen una serie de factores que influyen y explican que la DMCI se identifique con un TE menor de 0,5. Estos factores son: enfermedades crónicas (por el agravamiento natural de la enfermedad), enfermedades agudas con poco tiempo de seguimiento (como la fatiga, que no da tiempo a la mejora)⁽²⁰⁾, y los estudios realizados en grupos poblacionales sanos o que analicen factores clínicos con poca repercusión en los síntomas, como puede ser la hipertensión arterial⁽⁷⁾.

El menor TE también se ha relacionado con el efecto Hawthorne (cambio del comportamiento de los participantes al ser observados), con estudios con mayor tasa de abandonos, con la severidad de base de la enfermedad (ya que los casos más graves son más difíciles que mejoren⁽²⁰⁾) y con los ensayos clínicos que comparan diferentes tratamientos donde la diferencia puede ser

más pequeña y, por tanto el TE es menor, frente a ensayos donde comparan placebo con tratamiento activo, en los que el TE y la DMCI pueden ser mayores⁽²⁰⁾. Los métodos de distribución que utilizan la DE se han utilizado también para estimar la DMCI en ensayos clínicos individuales y combinados en metaanálisis⁽³⁰⁾.

Media de Respuesta Estandarizada (MRS). Es un método relacionado y equivalente al TE. Se obtiene al dividir la media de las diferencias por la DE de las diferencias (fórmula= media de las D/DE de las diferencias)⁽³¹⁾.

Error Estándar de la Medida (EEM). En los últimos años, primero el grupo de Wyrwich *et al*^(32,33,34) y, posteriormente, otros autores^(35,36,37,38), han venido utilizando un conocido indicador estadístico basado en la distribución de las puntuaciones como estimador directo de la DMCI, denominado EEM^(10,38,39,40).

El EEM es considerado como el error estándar en un resultado observado que oscurece el resultado verdadero. Tiene la cualidad de que su valor es independiente de la muestra, lo que lo hace un estimador muy bueno de cambios individuales y un indicador de CVRS⁽³³⁾. Permite valorar el cambio relevante en un instrumento de medida con criterios estadísticos, teniendo en cuenta además la precisión del instrumento de medida (aspecto obviado con las estimaciones de cambio basadas en estados ancla)^(32,34). Identifica el CMD por el instrumento en función de la fiabilidad.

El EEM se obtiene multiplicando la DE de la correspondiente escala en el momento basal por la raíz cuadrada de uno menos el coeficiente de fiabilidad de esa escala^(32,34). La estimación de la fiabilidad puede hacerse con el coeficiente alfa de Cronbach (si se desea utilizar la consistencia interna como medida de la fiabilidad) o con el

coeficiente de correlación intraclase (si lo que se requiere es la fiabilidad test-retest)^(32,34).

Las unidades del EEM son las propias del cuestionario. Cualquier cambio más pequeño que el EEM no puede ser disociado del error de la medida, mientras que valores superiores indicarían la existencia de un cambio real⁽¹¹⁾. Tomando como referencia este valor y la diferencia entre las puntuaciones basal y final de cada escala, los pacientes pueden clasificarse en tres grupos: pacientes que mejoran (presentan una diferencia positiva mayor a un EEM), pacientes que no cambian (presentan una diferencia mayor al valor absoluto de un EEM) y pacientes que empeoran (presentan diferencias negativas menores a un EEM).

La mayoría de los pacientes cuyas puntuaciones en CVRS experimentan un cambio superior a la DMI muestran también un cambio superior a un EEM, demostrando, con su elevada concordancia, que el criterio EEM podría utilizarse para determinar si el cambio experimentado en una escala de CVRS es clínicamente relevante^(33,35).

Está demostrado que la DMCI coincide con un EEM en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad respiratoria y enfermedad periodontal^(6,32,34,35), y que obtiene los mismos resultados que 0,5 DE sobre una escala de siete puntos obtenidos por los métodos ancla^(32,33,34). Además, con una fiabilidad de 0,75, el EEM coincide con el umbral de 0,5 DE^(32,33,34). El criterio de un EEM ha mostrado mejor concordancia con la DMI en las escalas que exploran la CVRS que 1,96 EEM (1,96) o 2 EEM (2,58)^(32,33,35,40).

Algunos autores consideran que debe ser demostrado el uso del EEM como DMCI en otras condiciones o grupos de pacientes⁽⁶⁾, y otros autores recomiendan tener en cuenta el efecto de

regresión a la media para corregir los valores del EEM⁽³⁴⁾, aunque dicha corrección no parece mostrar resultados diferentes⁽⁴¹⁾. No existe un consenso generalizado a este respecto y serían necesarias investigaciones adicionales que nos orientaran sobre cuál sería el mejor procedimiento a seguir⁽⁴²⁾.

Índice Fiable de Cambio (IFC). Es un concepto relativo al EEM y se obtiene al dividir el cambio individual de cada paciente por la raíz cuadrada del EEM⁽⁴³⁾. Si el resultado es mayor que 1,96 se considera que el cambio del paciente es un verdadero cambio con una confianza del 95%. Al IFC se le denomina también como la diferencia tipificada.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL CÁLCULO DE LA DMCI CON LOS MÉTODOS ANCLA

La crítica a los métodos ancla se centran en la validez del criterio elegido, sobre si es el adecuado, verdaderamente importante o relevante para detectar la DMCI en CV⁽⁷⁾. En la determinación del criterio ancla siempre tendremos que utilizar algún juicio de valor y aceptar que la verificabilidad de dichos juicios no se puede realizar enfrentándolos a estándares objetivos externos, sino a juicios realizados por otros⁽²⁰⁾.

Los criterios clínicos utilizados como ancla requieren consenso, ser relevantes y corresponder con la percepción del paciente, lo que es difícil en patologías que son silentes⁽⁶⁾. Además, los criterios ancla físicos no son adecuados para la detección de MDI de dimensiones emocionales o psicológicas de la CV⁽¹⁹⁾.

Los criterios ancla detectan la DCI pero, si la diferencia es mínima, dependerá del criterio seleccionado, la proximidad de los grupos y la fortaleza de relación entre el ancla y la CV⁽¹⁴⁾. Esto explica que los métodos ancla producirán

diferentes DMCI dependiendo de la escala utilizada, de sus niveles y de la selección del nivel de cambio relevante. La DMCI recae en el grupo de pacientes que cumplen dicho cambio sin tener en cuenta el resto, lo que puede suponer un error si los pacientes excluidos difieren del grupo incluido⁽¹³⁾. Cuanto mayor es el número de niveles, menor será la diferencia entre dos niveles adyacentes, menor por tanto la DMCI y más difícil encontrar diferencias significativas entre ellos.

La combinación de niveles es un procedimiento frecuente pero arbitrario. El uso de curvas ROC para la selección del nivel que identifique la DMCI es una posibilidad y requiere de una variable dicotómica mediante la selección arbitraria o agrupamiento de los niveles de la escala.

También sus propiedades psicométricas han sido cuestionadas^(11,44), aun cuando los mayores cambios en la puntuación entre los grupos con mejores cambios en la pregunta de transición global aportan evidencia sobre su validez de constructo⁽⁶⁾. La correlación entre la pregunta ancla y el valor del cuestionario, igual o superior a 0,3 es el umbral utilizado frecuentemente para confirmar la validez de constructo del ancla en los CCVRS⁽¹⁵⁾.

Además, ya que frecuentemente los estudios sobre DMCI son de diseño longitudinal, el efecto de inclinación de respuesta puede sesgar los resultados. Dicho efecto está bien establecido y ha sido ampliamente estudiado en los estudios longitudinales⁽⁴⁵⁾, aunque su impacto en la determinación de la DMCI ha sido menos estudiado⁽⁴⁶⁾. En estudios transversales, no se han publicado guías de uso de métodos anclas para calcular la DMCI⁽⁶⁾.

Finalmente, el pequeño tamaño de muestra en las categorías ancla puede hacer que el resultado de la DMCI no sea fiable ni robusto y, por

tanto, sea cuestionable⁽¹⁵⁾. Se necesitarían métodos estadísticos para confirmar que la DMCI detectada en la escala sea significativa estadísticamente.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL CÁLCULO DE LA DMCI CON LOS MÉTODOS ESTADÍSTICOS

La crítica a los métodos estadísticos se basa en que su valor no es determinado por la percepción o elección del paciente, sino que dependerá de la muestra y de su distribución. Por ello, algunos autores los identifican con la DMD, ya que es improbable que se deban a errores aleatorios, y no con la DMI⁽¹³⁾.

Los valores dependen de la variabilidad de las puntuaciones de la muestra, que podrían ser diferentes en otra muestra e ignoran la variación en el cambio total del grupo. Además, no pueden hacer distinción entre la mejora y el empeoramiento de los pacientes⁽¹⁵⁾.

En una reciente revisión⁽⁴⁾, los métodos de distribución obtienen menores estimaciones de la DMCI que los métodos ancla, lo que indica que es necesario un menor cambio para obtener la DMCI, y que la menor DMCI puede sugerir beneficio para un paciente cuando no lo es⁽⁴⁾.

Otros estudios presentan estimaciones superiores de la DMCI con los métodos estadísticos frente a los métodos ancla⁽⁴⁷⁾.

Por último, hay estudios que no muestran el intervalo de confianza de la DMCI y usan un solo punto de corte, lo cual puede clasificar erróneamente el cambio como no importante, cuando podría serlo⁽⁴⁸⁾.

APLICABILIDAD DE LA DMCI EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

La aplicación de la DMCI a nivel individual, dentro de la relación médico-paciente, debe basarse en métodos ancla en la DMD, donde previamente es importante comprobar que la DMCI sea mayor que el CMD (tabla 3). De lo contrario, la DMCI se muestra imprecisa para detectar o valorar los cambios⁽¹⁴⁾.

A nivel de grupo, la aplicabilidad se centra en el cálculo de tamaño de la muestra para el diseño de estudios de eficacia o efectividad, así como en la comprobación de si las diferencias entre grupos son relevantes o clínicamente significativas (tabla 3). En investigación clínica, la significación estadística solo puede ser usada para interpretar resultados en CV si el tamaño

Tabla 3
Aplicabilidad y utilidad de la diferencia mínima clínica importante.

Nivel individual	Nivel de grupo
Comprobar que la DMCI calculada y aplicada por método ancla es mayor que el CMD.	Necesario en investigación para el cálculo del tamaño de muestra.
Detecta si el paciente supera la DMCI.	Comprobar que la DMCI calculada y aplicada por método ancla es mayor que el CMD.
	Detecta la proporción de pacientes que superan la DMCI.
DMCI: Diferencia mínima clínica importante; EEM: Error estándar de la medida.	

de muestra ha sido especificado a priori, comprobando que el CMD por el instrumento sea inferior a dicho tamaño^(14,49).

La DMCI puede utilizarse para realizar un análisis de respondedores que compare la proporción de pacientes que experimentan un cambio superior a la DMCI. Esta información es útil cuando la distribución de los resultados es muy asimétrica debido a los valores atípicos o alejados (*outliers*) y, aunque el valor de la diferencia media sea mayor que la DMCI, son pocos los pacientes que la superan⁽¹³⁾. En el análisis de las respuestas, algunos autores recomiendan usar el límite superior del rango de DMCI obtenido por métodos estadísticos⁽¹⁴⁾.

DISCUSIÓN

La DMCI, entendida como la diferencia mínima que importa en la clínica, es una herramienta útil que permite a los clínicos utilizar e interpretar correctamente las escalas de medición y los efectos de las intervenciones en RRP y en CV, así como el cálculo de los tamaños de muestra cuando la CVRS sea uno de los objetivos primarios de los ensayos clínicos. Su utilidad se refleja en el crecimiento exponencial de publicaciones que reportan la DMCI desde que el concepto fue introducido⁽¹²⁾.

No hay una forma absoluta de determinar la DMCI⁽²⁰⁾ y su determinación de forma fiable y robusta sigue siendo un reto⁽¹⁵⁾. Aunque algunos autores consideran que los métodos ancla son los más adecuados para hallar la DMCI⁽³⁰⁾, son muchos los que recomiendan la asociación de ambos métodos, de ancla y estadísticos, para mantener la perspectiva de los pacientes⁽⁴⁾. Los métodos estadísticos apoyan las estimaciones de los métodos ancla y podrían usarse cuando no se dispongan de estimaciones de métodos

ancla o dispongamos de estimaciones procedentes de diferentes métodos ancla⁽²¹⁾.

La combinación de los métodos puede realizarse basándose en procesos de triangulación que nos permitan obtener un valor resultante simple o con el mínimo rango^(21,50). Cuando un proceso de triangulación no es posible, se ha propuesto un método Delphi modificado para seleccionar un valor consensuado^(6,20).

Los diferentes métodos para estimar la DMCI convergen a menudo, aunque su valor depende de varios factores (tipo de paciente, contexto, método de cálculo) y puede tener diferentes estimaciones⁽⁷⁾, sin existir un valor fijo que aplicar a todos los estudios. En consecuencia, se acepta la generalización de dichas estimaciones para aplicaciones similares⁽²¹⁾.

La DMCI debe ser interpretada con prudencia, ya que son estimaciones medias obtenidas de un grupo de pacientes y puede ocurrir que algunos puedan percibir un beneficio terapéutico, aunque no alcancen la DMCI. Además, dichas estimaciones deben acompañarse del intervalo de confianza, porque un solo punto de corte puede clasificar erróneamente el cambio como no importante, cuando podría serlo⁽⁴⁸⁾.

Aunque el uso y la aceptación de validez y fiabilidad de la CVRS y de los RRP se ha extendido ampliamente dentro de los ensayos clínicos, existe una falta de competencia para dar significado clínico a sus resultados⁽¹⁴⁾. El uso de las estimaciones de DMCI ya conocidas ayudarán a incorporar dichos datos e instrumentos dentro de la investigación en CVRS y en los planes clínicos-terapéuticos específicos de los pacientes, aunque son necesarios más estudios que permitan encontrar la DMCI en aquellos cuestionarios donde no la conocemos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ojo B, Genden EM, Teng MS, Milbury K, Misiukiewicz KJ, Badr H. A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *Oral Oncol.* 2012;48(10):923-937.
2. Johnston BC, Ebrahim S, Carrasco-Labra A, Furukawa TA, Patrick DL, Crawford MW *et al.* Minimally important difference estimates and methods: a protocol. *BMJ Open.* 2015;5(10):e007953.
3. Guyatt GH, Osoba D, Wu AW, Wyrwich KW, Norman GR. Methods to explain the clinical significance of health status measures. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(4):371-383.
4. Jayadevappa R, Cook R, Chhatre S. Minimal important difference to infer changes in health-related quality of life: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2017;89:188-198.
5. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and end-points in trials of cancer treatment: The past, present, and future. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):e32-e42.
6. Tsakos G, Allen PF, Steele JG, Locker D. Interpreting oral health-related quality of life data. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2012;40(3):193-200.
7. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582-592.
8. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2008;44(13):1793-1798.
9. Slade GD, Nuttall N, Sanders AE, Steele JG, Allen PF, Lahti S. Impacts of oral disorders in the United Kingdom and Australia. *Br Dent J.* 2005;198(8):489-493.
10. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertain the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989;10(4):407-415.
11. Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly DW, Schuler TC. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J.* 2007;7(5):541-546.
12. Schünemann HJ, Guyatt GH. Commentary-goodbye M(C)ID! Hello MID, where do you come from? *Health Serv Res.* 2005;40(2):593-597.
13. McLothlin AE, Lewis RJ. Minimal clinically important difference: defining what really matters to patients. *JAMA.* 2014;312(13):1342-1343.
14. King MT. A point of minimal important difference (MID): a critique of terminology and methods. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2011;22(2):171-184.
15. Ousmen A, Touraine C, Deliu N, Cottone F, Bonnetain F, Efficace F *et al.* Distribution- and anchor-based methods to determine the minimally important difference on patient-reported outcome questionnaires in oncology: A structured review. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):1-12.
16. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:79.
17. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain.* 2000;88(3):287-294.
18. Lydick E, Epstein RS. Interpretation of quality of life changes. *Qual life Res.* 1993;2(3):221-226.
19. Maringwa J, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C *et al.* Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. *Ann Oncol.* 2011;22(9):2107-2112.

20. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002;19(3):398-404.
21. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(2):102-109.
22. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care*. 1989;27(3 Suppl):S178-89.
23. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. Acad Press. 1989:37-42.
24. Feinstein AR. Indexes of contrast and quantitative significance for comparisons of two groups. *Stat Med*. 1999;18(19):2557-2581.
25. Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev*. 1956;101(2):343-352.
26. Ringash J, O'Sullivan B, Bezjak A, Redelmeier DA. Interpreting clinically significant changes in patient-reported outcomes. *Cancer*. 2007;110(1):196-202.
27. Høxbroe Michaelsen S, Grønhøj C, Høxbroe Michaelsen J, Friberg J, von Buchwald C. Quality of life in survivors of oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis of 1366 patients. *Eur J Cancer*. 2017;78:91-102.
28. Barrett B, Brown D, Mundt M, Brown R. Sufficiently important difference: Expanding the framework of clinical significance. *Med Decis Mak*. 2005;25(3):250-261.
29. Hutcheson KA, Barrow MP, Lisec A, Barringer DA, Gries K, Lewin JS. What is a clinically relevant difference in MDADI scores between groups of head and neck cancer patients? *Laryngoscope*. 2016;126(5):1108-1113.
30. Johnston BC, Thorlund K, Da Costa BR, Furukawa TA, Guyatt GH. New methods can extend the use of minimal important difference units in meta-analyses of continuous outcome measures. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(8):817-826.
31. Angst F, Verra ML, Lehmann S, Aeschlimann A. Responsiveness of five condition-specific and generic outcome assessment instruments for chronic pain. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:26.
32. Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(9):861-873.
33. Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Using the standard error of measurement to identify important changes on the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Qual Life Res*. 2002;11(1):1-7.
34. Wyrwich KW, Nienaber NA, Tierney WM, Wolinsky FD. Linking clinical relevance and statistical significance in evaluating intra-individual changes in health-related quality of life. *Med Care*. 1999;37(5):469-478.
35. Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6):547-561.
36. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS *et al*. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(9):898-910.
37. Shikar R, Harding G, Leahy M, Lennox RD. Minimal important difference (MID) of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): results from patients with chronic idiopathic urticaria. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:36.
38. García Seara J, Gude F, Cabanas P, Martínez Sande JL, Fernández López X, Elices J *et al*. Quality of life differences in patients with typical atrial flutter following cavotricuspid isthmus ablation. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):401-408.

39. Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr KN, Patrick DL, Perrin E *et al*. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res*. 2002;11(3):193-205.
40. Rejas J, Ruiz M, Pardo A. El error estándar de medida: ¿una alternativa a la diferencia mínimamente importante para evaluar cambios en las medidas de salud autopercibida? *An Med Interna*. 2007;24:415-420.
41. Bauer S, Lambert MJ, Nielsen SL. Clinical significance methods: a comparison of statistical techniques. *J Pers Assess*. 2004;82(1):60-70.
42. Hays RD, Brodsky M, Johnston MF, Spritzer KL, Hui K-K. Evaluating the statistical significance of health-related quality-of-life change in individual patients. *Eval Health Prof*. 2005;28(2):160-171.
43. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol*. 1991;59(1):12-19.
44. Wyrwich KW, Bullinger M, Aaronson N, Hays RD, Patrick DL, Symonds T *et al*. Estimating clinically significant differences in quality of life outcomes. *Qual Life Res*. 2005;14(2):285-295.
45. Hamidou Z, Dabakuyo TS, Bonnetain F. Impact of response shift on longitudinal quality-of-life assessment in cancer clinical trials. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(5):549-559.
46. Kvam AK, Wisloff F, Fayers PM. Minimal important differences and response shift in health-related quality of life; a longitudinal study in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:79.
47. Yost KJ, Cella D, Chawla A, Holmgren E, Eton DT, Ayanian JZ *et al*. Minimally important differences were estimated for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) instrument using a combination of distribution- and anchor-based approaches. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(12):1241-1251.
48. Wright A, Hannon J, Hegedus EJ, Kavchak AE. Clinimetrics corner: A closer look at the minimal clinically important difference (MCID). *J Man Manip Ther*. 2012;20(3):160-166.
49. Rollon-Ugalde V, Coello-Suanzes JA, Lopez-Jimenez AM, Herce-Lopez J, Toledano-Valero P, Montero-Martin J *et al*. Oral health-related quality of life after dental treatment in patients with intellectual disability. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(5):e576-e583.
50. Revicki DA, Cella D, Hays RD, Sloan JA, Lenderking WR, Aaronson NK. Responsiveness and minimal important differences for patient reported outcomes. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:1-5.