

Aspectos metodológicos y éticos
de los ensayos clínicos en conglomerados

Cuando lo que se distribuye aleatoriamente
son grupos de personas y no casos individuales

ESTHER PRIETO MARTÍN DE LOS SANTOS
ANTONIO PORTOLÉS PÉREZ

SUMARIO

1. Introducción	220
2. ¿Qué son los ensayos clínicos en conglomerados?	220
3. Algunos retos de los ensayos clínicos en conglomerados	221
3.1. Metodología	221
3.2. Ética	229
4. Comunicación y publicación	237
Referencias	239

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. Los ensayos clínicos en conglomerados son una modalidad de ensayo clínico con asignación aleatoria en la que la unidad de aleatorización son grupos en vez de individuos. Deben conocerse bien sus limitaciones para no cometer errores.
2. En los ensayos clínicos en conglomerados, la unidad de aleatorización, la unidad de intervención y la unidad de observación pueden ser diferentes.
3. Este tipo de ensayo es adecuado en ciertos escenarios, como por ejemplo, en el ámbito de la salud pública o de intervenciones comunitarias.
4. Siempre que sea factible, viable y adecuado, el ensayo clínico tradicional con aleatorización de individuos es preferible al del ensayo clínico en conglomerados.
5. Las particularidades de los ensayos clínicos en conglomerados, entre ellas la no independencia de las observaciones, requieren cálculos y análisis estadísticos específicos, pues no son aplicables los empleados en los ensayos tradicionales.
6. El diseño de aleatorización de conglomerados plantea el debate sobre quién debe considerarse el sujeto de investigación pues, en ocasiones, se distribuye aleatoriamente, se interviene y se evalúa a elementos diferentes.
7. Ante la cuestión de quién es el sujeto de investigación y cuál es la naturaleza de la intervención, en ocasiones se puede llevar a cabo un ensayo de este tipo sin obtener el consentimiento informado de los participantes.
8. En los ensayos clínicos en conglomerados surge una nueva figura, denominada mecanismo de representación del conglomerado, que velará por los intereses y derechos de los sujetos y del conglomerado.
9. La manera de comunicar y publicar resultados de estos estudios también es específica, y debe seguir las recomendaciones de la declaración CONSORT.

1. INTRODUCCIÓN

La importancia de los ensayos clínicos en conglomerados (*cluster randomized trials*) como método de investigación ha venido incrementándose en los últimos tiempos. Las limitaciones económicas y prácticas de ciertas intervenciones, así como la insuficiente relevancia científica de otras si no se analizan sobre grupos en vez de sobre individuos, hacen que este tipo de ensayos sean una opción más a tener en cuenta por los investigadores y los promotores de investigación clínica.

Sin embargo, los ensayos clínicos en conglomerados no están exentos de limitaciones que deben ser tenidas en consideración. Los sesgos a los que están expuestos, las particularidades estadísticas, tanto para determinar los tamaños muestrales como para realizar el análisis de los datos obtenidos, y la forma de comunicar los resultados hacen que la elección de un ensayo clínico en conglomerados deba restringirse únicamente a determinados tipos de intervenciones. A esto hay que añadir la preocupación sobre los aspectos éticos, en especial la polémica sobre la no obtención de consentimiento informado en algunos de ellos e incluso sobre si se informa y cómo a los individuos que componen cada grupo de intervención. Todos estos elementos éticos requieren de una adecuada formación y experiencia para la evaluación de este tipo de diseños.

2. ¿QUÉ SON LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN CONGLOMERADOS?

Los ensayos clínicos tradicionales suponen la aplicación de una determinada in-

tervención experimental —v.gr., un tratamiento farmacológico— a determinados individuos distribuidos al azar a recibir dicha intervención y en comparación con otros de características similares pero que recibirán otra (intervención control) por asignación igualmente aleatoria. En estos ensayos clínicos, la unidad de aleatorización, intervención y evaluación es el individuo participante.

En los ensayos clínicos en conglomerados la unidad de aleatorización es un grupo social cuyos componentes comparten una característica común —v.gr., vivir en un pueblo, pertenecer a un área sanitaria, ser asistidos en un centro de salud, o acudir a un instituto—. Es decir, serán diferentes grupos los que sean asignados aleatoriamente a recibir la intervención experimental y la control, y posteriormente comparados. La unidad de intervención, no obstante, podrá ser el grupo en su conjunto (v.gr., una campaña de salud nacional en medios de comunicación, en la que la unidad de intervención será el conjunto de ciudadanos de ese país) o los individuos que forman el grupo (v.gr., un programa de vacunación, en el que la unidad de intervención es cada uno de los individuos que recibe la vacuna). Con frecuencia la unidad de evaluación será cada uno de los individuos del conglomerado, y debe tenerse en cuenta que las observaciones en cada uno de ellos no son independientes entre sí (a diferencia de lo que ocurre en los ensayos clínicos clásicos), por lo que es más probable que los individuos de un mismo conglomerado muestren resultados parecidos ya que todos reciben la misma intervención.¹⁻³ Además, es también muy probable que los individuos de

un conglomerado experimenten interacciones entre ellos que influyan en el resultado observado, haciendo inadecuado un ensayo clínico tradicional. Por ejemplo, en el caso de una campaña en colegios para la prevención de embarazos no deseados, es altamente probable que los adolescentes hablen entre ellos del programa y se produzca un refuerzo positivo o negativo de aspectos del mismo que influirá finalmente en las observaciones. Dicha interacción haría inadecuado optar por un ensayo clínico con aleatorización de individuos, pues el riesgo de contaminación es muy elevado, siendo más conveniente en este caso optar por un diseño en conglomerados.

Por otra parte, los ensayos en conglomerados son más eficientes desde el punto de vista administrativo y en ellos el cumplimiento de los participantes suele ser mejor, por lo que son apreciados en el ámbito de la salud pública a pesar de que su poder estadístico es menor que el de los ensayos clínicos tradicionales con igual número de individuos. También en el ámbito de la investigación clínica con vacunas tienen interés especial, dado que permiten evaluar tanto los efectos directos como los indirectos de la intervención.⁴

Así pues, existen diferentes situaciones en las que es adecuado considerar la aleatorización por conglomerados y no por individuos,⁵ como se muestra en la tabla 1. En la práctica esto se traduce en que los ensayos clínicos en conglomerados sean pertinentes solo en los siguientes escenarios:⁶

- traslación del conocimiento;
- mejora de la calidad asistencial;

- intervenciones comunitarias
- salud pública, y
- países en vías de desarrollo.

En este sentido, merece la pena señalar que los ensayos clínicos en conglomerados en el ámbito de la salud pública y, más concretamente, en los países en vías de desarrollo, son de enorme utilidad. Así, cuando en ciertas comunidades se prevé que realizar una aleatorización por casos individuales puede conllevar muchas dificultades debido a las creencias y actitudes de los participantes potenciales, el ensayo en conglomerados resulta más fácilmente realizable, ya que distribuir aleatoriamente comunidades o pueblos —en estos casos contando con el apoyo de los líderes locales— es más adecuado y viable, además de que se logra un mejor cumplimiento y compromiso con el estudio por parte de los participantes.

Los ensayos clínicos en conglomerados son, por tanto, estudios de corte pragmático en los que se evalúa la efectividad más que la eficacia,⁷ y que no deben suponer la primera opción por las limitaciones que presentan, salvo que el diseño del estudio como ensayo clínico tradicional sea imposible, bien por motivos prácticos, bien por motivos científicos, lo que deberá justificarse adecuada y suficientemente.^{1,8}

3. ALGUNOS RETOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN CONGLOMERADOS

3.1. Metodología

Un aspecto clave de los ensayos clínicos en conglomerados, como se comentó an-

teriormente, es que no se puede asumir que las observaciones realizadas sobre cada uno de los individuos que forman parte del conglomerado son independientes, dado que los individuos de cada uno de los distintos conglomerados ten-

derán a presentar resultados similares. La consecuencia es que en ellos no son aplicables las técnicas de cálculo de tamaño muestral y análisis estadístico habituales. De hecho, el número de conglomerados es un aspecto esencial, pues un

Tabla 1. Escenarios adecuados para un diseño de aleatorización por conglomerados

Escenario	Ejemplo
Cuando la intervención debe aplicarse al grupo	Efecto de la fluoración del agua de la red de suministro público sobre la salud bucodental (no se puede distribuir aleatoriamente a ciudadanos individuales a que les llegue el agua fluorada o no, sino que deben asignarse aleatoriamente pueblos, ciudades...).
Cuando la intervención implica entrenamiento o educación de profesionales sanitarios para evaluar la repercusión en el conjunto de sus pacientes	Entrenamiento a una serie de psicólogos en una determinada técnica de psicoterapia grupal para compararla con otra. Se asignan aleatoriamente diferentes centros de salud mental, de forma que unos realizarán la terapia de grupo de un modo y el resto de otro, para valorar su repercusión en el conjunto de los pacientes.
Cuando se desea disminuir el efecto de la contaminación del tratamiento	Campaña informativo-educativa en centros de salud sobre el lavado de manos en la prevención del contagio del resfriado común. Es previsible que los pacientes hablen entre ellos en la sala de espera, al salir de la consulta, etc.; por lo que si, dentro de ese centro de salud, unos recibieran la intervención y otros no, los resultados estarían contaminados ya que aun sin recibir la intervención podrían conocerla e incluso practicarla, lo que afectaría a los resultados.
Cuando se desea evaluar el efecto de la intervención tanto a nivel individual como grupal	Efecto de un determinado programa de vacunación. Se asignan aleatoriamente diferentes áreas sanitarias o diferentes ciudades, provincias, etc., a recibir la vacuna o no, y se evaluarían tanto el efecto y la seguridad sobre el individuo como la efectividad (repercusión real sobre el conglomerado: inmunidad colectiva, incidencia de infección en la comunidad, etc.).

número escaso puede dar como resultado una pobre precisión estadística y una elevada probabilidad de desequilibrio entre los grupos de tratamiento. Otro aspecto importante es que la unidad de inferencia puede considerarse a nivel individual mientras que la aleatorización sucede a nivel grupal.¹

En último término, las particularidades de los ensayos clínicos en conglomerados hacen que su comunicación a la comunidad científica y publicación deban seguir unas normas adaptadas, lo que ha ocasionado que se haya publicado una extensión de la declaración CONSORT para este tipo de estudios.⁸

3.1.1. Consideraciones de diseño

Una vez que se ha optado por un diseño en conglomerados, al igual que en el caso de los ensayos clínicos en individuos, se puede optar por diferentes modos de aleatorización en función de:¹

- el número de conglomerados disponible;
- el grado de heterogeneidad entre los conglomerados, y
- la posibilidad de lograr un adecuado emparejamiento entre los conglomerados para las variables fuertemente asociadas con el resultado.

Aunque la aleatorización simple puede resultar conveniente cuando se cuenta con un gran número de conglomerados, no lo resulta si, como suele ocurrir, el número de estos es escaso, debido al elevado riesgo de desequilibrio entre sus características en situación basal. Para evitarlo se puede recurrir a una asignación restrictiva, bien por estratificación, bien pareada.¹

En los diseños estratificados —es decir, con más de dos conglomerados por estrato— la variabilidad intergrupos se puede estimar directamente, ya que el efecto del conglomerado puede separarse de los efectos de la intervención y del estrato.¹ Mediante la aleatorización sistemática en estratos relativamente homogéneos se reduce el grado de variabilidad dentro de la muestra, haciendo más eficientes las pruebas de inferencia estadística.⁹

Los diseños con solo dos conglomerados por estrato proporcionan un excelente balance de factores pronósticos en situación basal potencialmente importantes, pero cuentan con varias limitaciones. Es difícil estimar el coeficiente de correlación intraconglomerado (CCI, *intra-cluster correlation coefficient*) sin hacer asunciones especiales, y el incremento de la potencia puede verse contrarrestado por la falta de información sobre la variabilidad interconglomerado si el número de parejas es pequeño.¹ En estos casos, además, la pérdida en el seguimiento de un solo componente de la pareja puede suponer un impacto importante en el poder estadístico ya que la pareja completa quedaría invalidada para el análisis.⁴

Realmente, cuando se debe optar por una asignación restrictiva en vez de por una aleatorización simple, es más conveniente considerar menos estratos de mayor número de conglomerados que muchos «estratos-pareja» de dos conglomerados. Por ejemplo, Ray *et al.*¹⁰ llevaron a cabo un estudio sobre un programa educativo dirigido a médicos de atención primaria para reducir el consumo de antiinflamatorios no esteroideos entre los ancianos. Los 220 médi-

cos participantes se clasificaron en 110 *estratos*, compuestos cada uno por dos médicos (cada médico actuaría como un conglomerado al llevar aparejados los pacientes de su consulta); cada uno de los componentes del estrato fue asignado aleatoriamente a recibir el programa educativo o al grupo control. En este caso, salvo que realmente cada uno de esos 110 estratos hubiera representado un riesgo en situación basal diferente, no existe ninguna ventaja estadística en la metodología aplicada. Habría sido más conveniente hacer, por ejemplo, cinco estratos de tamaño 44 que 110 de tamaño 2, dado que no podemos calcular la variabilidad de un grupo tan reducido.¹⁰

3.1.2. Consideraciones estadísticas

Los ensayos clínicos en conglomerados presentan dos elementos de variabilidad debidos a la relación de las respuestas de los participantes dentro de cada conglomerado, las anteriormente mencionadas variabilidades inter e intraconglomerado. Deben tenerse en cuenta para calcular el tamaño de la muestra y se pueden estimar mediante el concepto de CCI.^{1,11}

El CCI puede definirse como «la proporción de la variabilidad total real en el resultado que puede atribuirse a las diferencias entre conglomerados». Si los individuos de un conglomerado determinado no tuvieran ninguna probabilidad más de tener resultados similares que los de otro, el CCI sería 0. En cambio, si todos los individuos de un conglomerado tuvieran el mismo resultado el CCI sería 1.⁹ El CCI tradicional representa la correlación entre respuestas de individuos del mismo conglomerado en un momento determinado.^{1,12}

Un segundo CCI sería la correlación entre esos mismos participantes en diferentes momentos en el tiempo.¹² Aunque el análisis sobre el CCI excede el propósito de este capítulo, es necesario saber que debido a esta correlación entre participantes o, dicho de otro modo, debido a la «no independencia» de las observaciones resultantes, la aleatorización por conglomerados posee menor poder estadístico que su equivalente por individuos.^{11,12}

El *cálculo del tamaño muestral* es un elemento de cierta dificultad en estos estudios que requiere de técnicas diferentes a las habituales. El hecho de que las observaciones tiendan a ser más parecidas entre los participantes de un mismo conglomerado que entre los de dos conglomerados diferentes, hace que se requiera un mayor tamaño muestral y análisis estadísticos que lo tengan en cuenta.¹³

Debido a la variabilidad intergrupos de las observaciones, la aleatorización de conglomerados es menos eficiente que la aleatorización de individuos, incrementándose el error en la estimación del efecto del tratamiento.¹¹ En los ensayos clínicos en conglomerados, el tamaño muestral para la aleatorización calculado desde el nivel individual debe multiplicarse por un factor denominado «efecto del diseño» para proporcionar un tamaño de muestra de igual potencia que el equivalente con aleatorización por individuos. Para calcular el efecto del diseño es necesario estimar primero el CCI. Cuanto mayor es el CCI, mayor es el efecto del diseño y, por tanto, mayor el tamaño muestral necesario para igualar la potencia del ensayo clínico en individuos equivalente.⁹

Aunque obviamente el cálculo del tamaño de la muestra es específico de cada estudio, se puede asumir como criterio válido de eficiencia del diseño la varianza del efecto estimado. Aunque no entraremos en su cálculo matemático, como norma general se debe tener en cuenta que, conforme aumenta el CCI, aumentan el efecto del diseño y el error estándar del efecto del tratamiento. Dicho de otro modo: si el CCI fuera 0, el efecto del diseño sería 1 y, por tanto, el error estándar del efecto del tratamiento tras la aleatorización por conglomerados sería el mismo que el obtenido con la aleatorización por individuos.¹¹

Asimismo, tanto el incremento del número de individuos, n , de un conglomerado como el del número de conglomerados, K , disminuyen el error estándar y aumentan el poder y la precisión estadísticos. Cuando se tiene que optar por aumentar uno de los dos, n o K , es más efectivo incrementar K , pues el incremento de n va asociado a su vez a un incremento del efecto del diseño.¹¹ La limitación a este proceder es que el aumento del número de conglomerados suele suponer un aumento importante de los costes que no siempre puede asumirse. Por tanto, es necesario tener todos estos factores en cuenta en la fase de diseño del estudio para optimizar la eficiencia de un ensayo de este tipo.^{9,11}

Debido a que este tipo de ensayos clínicos son estudios de corte pragmático en los que se evalúa la efectividad más que la eficacia, se debe contemplar cuidadosamente tanto la validez interna como la externa. Es sabido que un insuficiente tamaño de la muestra es un obstáculo para la *validez interna*, dado que

pone en riesgo la capacidad del estudio para detectar diferencias que existen realmente, pero también existen otras limitaciones relacionadas con el enmascaramiento. En ocasiones, los conglomerados son distribuidos aleatoriamente antes de que se hayan identificado y/o reclutado los individuos que los formarán, por lo que si quien asume esa tarea de identificación y reclutamiento no es ajeno a la asignación de las intervenciones a los conglomerados, se pueden introducir sesgos. Lo mismo sucede con la evaluación de las observaciones, la ausencia de enmascaramiento en el evaluador se considera habitualmente una de las fuentes de sesgos más importantes.⁷

En la valoración de la *validez externa* de un ensayo clínico en conglomerados, en tanto se refiere al grado de aplicabilidad de los resultados del estudio a individuos o grupos ajenos al estudio, es esencial determinar si la muestra es representativa de la población de interés, para lo cual la muestra debe ser adecuadamente obtenida y estar convenientemente descrita. Del mismo modo, los conglomerados incluidos deben describirse correctamente con el fin de valorar si son representativos de contextos más amplios, y si las intervenciones se aplican como en la práctica clínica real y durante un periodo similar. La información sobre las características de los profesionales sanitarios o las organizaciones que se incluyen en los estudios son especialmente importantes ya que el impacto que pueden tener en los resultados finales es mayor que el esperable en los ensayos clínicos en individuos.⁷

A menudo, en la literatura sobre ensayos clínicos en conglomerados falta

información suficiente para poder juzgar la validez externa de estos estudios. Glasgow *et al.*¹⁴ desarrollaron en 1999 un marco para caracterizar el impacto de las intervenciones en la salud pública denominado marco RE-AIM (tabla 2) que ha sido usado en multitud de publicaciones sobre este tipo de ensayos hasta la actualidad.¹⁵ Cuatro de las cinco dimensiones del marco RE-AIM están relacionadas con la validez externa: alcance, adopción, implementación y mantenimiento. Una revisión sistemática llevada a cabo por Eldridge *et al.*⁷ sobre un total de 34 ensayos clínicos en conglomerados con el fin de evaluar su validez interna y externa puso de manifiesto ciertas deficiencias.

Así, en cuanto a la primera dimensión, observaron defectos principalmente en el enmascaramiento de los participantes en la asignación y en la evaluación de la variable principal con

enmascaramiento para la asignación, pues solo en un 56% y un 44% de los casos, respectivamente, se siguieron los procedimientos para mejorar la validez interna. En cuanto a la segunda dimensión, se evidenciaron deficiencias especialmente en cuanto a la discusión sobre cómo los conglomerados analizados pueden diferir de otros que no se incluyeron en el análisis, y a la comparación de las características entre los conglomerados reclutados y los no reclutados, con un 12% y un 33% respectivamente de cumplimiento con los procedimientos para mejorar la validez externa.

3.1.3. Sesgos

En un ensayo clínico en conglomerados, a los riesgos potenciales de los ensayos clínicos en individuos, hay que añadir los específicos propios de su diseño. El control de los sesgos es esencial desde el punto de la validez interna, hasta el

*Tabla 2. Marco RE-AIM. Dimensiones de evaluación.
Adaptado de Glasgow et al.¹⁴*

Dimensión*	Nivel
Alcance (proporción de la población diana que participó en la intervención)	Individual
Eficacia (tasa de éxito si se implementó como se indica en las guías, definida como resultados positivos menos resultados negativos)	Individual
Adopción (proporción de centros, consultas y planes que adoptarán la intervención)	Organización
Implementación (grado en que se implementa la intervención en la práctica habitual)	Organización
Continuidad (grado en que un programa se mantiene en el tiempo)	Individual

* El producto de las cinco dimensiones da como resultado la puntuación del impacto en salud pública (efecto basado en la población).

punto de que esta puede considerarse como el grado en que el diseño y el desarrollo de un estudio ha contemplado y prevenido dichos sesgos.¹³ En este sentido es fundamental poner atención a los sesgos de selección.

En cualquier ensayo clínico se pueden introducir sesgos si la pérdida de pacientes para el seguimiento es elevada o no se hace un análisis por intención de tratar, pero en los ensayos clínicos en conglomerados existe una fuente adicional de sesgos de selección derivada del hecho de que, en muchas ocasiones, la asignación aleatoria de los conglomerados se lleva a cabo antes del reclutamiento de los participantes en cada uno de ellos, lo que puede dar como resultado que se pierdan los beneficios de la aleatorización.^{13,16}

Dentro de los ensayos clínicos en conglomerados pueden considerarse diferentes escenarios:^{16,17}

a) Ensayos en los que no se reclutan individuos, sino directamente conglomerados

En estos casos se pueden introducir sesgos si quien identifica a los participantes conoce la asignación.

Como ejemplo de este caso, se puede comentar el ensayo clínico en conglomerados llevado a cabo por Feder *et al.*¹⁸ para mejorar la seguridad de mujeres que sufrían violencia doméstica. En él se asignaron aleatoriamente 51 equipos de centros de atención primaria de Londres a la intervención experimental —una formación específica para esos equipos que posteriormente pondrían en práctica en sus centros— o al control —ausencia de intervención—. Los participantes a

reclutar fueron los médicos de atención primaria, no las mujeres en situación de violencia doméstica. En este ejemplo, si el encargado de identificar a estas mujeres conoce la asignación puede mostrar diferente interés en que participen en función del grupo asignado y, por tanto, poner en riesgo la comparabilidad de los grupos (v.gr., si sabe que están en el grupo control puede considerarlo poco interesante para las mujeres y dar lugar a un bajo número de componentes de ese conglomerado).

b) Ensayos que identifican o reclutan participantes individuales antes de la aleatorización del conglomerado

En este caso se podrían evitar o minimizar los desequilibrios en el número y características de los integrantes de cada conglomerado identificando primero una cohorte según factores de riesgo, y asignando aleatoriamente con posterioridad los conglomerados.

Como ejemplo de este caso, en un estudio en Ghana¹⁹ sobre una intervención educativa para reducir el consumo de sal y evaluar su impacto en la prevención de ictus, se seleccionaron 1.896 individuos entre 40 y 75 años de los censos locales y se estratificaron por edad y sexo. De ellos, 1.013 (53%) otorgaron su consentimiento. Cuando se concluyó el reclutamiento de dos aldeas completas se llevó a cabo la aleatorización al grupo experimental y al control.

c) Ensayos en los que se identifica o recluta a los participantes tras la aleatorización de los conglomerados

Los reclutadores, entonces, deben ser ajenos a la asignación (esto es, deben

estar enmascarados), pues de lo contrario existe riesgo de sesgos de selección (abandonos y/o conglomerados vacíos) que se manifestarán en el tamaño del efecto obtenido.

Así, en un estudio en India²⁰ en el que se pretendía evaluar los efectos del consejo médico en los cuidados que se proporcionaba en las familias a los niños enfermos, los encargados del reclutamiento de los niños y sus madres eran personas ajenas a los médicos que desconocían los objetivos exactos del estudio, solo sabían que se iba a evaluar la carga de las enfermedades infantiles y la respuesta de las familias frente a ella.

Debido a la arquitectura jerárquica de los ensayos clínicos en conglomerados, las desviaciones de protocolo o las pérdidas de seguimiento pueden producirse en el nivel grupal —es decir, afectar a uno o varios de los conglomerados en su conjunto— o en el individual, por lo que debe revisarse si aquellas son comparables en ambos niveles. La retirada prematura o las pérdidas de seguimiento de un conglomerado o de integrantes de un conglomerado se maneja del mismo modo que si ocurriera en un ensayo clínico tradicional, esto es, empleando un análisis estadístico *ad hoc* para datos ausentes. El cambio de participantes de un conglomerado a otro o la fusión de conglomerados son hallazgos específicos de este tipo de ensayos que no suponen problemas per se, ya que pueden manejarse manteniendo los conglomerados para el análisis tal y como se asignaron aleatoriamente.¹³

Por otra parte, si el número de individuos que participan en los conglome-

rados del grupo control y del grupo de intervención es diferente, puede producirse un efecto de dilución.¹⁶ Por ejemplo, si la tasa de individuos participantes en el grupo experimental es baja o sustancialmente inferior a la del grupo control, el efecto de la intervención quedará diluido y podría repercutir en la validez interna del estudio.

Para reducir los sesgos, además de intentar identificar a los participantes antes de la aleatorización de los conglomerados o hacer que sea una persona ajena a la asignación (enmascarada) quien realice el reclutamiento, debe procurarse que las pérdidas de seguimiento estén equilibradas en los dos —o más— grupos del estudio y que el análisis estadístico se realice por intención de tratar (ITT).¹⁶

La principal diferencia, en cuanto a la aplicación del ITT, entre los ensayos clínicos en conglomerados y los ensayos clínicos con individuos estriba en que en estos últimos se conoce qué pacientes se asignaron aleatoriamente y esto debe tenerse en cuenta en el análisis, mientras que en los primeros se conoce qué conglomerados se asignaron aleatoriamente, pero con frecuencia no se sabe con exactitud qué participantes han sido incluidos en cada conglomerado. Aunque a este respecto existen matices en función de si el estudio es un ensayo clínico en conglomerados puro (es decir, no admite reclutamiento individual debido a que la intervención es grupal per se), o con reclutamiento activo (porque la intervención se aplica al individuo), en ambos casos este es el principal reto para aplicar el ITT y preservar que los grupos sean comparables.¹³

En los ensayos clínicos en conglomerados puros se debe poner especial cuidado en el cumplimiento del protocolo por parte de los encargados del reclutamiento de los conglomerados antes de su aleatorización, pues actualmente no se dispone de métodos estadísticos para limitar el sesgo debido a conglomerados vacíos. En aquellos con reclutamiento activo, por su parte, se puede optar por asignar aleatoriamente los conglomerados solo cuando está identificado el primer participante (caso índice), o enmascarar a los reclutadores para la asignación, como se ha comentado previamente. De esta manera se podrían prevenir tanto los conglomerados vacíos como las desigualdades en el reclutamiento.¹³

3.2. Ética

Nuestro conocimiento actual sobre la ética de la investigación clínica se basa principalmente en los ensayos clínicos de aleatorización por individuos, en los que estos son simultáneamente la unidad de aleatorización, experimentación y observación. Dado que la diana es el individuo, la ética se enfoca a proteger la libertad y el bienestar del individuo particular.^{1,5} Los ensayos clínicos en conglomerados plantean aspectos éticos complicados porque, por una parte, se trata de grupos, no simplemente de individuos (y nuestro conocimiento del valor moral colectivo es incompleto), y por otra puede darse que la unidad de aleatorización, la de intervención y la de observación sean diferentes (v.gr., la intervención puede ser aplicada a médicos y la variable resultado situarse en los pacientes).²

Desde el punto de vista ético, los retos de los ensayos clínicos en conglomerados están íntimamente relacionados con quién es considerado el sujeto de investigación y, por extensión, cómo se protegen sus intereses y derechos, entre otras cosas, cuándo y cómo se proporciona información y se obtiene el consentimiento.

Los principios éticos que rigen la investigación clínica en general se basan en los tres principios fundamentales recogidos en el Informe Belmont más un cuarto de especial relevancia en los ensayos clínicos en conglomerados^{21,22} (tabla 3). Las consecuencias prácticas de estos principios requieren ajustes específicos para los ensayos en conglomerados. Así, por ejemplo, el principio de beneficencia, que justificaría la finalización prematura de un ensayo clínico en individuos sobre la base de las pruebas observadas en un análisis intermedio, puede ser de más difícil valoración en el caso de este tipo de ensayos, debido a las diferencias en los datos acumulados entre diferentes conglomerados.^{1,5}

Por otra parte, en cuanto al principio de respeto por las personas (o autonomía), adquieren una relevancia especial el papel que jugará, en primer lugar, el mecanismo de *representación* del conglomerado —*gatekeeper* o guardián, la figura que, como se verá en el apartado 3.2.3, debe requerirse para velar por los intereses de los participantes y/o del conglomerado en su conjunto antes y durante el estudio, y que constituye la puerta de acceso a dichos participantes (decisivo en la identificación de los participantes potenciales del conglomerado)— y, por último, el interés de los

Tabla 3. Principios éticos fundamentales aplicables a los ensayos clínicos en conglomerados

Respeto por las personas o autonomía ²²	Deriva de la teoría moral deontológica que establece que el ser humano tiene un valor moral intrínseco, a diferencia de los objetos cuyo valor únicamente está en función de su utilidad. Las personas son fines en sí mismas, y no medios, y por tanto autónomas y responsables de tomar sus propias decisiones. De este principio deriva la necesidad moral del consentimiento informado y la confidencialidad.
Beneficencia ²²	El principio de beneficencia obliga a no perjudicar innecesariamente a los sujetos de investigación (no maleficencia) y a procurar su beneficio siempre que sea posible.
Justicia ²²	El principio de justicia puede definirse como la obligación ética de distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de manera equitativa. De él emana por ejemplo, la necesidad de que los criterios de selección de los pacientes estén justificados para intentar garantizar que la muestra sea un reflejo fiel de la población a la que se extenderá el uso de la intervención y, por otra parte, evitar la discriminación de unos pacientes con respecto a otros (v.gr., poblaciones vulnerables).
Respeto por la comunidad ³²	Este principio implica que los investigadores tienen la obligación de respetar los valores de la comunidad a la que pertenece el individuo, proteger y fortalecer las instituciones sociales y, cuando proceda, cumplir con las decisiones tomadas por las autoridades comunitarias legítimas.

promotores, dado que puede darse el caso de que los individuos no tengan la opción de otorgar su consentimiento. No obstante se debe solicitar dicho consentimiento siempre que en la práctica sea factible, aunque el mero hecho de un diseño en conglomerados pueda intrínsecamente descartarlo.¹

Debido a esto, el papel del Comité de Ética de la Investigación (CEI) resulta fundamental, al igual que el de la figura que debe velar por los intereses de los sujetos dado que este en muchas ocasiones carecerá de información sobre el estudio. A diferencia de

lo que ocurre en los ensayos clínicos tradicionales, esta figura normalmente no recaerá en el investigador, sino en alguien ajeno al equipo investigador, siendo responsable de velar porque no se alteren los principios éticos básicos en el contexto de un ensayo clínico en conglomerados.

3.2.1. Sujeto de investigación

En este punto la primera consideración se refiere a quién es considerado «sujeto de investigación». La legislación federal estadounidense, en lo referido a la protección del sujeto de investiga-

ción,²³ lo define como «individuo vivo del que un investigador que lleve a cabo un estudio obtiene: 1) datos resultantes de una intervención o interacción con el individuo, o 2) información personal no anonimizada (identificable)».

La legislación española no contempla una definición de «sujeto de investigación», sino únicamente del «sujeto del ensayo», que resulta de lo contemplado en las Normas de Buena Práctica Clínica,^{24,25} esto es: «individuo que participa en un ensayo clínico, bien recibiendo el medicamento en investigación, bien como control». Tampoco la Ley de Investigación Biomédica²⁶ define ni hace mención al «sujeto de investigación» pero sí, en cambio, contempla a los «sujetos participantes en la investigación» como «las personas a las que se solicita su participación en un proyecto de investigación». Es decir, implica y queda restringido el concepto a que la intervención afecte *directamente* al sujeto, como queda previamente reflejado en el preámbulo cuando se establece que «esta regulación completa el marco normativo de nuestro ordenamiento jurídico sobre investigaciones en las que los seres humanos son sujetos participantes *directos*».²⁶

McRae *et al.*⁶ por su parte proponen la siguiente definición: «Un sujeto de investigación es cualquier individuo cuyos intereses pueden verse comprometidos como resultado de alguna intervención llevada a cabo en el contexto de un estudio de investigación», e incluye toda persona:

- sobre la que un investigador interviene directamente;

- sobre la que un investigador interviene mediante la manipulación de su entorno;
- con quien un investigador interactúa o de la que obtiene información personal para hacer una recogida de datos.

Según la Declaración de Ottawa sobre ensayos clínicos en conglomerados,² el sujeto de investigación debe quedar claramente identificado en el protocolo. En este caso, cuando la intervención es grupal, pero existe una aplicación directa sobre los individuos que forman parte del conglomerado, estos deben considerarse sujetos de investigación. En el caso de estudios de traslación de conocimiento en los que el objetivo son los profesionales sanitarios, estos deben considerarse participantes de la investigación pero no así sus pacientes, a menos que se intervenga directamente sobre ellos o se recoja información personal identificable para el estudio.

No obstante, la identificación del sujeto de investigación en un ensayo clínico en conglomerados puede llegar a plantear claras dificultades. Un ejemplo lo constituye el estudio llevado a cabo por Sochantha *et al.*²⁷ en el que se pretendía evaluar el impacto de la distribución de mosquiteras de cama tratadas con insecticida sobre la morbilidad y la mortalidad del paludismo en áreas remotas de Camboya. Se incluyeron 36 pueblos que fueron emparejados según la prevalencia de paludismo y cada pueblo de la pareja se asignó aleatoriamente al grupo experimental o al control —no recibir mosquiteras durante el estudio, aunque sí las recibieron una vez conclui-

do—. Se identificaron voluntarios para controlar la intervención en los pueblos y se les entrenó para que pudieran reconocer los síntomas del paludismo, realizar las pruebas diagnósticas y administrar los tratamientos. Recogieron información sobre la edad y el sexo de los pacientes, los resultados de las pruebas y los tratamientos administrados. La variable principal fue la incidencia y la prevalencia de paludismo tras la intervención, estimadas, respectivamente, mediante el número de consultas positivas de entre el total de habitantes (según los censos locales) y mediante muestras de sangre recogidas transversalmente de 250 habitantes al azar de cada pueblo antes y después de la intervención.²⁷ Por lo tanto: ¿quién es el sujeto de investigación en este estudio? ¿Todos los habitantes de los pueblos de los grupos experimental y control? ¿Los que recibieron las mosquiteras? ¿Los que proporcionaron las muestras de sangre?

3.2.2. Consentimiento informado

En la literatura sobre ensayos clínicos en conglomerados es habitual que la necesidad de obtención del consentimiento informado (CI) de los individuos del conglomerado dependa de si la intervención se aplica a nivel del grupo o del individuo. Así pues, en general, pueden diferenciarse dos tipos de intervenciones en el contexto de un ensayo en conglomerados:^{1,5,21}

- Tipo A. Intervenciones cuya aplicación es grupal y no se contempla la posibilidad de elección individual, ya que la intervención se realizaría aunque hubiera individuos que la recha-

zaran (v.gr., fluoración del suministro de agua, vídeos educativos en una sala de espera).

- Tipo B. Intervenciones cuya aplicación es individual y, por tanto, existe posibilidad de elección por parte del individuo (v.gr., estudio sobre un programa de vacunación).

Dado que se debe partir de la norma general de que el CI del sujeto debe obtenerse siempre en un estudio de investigación, independientemente del tipo de este, parece existir consenso acerca de que cuando la intervención se aplica en el nivel individual (tipo B) el CI puede y debe obtenerse.^{1,5,21} No obstante, incluso cuando el consentimiento individual para la participación sea necesario, es posible que la aleatorización de los conglomerados se haya producido antes de que los participantes hayan sido identificados por lo que, aun pudiéndose obtener el consentimiento a recibir la intervención, no sería posible obtener el consentimiento para la aleatorización. A este respecto, como norma general, deberá buscarse el CI en cuanto ello sea posible, de manera que, aunque el conglomerado ya se haya asignado aleatoriamente, el sujeto pueda decidir, antes de exponerse a la intervención, si desea participar.²¹

Sin embargo, en los que implican intervenciones grupales (tipo A), teniendo en cuenta que en muchos casos será imposible para los sujetos evitar la exposición en caso de rechazar la participación, el CI carecerá de sentido al no poder respetarse la decisión de no participar (y, por tanto, de no exponerse a las intervenciones) de quienes así lo decidieran. Siendo este enfoque correcto,

aún pueden aducirse dos justificaciones adicionales:^{5,21}

- Los requisitos éticos y reguladores acerca del CI se aplican solo a sujetos de investigación. Si se asume que, por ejemplo, los participantes solo se van a ver indirectamente afectados por la intervención, el CI de hecho no se necesita ya que no se considerarían *sujetos de investigación* (según la definición de la regulación estadounidense).
- El requisito de obtención del CI puede eximirse si se cumplen cuatro condiciones: i) la investigación no plantea más riesgo que el mínimo; ii) los derechos y el bienestar de los sujetos no se ven perjudicados; iii) la investigación no puede llevarse a cabo de otra manera, y iv) los sujetos serán informados de la existencia y posible participación en el estudio en cuanto sea posible.

La base para ello procede de la normativa estadounidense que ampara a todos los sujetos de investigación y permite a los CEI eximir del deber de obtención del CI de los participantes en los siguientes casos:^{21,23}

- La investigación no implica más riesgo que el mínimo. Ello significa que los pacientes se someterán a un riesgo equivalente al de los procedimientos de asistencia sanitaria habituales que requeriría su situación o al de las actividades de la vida diaria en su más amplio sentido. Por ejemplo, las entrevistas, las encuestas, la revisión de historias clínicas o una exploración física, son consideradas como de mínimo riesgo.

- La exención no perjudica los derechos y el bienestar de los sujetos. Complementa al anterior en el sentido de que la exención no debe suponer el incumplimiento de ninguna norma legal. El hecho de que la investigación no implique más riesgos que el mínimo puede entenderse como una base para justificar que los intereses de los sujetos están adecuadamente protegidos.
- La investigación no puede tener lugar en la práctica sin la exención del CI. En general es lo que sucede cuando las intervenciones son intrínsecamente grupales o cuando se manejan tamaños de conglomerado muy grandes.
- Los participantes recibirán toda la información pertinente sobre el estudio en el momento que sea apropiado. Aun cuando se pueda eximir del CI en un estudio, los investigadores deberán proporcionar información a los participantes acerca del mismo.

Todo esto, no obstante, plantea preguntas adicionales sobre cuándo se puede considerar que se dan esas circunstancias y se refleja en la información aportada en las publicaciones. Giraudeau *et al.*²⁸ llevaron a cabo una revisión sistemática para evaluar los problemas respecto al CI encontrados en los ensayos clínicos en conglomerados. Se revisaron 173 ensayos en conglomerados en los que faltaba al menos una parte de información respecto a la aprobación del CEI y el CI del participante. Se contactó con los autores para recabar información al respecto y se consiguió respuesta de 113 (65,3%). De estos 113 estudios solo el 33,9% tenían la aproba-

ción del CEI, el CI del participante y el consentimiento para la administración de la intervención. En más de la mitad de los estudios el CI se limitaba solo a la recogida de datos. Solo el 56,6% de los 113 ensayos estaban libres de potenciales sesgos de selección.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) establece en sus guías que «la exención de CI debe tenerse por excepcional y debe ser autorizada siempre por un CEI».²⁹ Además de los argumentos anteriormente expuestos sobre las particularidades de los ensayos clínicos en conglomerados que dificultan la obtención del CI de los participantes, el CIOMS añade algunas más:

- La estructura jerárquica que implica dos niveles de consentimiento: el de los participantes de cada conglomerado, pero también el del *guardián* (o tutor, quien ejerce de «mecanismo de representación del conglomerado»), que debe estar de acuerdo en la participación y la aleatorización.
- La aleatorización de conglomerados grandes como hospitales, pueblos, áreas geográficas, etc., implica dificultades logísticas que hacen imposible obtener el CI de los participantes.
- Dar toda la información al participante del conglomerado puede comprometer la validez interna del estudio por producir sesgos de selección (inducidos por la ausencia de enmascaramiento si la aleatorización ha tenido lugar antes del reclutamiento de los sujetos) y contaminación del grupo.

Ante esto, tanto el CIOMS como diversos autores han venido considerando la

posibilidad de transferir la obtención del CI del nivel individual al del conglomerado, es decir, a su *guardián*, de modo que este tendría potestad para autorizar a que el conglomerado participe en el estudio y sea asignado al azar a un grupo u otro del mismo.^{1,28,29}

3.2.3. Mecanismo de representación del conglomerado

El mecanismo de representación del conglomerado (*gatekeeper* o *guardián*) puede ser una persona o un organismo que representa los intereses del conglomerado, y se rige por el principio ético de actuar de buena fe y solo en pro de los intereses del conglomerado al que representa. Sería el equivalente a un tutor o representante legal o legitimado, que debe ser independiente del equipo investigador y evitar cuidadosamente posibles conflictos de intereses.¹

Dado que existe un consenso cada vez mayor acerca de la responsabilidad de los investigadores con las comunidades que participan en investigaciones, pues se asume un valor moral intrínseco en las mismas, la relación entre el investigador y la comunidad debe entenderse como una colaboración en la que la consulta a la comunidad y la negociación son aspectos clave. Si la comunidad tiene una autoridad política legítima autorizada para hablar en nombre de sus miembros, los investigadores pueden necesitar su consentimiento para participar en el estudio, lo cual no sustituye al consentimiento individual cuando este sea posible.⁵

Por su parte, Hutton *et al.*³⁰ definen a los *guardianes* como «personas con responsabilidades políticas o administrativas que están capacitados para pres-

tar consentimiento» por los integrantes del conglomerado que se asigna aleatoriamente. Sin embargo, no parece estar claro en la literatura quién constituye el mecanismo de representación cuando no existen estructuras políticas o administrativas reconocidas.

El Consejo de Investigación Médica de Reino Unido (MRC) define su papel como análogo al de los individuos en la toma de decisiones individual, debiendo considerar la participación en función de los intereses del conglomerado en su conjunto y de cada uno de sus miembros individualmente, cuando así proceda.^{1,5} Así, el MRC establece que:

- Los investigadores deben identificar un representante de cada conglomerado.
- El representante debe generar un documento formal para el conglomerado que certifique y establezca su capacidad en cuanto al conocimiento de las circunstancias, creencias y valores de los miembros del conglomerado, ser alguna autoridad delegada por o para el conglomerado, y la ausencia de conflictos de interés. Debe especificar claramente si el *guardián* considera la

participación en el ensayo clínico de interés para el conglomerado como colectividad y/o para cada uno de los miembros individualmente.

- Debe mantenerse adecuadamente informado y activo.
- El representante tiene esencialmente los mismos derechos que un paciente en un ensayo clínico con asignación aleatoria de individuos, incluyendo su retirada en el momento que lo desee sin repercusión negativa para el conglomerado, en caso de decidir que el estudio no es en interés de la colectividad.
- La aprobación por parte del CEI estará sujeta a la confirmación por el representante de que el estudio tiene interés para el conglomerado.

Gallo *et al.*³¹ llevaron a cabo una revisión sobre 300 publicaciones de ensayos clínicos en conglomerados al azar en la que identificaban los diferentes papeles que afectaban al *guardián* del conglomerado y los clasificaron en tres categorías (tabla 4). La primera se refería a la *protección de los intereses de los sujetos* e incluía:³¹

Tabla 4. Responsabilidades del *guardián del conglomerado*³¹

<p>1. Protección de los intereses de los sujetos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • autorizar la aleatorización. • consentir en representación de los componentes del conglomerado. • autorizar el acceso a los componentes del conglomerado. <p>2. Protección de los intereses del conglomerado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • autorizar la participación del conglomerado. • consulta del diseño y ejecución del estudio • aprobación del protocolo. <p>3. Protección de los intereses de la organización.</p>
--

- Autorizar la aleatorización. En los casos en los que se deben asignar aleatoriamente los conglomerados antes de que se hayan identificado los miembros de cada uno.
- Consentimiento por representación de los componentes del conglomerado. En los casos de ensayos clínicos en conglomerados puros en los que la intervención es intrínsecamente grupal y no es factible obtener el CI de los sujetos. Aun así sería posible que no se evaluaran datos procedentes de sujetos que rechazaran ser evaluados, una vez que se les hubiera informado del estudio.
- Autorizar el acceso a los componentes del conglomerado. Por ejemplo, personal de recursos humanos o médicos de centros participantes.

Según los autores,³¹ la necesidad de cubrir estos roles queda muy limitada porque si las personas solo se van a ver indirectamente afectadas por la intervención y no se va a recoger información personal sobre su salud, no se pueden considerar sujetos de investigación y, por tanto, no se requeriría obtener su CI. Por otra parte, tampoco sería necesario el CI por representación en los casos en los que el CEI autorizase una exención. En último lugar, si es posible obtener el CI de los participantes antes de recibir la intervención aunque ya se haya seleccionado aleatoriamente el conglomerado, defienden que no sería necesario el CI del representante para la aleatorización, pues queda protegido el derecho individual a rechazar la participación en el estudio y no recibir la intervención.

Ante el interrogante de quién puede tener potestad suficiente para otorgar

permiso para la aleatorización o para otorgar el CI en representación cuando los miembros de los conglomerados entran dentro de la consideración de sujetos de investigación, los autores sugieren que nadie tiene autoridad para poder decidir en nombre de personas competentes y capacitadas para hacerlo, y que, por tanto, no se deberían realizar ensayos clínicos en conglomerados basados en el permiso o el consentimiento por representación de sujetos de investigación capaces de otorgarlo por sí mismos.³¹

La segunda categoría incluía tareas relevantes sobre la *protección de los intereses del conglomerado*:³¹

- Permiso del conglomerado. Una autoridad determina si da permiso para que el conglomerado participe en el estudio —v.gr., un alcalde o un representante del gobierno local o de la comunidad—.
- Consulta del diseño y ejecución del estudio. Aunque puede producirse al mismo tiempo que el permiso anterior, en realidad se refiere a solicitar al representante opinión sobre el diseño y ejecución del estudio, pero no incluye el permiso para realizarlo.
- Aprobación del protocolo. Aunque es competencia del CEI, los representantes de los conglomerados también deben dar su visto bueno para asegurar que es consistente con los valores y las prioridades de los mismos.

La tercera y última categoría se refiere a que cuando un ensayo clínico en conglomerados afecta a los *intereses de una organización*, y un representante tiene autoridad suficiente para tomar decisiones en su nombre (teniendo en cuenta

disponibilidad de personal, implicaciones económicas de la participación, probabilidad de aceptación de los miembros, etc), debe obtenerse el permiso institucional.³¹

Una reflexión a este respecto es que los intereses del individuo, del colectivo, y de la organización pueden no ser los mismos y entrar en conflicto, lo que plantea una nueva duda: en tal caso ¿cómo se deben equilibrar?

4. COMUNICACIÓN Y PUBLICACIÓN

El grupo CONSORT se creó con el fin de mejorar la comunicación de los resultados de los ensayos clínicos con asignación aleatoria y controlados de grupos paralelos (véase capítulo 3). A lo largo del tiempo se han producido revisiones y actualizaciones de estas recomendaciones y de otras específicas para la comunicación de resúmenes.

Tabla 5. Declaración CONSORT para los ensayos clínicos en conglomerados. Adaptado de Campbell et al.⁸

- El título debe identificar correctamente que se trata de un ensayo clínico con asignación aleatoria en conglomerados.
- Se debe justificar y argumentar el diseño en conglomerados.
- Se deben especificar qué objetivos, qué intervenciones y qué resultados se refieren al nivel grupal, cuáles al individual y cuáles a ambos.
- Se debe definir el conglomerado y describir cómo se aplican a los conglomerados las características del diseño.
- Hay que mencionar los criterios de elegibilidad para los conglomerados.
- Se debe explicar cómo se ha calculado el número de conglomerados, el tamaño de cada uno, el coeficiente de correlación intraconglomerado y una indicación de su error o variabilidad.
- Se deben mencionar las técnicas de emparejamiento o estratificación si las hubiera.
- Hay que especificar cómo se generará la secuencia de aleatorización, quién reclutará los conglomerados y quién asignará las intervenciones a los conglomerados.
- Se deben mencionar los mecanismos por los que se incluirán a los individuos en los conglomerados.
- Se debe mencionar de quién se obtendrá el consentimiento (del representante del conglomerado, del individuo o de ambos) y si se hará antes o después de la aleatorización.
- En cuanto al análisis estadístico, se debe explicar cómo será tenido en cuenta el conglomerado.
- Hay que mencionar en la sección de resultados el número de conglomerados que se asignaron, cuántos recibieron el tratamiento o intervención y cuántos fueron analizados en cuanto al objetivo principal.
- Hay que informar de las pérdidas o exclusiones de conglomerados y/o individuos.

De hecho, las particularidades que presentan los ensayos clínicos en conglomerados han hecho que la declaración CONSORT se haya ocupado recientemente de este tipo de estudios.⁸ Los aspectos clave se muestran en la tabla 5 y se refieren en general a la informa-

ción aportada sobre el tipo de estudio, la identificación y características de los conglomerados, el diseño, los aspectos estadísticos en cuanto a la muestra y al análisis de los resultados y el consentimiento informado.

REFERENCIAS

1. Medical Research Council. Cluster randomised trials: methodological and ethical considerations. 2002. Disponible en: <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002406>. Consultado el 23 de julio de 2013.
2. Taljaard M, Weijer C, Grimshaw JM, Eccles MP, the Ottawa Ethics of Cluster Randomised Trials Consensus Group. The Ottawa statement on the ethical design and conduct of cluster randomised trials: précis for researchers and research ethics committees. *BMJ*. 2013; 346: f2838.
3. Taljaard M, Weijer C, Grimshaw JM, et al. Ethical and policy issues in cluster randomized trials: rationale and design of a mixed methods research study. *Trials*. 2009; 10: 61.
4. Donner A, Klar N. Pitfalls of and controversies in cluster randomization trials. *Am J Public Health*. 2004; 94: 416-22.
5. Weijer C, Grimshaw JM, Taljaard M, et al. Ethical issues posed by cluster randomized trials in health research. *Trials*. 2011; 12: 100.
6. McRae A, Weijer C, Binik A, et al. Who is the research subject in cluster randomized trials in health research? *Trials*. 2011; 12: 183.
7. Eldridge S, Ashby D, Bennett C, Wakelin M, Feder G. Internal and external validity of cluster randomised trials: systematic review of recent trials. *BMJ*. 2008; 336: 876.
8. Campbell MK, Piaggio G, Elbourne D, Altman DG. Consort 2010 statement: extensión to cluster randomised trials. *BMJ*. 2012; 345: e5661.
9. Christie J, O'Halloran P, Stevenson M. Planning a cluster randomized controlled trial. *Nurs Res*. 2009; 58: 128-34.
10. Ray WA, Stein CM, Byrd V, et al. Educational program for physicians to reduce use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among community-dwelling elderly persons. *Med Care*. 2001; 39: 425-35.
11. Van Breukelen GJP, Candel MJJM. Calculating simple sizes for cluster randomized trials: we can keep it simple and efficient! *J Clin Epidemiol*. 2012; 65: 1212-8.
12. Preisser JS, Reboussin BA, Song EY, Wolfson M. The importance and role of intracluster correlations in planning cluster trials. *Epidemiology*. 2007; 18: 552-60.
13. Giraudeau B, Ravaud P. Preventing bias in cluster randomised trials. *PLoS Med*. 2009; 6: e1000065.
14. Glasgow RE, Vogt TM, Boles SM. Evaluating the Public Health Impact of Health Promotion Interventions: The RE-AIM Framework. *Am J Public Health*. 1999; 89: 1322-7.
15. Gaglio B, Shoup JA, Glasgow RE. The RE-AIM framework: a systematic review of use over time. *Am J Public Health*. 2013; 103: e38-46.
16. Hahn S, Puffer S, Torgerson DJ, Watson J. Methodological bias in cluster randomised trials. *BMC Med Res Methodol*. 2005; 5: 10.
17. Eldridge S, Kerry S, Torgerson DJ. Bias in identifying and recruiting partici-

- pants in cluster randomised trials: what can be done? *BMJ*. 2009; 339: b4006.
18. Feder G, Davies RA, Baird K, et al. Identification and referral to improve safety (IRIS) of women experiencing domestic violence with a primary care training and support programme: a cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378: 1788-95.
 19. Kerry SM, Capuccio FP, Emmett L, Eastwood JB, Plange-Rhule J. Reducing selection bias in a cluster randomised trial in 12 West African villages. *Clin Trials*. 2005; 2: 125-9.
 20. Mohan P, Iyengar SD, Martines J, Cousens S, Sen K. Impact of counselling on careseeking behaviour in families with sick children: cluster randomised trial in rural India. *BMJ*. 2004; 329: 266.
 21. McRae A, Weijer C, Binik A, et al. When is informed consent required in cluster randomized trials in health research? *Trials*. 2011; 12: 202.
 22. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. April 18, 1979. Disponible en: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>. Consultado el 12 de julio de 2013.
 23. Common Rule for the Protection of Human Subjects. Health and Human Services. EEUU. 2009. Disponible en: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpreulations.pdf>. Consultado el 22 de julio de 2013.
 24. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf. Consultado el 23 de julio de 2013.
 25. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004.
 26. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
 27. Sochantha T, Hewitt S, Nguon C, et al. Insecticide-treated bednets for the prevention of Plasmodium falciparum malaria in Cambodia: a cluster-randomized trial. *Trop Med Int Health*. 2006; 11: 1166-77.
 28. Giraudeau B, Caille A, Le Gouge A, Ravaud P. Participant informed consent in cluster randomized trials: review. *PLoS ONE*. 2012; 7: e40436.
 29. Council for International Organizations of Medical Sciences. Disponible en: <http://www.cioms.ch/>. Consultado el 23 de julio de 2013.
 30. Hutton JL. Are distinctive ethical principles required for cluster randomized controlled trials? *Stat Med*. 2001; 20: 473-88.
 31. Gallo A, Weijer C, White A, et al. What is the role and authority of gatekeepers in cluster randomized trials in health research? *Trials*. 2012; 13: 116.
 32. Weijer C, Emanuel EJ. Protecting communities in biomedical research. *Science*. 2000; 289:1142-4.