

# Ensayos clínicos por conglomerados (clusters)

Cluster clinical trials

Gastón Perman <sup>§</sup>

## Resumen

Un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados se da cuando se aleatorizan grupos (clusters) de individuos a las distintas ramas. Puede ser la única o mejor opción de diseño ante determinadas circunstancias: si hay un claro agrupamiento (biológico o funcional) en donde algunos individuos de análisis son más parecidos entre sí que otros; si las intervenciones a evaluar se realizan a nivel del conglomerado; cuando hay riesgo de contaminación; o por practicidad, costos o conveniencia. Entre los problemas más importantes que conllevan se encuentran posibles sesgos (especialmente cuando el reclutamiento de los individuos se realiza luego de la aleatorización, o no existe ceguera), así como mayor complejidad en el diseño y análisis. Asimismo, si no se tienen en cuenta la agrupación de individuos por conglomerados para el cálculo del tamaño muestral o del análisis de los datos, se podrían obtener resultados incorrectos. Estos estudios deben explicitar, además de lo habitualmente reportado: por qué se decidió realizar un diseño por conglomerados; si los objetivos, intervenciones y puntos finales a evaluar apuntan a nivel del conglomerado, individual, o ambos; describir los criterios de inclusión a nivel del conglomerado e individual; mostrar cómo se hicieron el cálculo del tamaño muestral y los análisis considerando los conglomerados; aclarar si los pacientes, profesionales actuantes e investigadores estaban ciegos a las ramas de investigación; y discutir la generalizabilidad de los resultados, entre otros. Si bien tienen mayor complejidad, estos estudios son cada vez más frecuentes. Es un diseño muy útil si está bien desarrollado y es importante conocer sus particularidades.

## Abstract

We perform a cluster randomized controlled trial when we randomize groups (or clusters) of individuals (whether humans, cells, or clinics) to different study arms, and not simply individuals. It can be the only or best study design option in certain circumstances: if there is a clear grouping, when some subjects of analysis are more similar among them than the rest; if interventions to be evaluated are made at cluster level; when there is risk of "contamination" or cross-over; or because of practicality, costs or convenience according to researchers judgment. Cluster trials are associated with important issues: risk of bias (especially when individuals recruitment is made after randomization, or if there was no blinding); and the need of more complex design and analysis. If we do not take clusters into account in the sample size estimation and data analysis, we could get misleading results. When reporting these studies, researchers should make explicit (in addition to standard reporting requirements): the rationale for a cluster design; if the objectives, interventions and endpoints are for clusters, individuals or both; the inclusion criteria for clusters and individuals; how they did sample size estimations and data analysis considering cluster design; if patients, health care professionals and researchers were blind; and if results can be generalized. Even though cluster randomized controlled trials are more complex, these studies are increasingly common. It is a very useful design, if correctly done. And it is important to understand its main characteristics.

**Palabras clave:** métodos epidemiológicos, análisis por clusters, diseño de estudios, ensayo clínico aleatorizado por clusters.

**Key words:** epidemiologic methods, cluster analysis, research design, randomized controlled trial.

Perman G. Ensayos clínicos por conglomerados (clusters). *Evid Act Pract Ambul.* 2017;20(1):22-25.

## Introducción

Cada tanto, cuando leemos o escuchamos sobre un trabajo científico, aparece el concepto de "ensayo clínico por conglomerados" (en inglés clusters), que en este artículo usaremos como sinónimos. Y en estos casos, muchos de nosotros no terminamos de entender bien qué significa esto, ni por qué se hizo, ni qué tenemos que tener en cuenta a la hora de interpretarlo. En síntesis: ¿en qué se diferencia un ensayo clínico aleatorizado simple de uno por conglomerados? En este artículo repasaremos los conceptos más importantes relacionados con este tipo de diseño, lo que nos permitirá evaluar la calidad de un estudio con estas características, y determinar si los resultados que comunica son confiables.

## ¿Qué es un estudio por conglomerados?

Un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados es un ensayo clínico en el que, en vez de ser asignados en forma aleatoria los individuos observados -como en un ensayo clínico tradicional-, son asignados grupos (conglomerados) de individuos a las distintas ramas de intervención, también en forma aleatoria. El término conglomerado hace referencia a un agrupamiento de algo. Los conglomerados -o conjuntos o agrupamientos- pueden darse en

distintos niveles, desde, por ejemplo células, hasta servicios de un sistema de salud.

Por ejemplo, ¿cuándo habría que pensar en que pueden existir conglomerados a nivel celular? La clave es pensar en si las mínimas unidades de observación en la investigación (en este caso las células) son todas diferentes entre sí o, por el contrario, si existe mayor semejanza entre algunas de ellas respecto de otras. Por ejemplo, si se pueden generar grupos o conglomerados en donde las unidades (en este caso células) que los integran se parecen más entre ellas que a las unidades de otros conglomerados. Podemos pensar, por ejemplo, en los estudios de fertilidad que estudian la respuesta de ovocitos (óvulos) ante distintas técnicas reproductivas. Si el investigador trabaja con una muestra de 100 ovocitos, no es lo mismo obtener un ovocito de 100 mujeres, que diez ovocitos de diez mujeres. Si bien en este último caso, también tendremos un total de 100 ovocitos, los diez ovocitos de cada una de las mujeres serán más parecidos entre sí, que respecto de los ovocitos de las otras mujeres (ya que en la práctica serían como "hermanos" o "medio-hermanos"). Dicho de otra forma, las unidades observadas no son completamente independientes, y veremos luego las implicancias de esta falta de "independencia" entre los individuos o unidades de análisis. Analizando este ejemplo desde el concepto de los conglomerados

<sup>§</sup> Programas Médicos del Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Servicio de Clínica Médica del HIBA. Instituto Universitario del HIBA. [gaston.perman@hospitalitaliano.org.ar](mailto:gaston.perman@hospitalitaliano.org.ar)

dos, podemos decir que el agrupamiento natural se da al nivel de la mujer. Por lo tanto, las mujeres conformarán los distintos conglomerados que se recluten para un estudio, y ellas serán asignadas aleatoriamente a las diferentes ramas o intervenciones. Los ovocitos, miembros de cada uno de los conglomerados (mujeres) serán las unidades de observación y análisis del estudio. En síntesis, las diez mujeres serán aleatorizadas a, por ejemplo, dos ramas terapéuticas, cinco en cada una. Pero lo que será analizado serán los resultados en los 100 ovocitos. Lo que habrá que tener en cuenta es esta dependencia de las unidades de observación (ovocitos) respecto de los conglomerados, que los agrupan violando de alguna manera la asunción de independencia que se espera que tengan las diferentes observaciones en la mayoría de las pruebas estadísticas utilizadas en los ensayos clínicos habituales con aleatorización por individuo (no por conglomerado).

Ahora bien, ¿dónde puede haber conglomerados en nuestra práctica clínica habitual? Precisamente, en la práctica que cada uno realiza en su lugar de trabajo. Es por eso que este tipo de diseño es muy usado para la evaluación de los Servicios de Salud.

Pensemos en las diferencias que suele haber entre nuestros pacientes y los de otro colega. Es posible que algún profesional, ante la queja de sus pacientes sobre dolor abdominal, les pida enseguida una ecografía. Y otro profesional, no lo haga inicialmente. Si bien podemos usar nuestro juicio clínico y decidir a qué paciente le pediremos una ecografía y a cuál no, en general todos nuestros pacientes con dolor abdominal serán estudiados de una forma más parecida entre sí que los pacientes con mismas características que consultan a otro profesional. Por lo tanto, aquí también se puede ver un agrupamiento en torno al profesional tratante (conglomerados).

En un ensayo clínico que busque evaluar el rédito diagnóstico de la ecografía para el manejo inicial del dolor abdominal serán asignados aleatoriamente los profesionales (conglomerados) a las distintas ramas, por ejemplo, cuidados usuales de acuerdo al profesional tratante o bien, cuidados usuales más ecografía, como parte de una protocolización de una primera consulta de dolor abdominal.

Los pacientes serán los miembros de cada conglomerado. Todos los pacientes del mismo conglomerado recibirán la misma intervención a la que hayan sido asignados en forma aleatoria y serán las unidades de observación que serán analizadas para evaluar los resultados, teniendo en cuenta su dependencia al conglomerado de pacientes asignado (los tratados por el mismo médico).

Vale destacar que también puede observarse un agrupamiento por conglomerados a nivel de lo que cada clínica, sanatorio u hospital hace puertas adentro, cuando se lo compara con lo que se realiza en otras instituciones, por ejemplo respecto de las tasas de realización de rastreo de cáncer de cérvix o de colon. Por ejemplo, con el objetivo de poner a prueba la eficacia de una nueva estrategia de rastreo de cáncer de cérvix o colon pueden ser asignados en forma aleatoria todos los miembros (profesionales de salud y/o pacientes) de ese conglomerados (hospital), lo que hará que sean sometidos a al mismo proceso al que fue aleatorizado el conglomerado.

### ¿Cuándo es importante realizar un ensayo por conglomerados?

Como veremos más adelante, los diseños por conglomerados son más difíciles de diseñar y analizar, con sus consiguientes riesgos para la validez de sus resultados. Sin embargo, hay situaciones en las que realizar un diseño por conglomerados es

la única opción posible. Y otras, en las que es una opción más conveniente para ese contexto en particular. Veamos ahora un resumen conceptual y simplificado de los motivos más importantes para adoptar este tipo de diseño<sup>1</sup>.

En algunas situaciones, hay un claro agrupamiento (biológico o de otro tipo) de los individuos a ser analizados. Como mencionamos previamente, hay estudios de fertilidad que pretenden comparar intervenciones entre dos “poblaciones” de ovocitos. Pero si varios de ellos provienen de una misma mujer, este agrupamiento de ovocitos “medio-hermanos” debe ser tenido en cuenta como un conglomerado.

Otro caso pueden ser las intervenciones que se realizan a nivel del propio conglomerado. Por ejemplo, actividades de capacitación a profesionales, o bien cambios de procesos o de tecnologías utilizadas en determinados centros de salud. En este tipo de estudios es impracticable realizar una asignación aleatoria a nivel individual (p. ej. profesionales de la salud), ya que por definición, todos -los de ese centro de salud- estarán expuestos o no a la intervención en cuestión. Por lo tanto, lo que será asignado en forma aleatoria a recibir o no la intervención en estudio será cada uno de los centros de salud (conglomerados de profesionales de la salud).

Otro motivo para utilizar un diseño por conglomerados tiene que ver con la “contaminación”. Esta se refiere a las situaciones en las que son asignadas en forma aleatoria dos intervenciones y las personas terminan cruzándose de rama (de tratamiento aleatorizado) por haberse “contaminado”, de alguna forma, con la otra rama. Por ejemplo, nuestro equipo de trabajo realizó un ensayo clínico que comparó la mejora del control de la glucemia, de la tensión arterial sistólica y del nivel de colesterol de baja densidad (LDL) en personas con diabetes y daño de órgano blanco. La asignación aleatoria de las intervenciones fue a nivel de médico de cabecera (conglomerado) y no a nivel de cada paciente en forma individual, dado que las intervenciones de la rama “intervención activa” fueron de múltiples componentes y fueron realizadas tanto a nivel del médico como de cada uno de sus pacientes<sup>2</sup>. Ahora bien, si hubiéramos realizado la asignación aleatoria a nivel de cada uno de sus pacientes, habría ocurrido que un mismo profesional habría tenido a la vez, pacientes en la rama intervención como en la rama control, lo que habría generado un alto riesgo de contaminación.

Dicho de otra forma, en las intervenciones dirigidas al médico, ¿es posible decirle que cambie una práctica sólo ante algunos de sus pacientes y no ante todos? Poco factible, ¿no?. Además, los pacientes suelen conversar en la sala de espera, y en general los de un mismo médico se sientan cerca (del consultorio donde atiende). Es posible que allí uno le cuente al otro sobre las intervenciones diferentes que está recibiendo y el que esté en el grupo control (cuidado habitual) quiera cambiarse de rama, o viceversa. Por lo tanto, cuando hay riesgo de contaminación, ya sea a nivel del conglomerado y/o de los individuos de observación, el diseño de asignación aleatoria por conglomerados puede ser mejor que el de asignación individual.

Por último, tenemos otros motivos en los que, por practicidad, por costos o por conveniencia los investigadores pueden preferir realizar un diseño por conglomerados luego de haber evaluado sus ventajas en función de las complejidades que implica la realización de este tipo de estudios.

### Posibles problemas asociados a los diseños por conglomerados

Como mencionamos previamente, un ensayo por conglomerados es, en general, más difícil de diseñar y analizar que un estudio aleatorizado simple. Por eso, cuando leemos un trabajo en el que la asignación aleatoria fue realizada por conglomerados,

hay algunos puntos específicos en los que deberíamos prestar especial atención. Ver cuadro 1.

#### Sesgos de selección

El primero y quizás más importante: un diseño aleatorizado por conglomerados podría estar más expuesto a sesgos que un diseño con asignación aleatoria simple. Esto podría suceder si los pacientes son detectados y reclutados luego de la aleatorización a nivel de los conglomerados. En este caso, si la asignación aleatoria es realizada a nivel de clínicas (conglomerados) a una intervención u otra, y las unidades de análisis de cada una de ellas -profesionales o pacientes, según las intervenciones evaluadas- saben qué rama les tocará integrar antes de firmar el consentimiento informado -toda la clínica donde trabajan o acuden habrá sido elegida en forma aleatorizada de antemano-, podría conducir a que los individuos que participen (o que rechacen la intervención) tengan características diferentes a las de los individuos atendidos en clínicas asignadas aleatoriamente a la otra rama. Estas características diferenciales constituyen sesgos de selección. Si a esto le sumamos que a muchos estudios por conglomerados, por la complejidad de sus intervenciones, se les hace imposible o muy difícil mantener un doble ciego, el riesgo de que se cuelen sesgos de selección es alto. Esto podría significar un grave problema para la validez interna del estudio.

#### Aspectos éticos

También es importante considerar si era necesaria la solicitud de consentimiento informado a nivel del paciente/sujeto de observación para evitar que haya existido un avasallamiento de sus derechos y para evaluar qué consideraciones tuvieron los investigadores para evitarlos.

#### Ausencia de independencia entre las observaciones

Respecto de temas estadísticos relacionados con estudios por conglomerados debemos tener en cuenta que, en general, las pruebas estadísticas utilizadas para el análisis de los resultados de ensayos clínicos asumen independencia entre sí de los sujetos observados. Y cuando estos sujetos no son completamente independientes entre sí, hay que considerarlo en el análisis. Volviendo al primer ejemplo de los ovocitos de una misma mujer, estos comparten carga genética, lo que los hace más parecidos entre sí que entre ovocitos de mujeres diferentes. Cuando uno realiza pruebas estadísticas para evaluar una hipótesis de investigación, no es lo mismo la información que aportan unidades de análisis independientes, que la que aportan las que tienen algún tipo de dependencia o correlación estadística entre ellas. En este último caso, el aporte que realizan es menor, por lo que el poder para determinar si existe una diferencia real, en el caso de que esta verdaderamente exista, será menor.

¿Qué pasa si no tenemos en cuenta esta dependencia? Cuando comparemos algún atributo, los resultados que obtendremos serán artificialmente mayores que los reales. La famosa "p" que arrojan las pruebas estadísticas que no consideran la dependencia por conglomerados será más pequeña (mayor probabilidad de significancia estadística) que lo que debería y, por lo tanto, también los intervalos de confianza serán más estrechos. En síntesis, podemos llegar a concluir (erróneamente) que la diferencia que estamos analizando es estadísticamente significativa cuando en realidad podría no serlo. Las implicancias podrían ser muy negativas, si por ejemplo, al concluir equivocadamente que un tratamiento es efectivo, este se instaura como la práctica habitual. Imagínense las consecuencias, tanto en tiempo y recursos desperdiciados, como en falsas expectativas.

La otra cara de la moneda de este concepto de datos no completamente independientes es que un estudio en el que existen conglomerados tiene en realidad menor poder para demostrar diferencias que lo que tendríamos con un ensayo clínico aleatorizado simple de igual tamaño muestral a nivel individual. Por ende, esto debería ser tenido en cuenta por los investigadores "inflando" o aumentando el tamaño muestral para compensar este menor poder para detectar una eventual diferencia. En otras palabras, al ser los estudios que continen conglomerados más ineficientes estadísticamente para demostrar diferencias, el tamaño muestral debe ser mayor al de un estudio similar que no contiene conglomerados. Lo que se hace es aumentar el tamaño muestral calculado por los métodos habituales por un factor, que se estima a partir del coeficiente de correlación intra-conglomerados (en inglés intra cluster correlation coefficient: ICC). Es importante que el valor de este ICC (o algún coeficiente equivalente) se mencione explícitamente en el reporte de la investigación, tanto el que había sido estimado para calcular el cálculo del tamaño muestral (sección "Métodos"), como el verdadero valor obtenido en la investigación en cuestión (sección "Resultados") ya que el reporte de su valor será de mucha utilidad a otros investigadores que deseen diseñar estudios similares, para tomarlo como referencia de sus propias estimaciones de tamaño muestral.

#### **¿Qué aspectos clave debemos tener en cuenta a la hora de leer un estudio por conglomerados?**

Cada vez que leemos un ensayo clínico, una forma simple y práctica de orientarnos sobre qué aspectos importantes considerar, es tener en cuenta la declaración CONSORT<sup>3</sup>. Su objetivo principal es mejorar el reporte y la transparencia de este tipo de estudios. Además, indirectamente nos da pistas sobre la calidad del estudio. Esta declaración es algo que vale la pena leer y considerar para todos los ensayos clínicos.

En la misma línea, como vimos que los estudios por conglomerados tienen características diferenciales respecto de un ensayo clínico tradicional, hay una extensión de la declaración CONSORT que se refiere a este tipo especial de estudios<sup>4</sup>.

Presentaremos aquí los puntos más importantes que, desde la perspectiva de un lector cuyo trabajo principal es la atención médica, deberíamos buscar en un artículo que informe los resultados de un ensayo por conglomerados. Sin embargo, no debemos pasar por alto que el resto de los puntos en común para los ensayos clínicos tradicionales son también importantes, aun cuando aquí no los mencionemos.

En primer lugar, los autores deberían explicar por qué decidieron realizar un diseño por conglomerados. Como vimos, este tipo de estudios son siempre más complejos de diseñar y analizar y a veces, también de implementar. Además, están sujetos a mayor probabilidad de sesgos y de conflictos éticos. No obstante, no debemos olvidar que muchas veces la realización de un estudio por conglomerados es la mejor opción metodológica en determinados contextos.

También es importante que los autores hayan especificado si los objetivos, las intervenciones y los puntos finales evaluados apuntaron a nivel de los conglomerados, a nivel individual o a nivel de ambos; así como exigir que hayan descripto claramente tanto los criterios de inclusión a nivel de los conglomerados como a nivel individual.

El reporte del cálculo del tamaño muestral debe comunicar claramente las consideraciones realizadas para compensar el menor poder que tienen los ensayos por conglomerados, en el caso que aquel hubiera sido calculado como si las observaciones fueran

independientes entre sí.

Los autores también deben aclarar si los pacientes, los profesionales actuantes y los investigadores estaban ciegos a las ramas de investigación. Si no fue así, es importante que hayan justificado por qué no fue posible mantener el ciego. Muchas veces esto es muy difícil de lograr en estudios que evalúan servicios de salud. Por el contrario, en los estudios que evalúan fármacos por vía oral, la falta de ciego es difícil de tolerar.

Respecto del análisis de los datos, los autores tienen que haber descrito explícitamente como abordaron estadísticamente la dependencia por conglomerados. También, deberían comunicar (idealmente, mediante un diagrama de flujo), cuántos individuos y conglomerados eran elegibles, cuántos fueron reclutados y aleatorizados, cuántos recibieron efectivamente la intervención planificada, y cuántos fueron analizados respecto del o los resultados principales (análisis por intención de tratar).

Es importante describir no sólo las características de los individuos que fueron observados, sino también de los conglomerados que los incluyeron -por ejemplo, cuáles fueron sus diferencias-; e incluir una tabla basal con los datos a nivel individual y a nivel de los conglomerados, según corresponda.

También es importante que los autores hayan comunicado los resultados primarios y los secundarios para cada grupo, tanto a nivel individual como a nivel de los conglomerados, según corresponda, así como un coeficiente de correlación intra conglomerado (en inglés intra-cluster correlation coefficient: ICC) para cada resultado primario reportado. Este ICC sirve tanto como medida de variabilidad de los datos entre los diferentes conglomerados, como así también y como ya mencionamos, para que otros investigadores puedan realizar mejores estimaciones del tamaño muestral de futuros estudios con diseños semejantes.

Finalmente, es importante discutir la generalizabilidad de los resultados. Esto es especialmente importante cuando se evalúan

cuestiones no farmacológicas, como procedimientos o servicios de salud, dado que puede haber enormes diferencias entre las características de los conglomerados (por ejemplo hospitales) y los individuos (por ejemplo pacientes o profesionales de la salud) del estudio de investigación en comparación con los de la "vida real".

Recordemos que en este artículo solo hemos mencionado aquellos aspectos clave que tendrían que figurar en el reporte de un estudio por conglomerados, que difieren de las recomendaciones generales de la declaración CONSORT<sup>5</sup>. Sin embargo, el resto de los puntos comunes a todos los ensayos clínicos son igualmente importantes.

## Conclusión

Los ensayos clínicos aleatorizados por conglomerados son cada vez más frecuentes. Permiten evaluar algunas intervenciones que no podrían ser evaluadas de otra forma, o que darían lugar a problemas de validez. Por lo tanto, son un diseño muy útil si son bien utilizados.

Sin embargo, no están exentos de problemas. Entre los más importantes y comunes se encuentran los posibles sesgos de selección (especialmente cuando el reclutamiento de los individuos se realiza luego de la aleatorización), así como una mayor complejidad en el diseño y el análisis. Si no se tienen en cuenta los conglomerados para el cálculo del tamaño muestral o del análisis de los datos, se podrían subestimar o sobreestimar los resultados. Es importante que todos conozcamos estas particularidades a la hora de juzgar la validez interna de estos estudios que leamos, prestando atención además a su grado de generalizabilidad.

Recibido 30/12/2016 y aceptado el 20/05/2017

## Referencias

1. Eldridge S y col. A practical guide to cluster randomised trials in health services research. 2012. Wiley. Cornwall.
2. Perman G. Effectiveness of a High-risk Diabetic Patients Program. Clinicaltrials.gov NCT01051245.
3. Moher D y col. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. BMJ. 2010;340:c869.
4. Campbell M y col. for the CONSORT Group. Consort 2010 statement: extension to cluster randomised trials. BMJ. 2012 Sep 4;345:e5661.
5. Cobos Carbó A y col. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. Med Clin (Barc). 2011;137(5):213-215.



Gentileza: Foto y plegados de Claris Viviano (www.origamialalma.com)