

Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios (CONSORT CLUSTER)

Marion K. Campbell^a, Diana R. Elbourne^b y Douglas G. Altman^c

^aHealth Services Research Unit. University of Aberdeen. Aberdeen. Reino Unido.

^bMedical Statistics Unit. London School of Hygiene and Tropical Medicine. London. Reino Unido.

^cCentre for Statistics in Medicine. Oxford. Reino Unido.

Tras la publicación de la declaración CONSORT, actualmente hay un mayor conocimiento de la necesidad de publicar adecuadamente los resultados que se obtienen en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados. La declaración CONSORT incluye una lista de aspectos que se debe considerar en la publicación del ensayo clínico. La declaración CONSORT original se desarrolló para conseguir la adecuada publicación de los ensayos clínicos controlados, aleatorizados de grupos paralelos en los que se asignan a los distintos grupos de intervención participantes individuales. Sin embargo, en los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios, a los distintos grupos de estudio se asignan aleatoriamente grupos de participantes más que individuos. El proceso de asignación de grupos de participantes plantea consideraciones adicionales respecto de la publicación de los resultados y ha dado lugar a la publicación de una ampliación de la declaración CONSORT dirigida específicamente a la consideración de este tipo de ensayos. En este artículo se revisará la ampliación de la declaración CONSORT referida a los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios, con hincapié en características especiales.

Palabras clave: Ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Normas de publicación. Declaración CONSORT. Asignación aleatoria de grupos de participantes. Asignación a grupos. Lista de comprobación.

The CONSORT statement for cluster randomised trials

With the publication of the CONSORT statement there is now increased awareness of the need to adequately report the findings of randomised controlled trials. The CONSORT statement includes a checklist of items that should be addressed in the trial report. The original CONSORT statement was developed to ensure the appropriate reporting of parallel group randomised controlled trials in which individual participants are allocated to different intervention groups. In cluster randomised trials, however, groups of participants, rather than individuals, are randomly allocated to study groups. The process of allocating groups of participants raises additional reporting considerations and led to the publication of an extension to the CONSORT statement specifically for cluster randomised trials. In this paper we review the CONSORT extension to cluster randomised trials, outlining the special features of the cluster randomised trial which must be considered.

Key words: Randomised controlled trials. Reporting standards. CONSORT. Cluster randomisation. Group allocation. Reporting checklist.

Introducción

La publicación original de la declaración Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) en 1996¹ y su revisión de 2001² han dado lugar a una mayor concienciación sobre la necesidad de publicar adecuadamente los resultados que se obtienen en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados. La declaración CONSORT incluye una lista de puntos que se debe abordar en la publicación de ensayos clínicos respecto al diseño del estudio, los parámetros evaluados, el

método de selección y distribución aleatoria de los participantes y los análisis efectuados sobre los datos. Estos puntos deben basarse en la evidencia siempre que sea posible, y se deben revisar regularmente³. La declaración CONSORT también recomienda un diagrama de flujo para mostrar los cambios de los participantes desde la asignación de grupos hasta el análisis final.

La declaración CONSORT original se desarrolló para facilitar la apropiada comunicación de los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y de grupos paralelos en los que se asignan participantes individuales a los diferentes grupos de intervención. Sin embargo, en los ensayos comunitarios, más que participantes individuales, se asignan grupos de participantes a las intervenciones en estudio. El proceso de asignación de grupos de participantes plantea consideraciones adicionales respecto a la publicación de los resultados. Como reflejo de estas condiciones, recientemente se ha publicado en *British Medical Journal*⁴ una ampliación de la declaración CONSORT (*Cluster randomized trials*). En este artículo se revisa la ampliación de la declaración CONSORT relativa a los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios, con hincapié en las características especiales de este tipo de estudios. La lista de directrices CONSORT correspondiente se recoge en la tabla 1.

Características especiales de los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios

En un ensayo clínico aleatorizado comunitario (también denominado ensayo clínico aleatorizado en grupos y, ocasionalmente, ensayo clínico de campo), se asignan aleatoriamente los participantes a las intervenciones en forma de grupos compactos⁵. Estos grupos (o conjuntos de participantes) representan a menudo conjuntos de tipo administrativo o sanitario y su tamaño puede ser el de familias⁶, hospitales⁷ o grupos comunitarios enteros⁸. Las observaciones que se realizan en los diferentes individuos de cada grupo suelen estar correlacionadas, lo que tiene importantes implicaciones respecto al diseño del estudio, su elaboración y el análisis de sus resultados, dado que en este caso no se pueden aplicar los métodos estadísticos «convencionales».

Al diseñar, analizar y publicar posteriormente un ensayo clínico aleatorizado comunitario hay que considerar varias características clave. Las más importantes son: *a)* razones por las que se considera que el ensayo clínico aleatorizado comunitario es el diseño más apropiado; *b)* métodos para determinar el tamaño de la muestra; *c)* métodos para seleccionar los grupos y asignarlos a las distintas intervenciones, y *d)* métodos de análisis de los datos. A continuación se consideran estas cuestiones.

Utilización de un diseño de grupos

Dado que las observaciones efectuadas en los diferentes individuos que componen cada grupo tienden a presentar correlación, el ensayo clínico aleatorizado comunitario no es

La Health Services Research Unit está financiada por la Chief Scientist's Office del Scottish Executive Health Department. No obstante, los puntos de vista expresados en este artículo no corresponden necesariamente a los del organismo financiador. Douglas G. Altman ha recibido ayuda económica de Cancer Research, Reino Unido.

Correspondencia: Dra. M.K. Campbell.
Deputy Director and Professor.
Health Services Research Unit. University of Aberdeen.
Polwarth Building, Foresterhill. Aberdeen. AB25 2ZD. Reino Unido.
Correo electrónico: m.k.campbell@abdn.ac.uk

TABLA 1

Lista de comprobación para publicar un ensayo clínico aleatorizado comunitario

	Punto n.º	Descriptor	Informado en página número
Título y resumen	1*	Cómo se asignaron los participantes a los grupos de intervención (p. ej., «asignación aleatoria», «aleatorización» o «distribución aleatoria»), <i>especificando que esta asignación está fundamentada en grupos</i>	
Introducción			
Antecedentes	2*	Contexto científico y explicación del fundamento, <i>incluido el fundamento para el uso de un diseño de grupos</i>	
Métodos			
Participantes	3*	Criterios para la selección de los participantes individuales y <i>de los grupos</i> , así como contextos y localizaciones en los que se obtienen los datos	
Intervenciones	4*	Detalles precisos de las intervenciones pretendida para cada grupo, <i>tanto de las relativas al individuo como de las relativas al grupo o a ambos</i> , así como de la manera con la que se realizaron realmente dichas intervenciones	
Objetivos	5*	Objetivos e hipótesis específicos y <i>su pertinencia respecto del individuo, el grupo o ambos</i>	
Resultados	6*	Presentación clara de los criterios de valoración principal y secundarios, <i>de su pertinencia a nivel individual, grupal o a ambos</i> , y –siempre que sea aplicable– de cualquier método utilizado para incrementar la calidad de las medidas (p. ej., observaciones múltiples, formación de evaluadores)	
Tamaño muestral	7*	Forma de determinación del tamaño <i>total</i> de la muestra (<i>incluidos el método de cálculo, el número de grupos, el tamaño de los grupos, el coeficiente de correlación intragrupo [CCI o κ^2] y la indicación de su incertidumbre</i>). Si procede, los análisis y reglas de interrupción	
Aleatorización			
Generación de la secuencia	8*	Métodos utilizados para generar la secuencia de asignación aleatoria, incluidos los detalles de cualquier restricción (p. ej., bloqueo, estratificación, <i>apareamiento</i>)	
Asignación oculta	9*	Métodos utilizados para implementar la secuencia de asignación aleatoria, <i>con especificación de que la asignación aleatoria se realizó sobre grupos más que sobre individuos</i> y clarificando si la secuencia se mantuvo oculta hasta la asignación de las intervenciones	
Implementación	10	Investigadores que realizaron la secuencia de asignación aleatoria, aquellos que seleccionaron a los participantes y aquellos que los asignaron a sus grupos	
Cegado (enmascaramiento)	11	Si los participantes, quienes administraron las intervenciones o quienes evaluaron los resultados, conocían o no la intervención asignada. Si procede, cómo se evaluó el éxito del enmascaramiento	
Métodos estadísticos	12*	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en el análisis principal, <i>indicando la forma con la que se tuvo en cuenta el agrupamiento de los pacientes</i> ; métodos para análisis adicionales como los análisis de subgrupos y los análisis ajustados	
Resultados			
Flujo de participantes	13*	Flujo de <i>grupos</i> y de participantes individuales en cada fase (se recomienda especialmente el uso de un diagrama). Específicamente para cada grupo, señalar el <i>número de grupos</i> y el número de participantes asignados aleatoriamente que recibieron el tratamiento propuesto, que finalizaron el protocolo del estudio y que se incluyeron en el análisis del criterio principal de valoración. Describir las desviaciones respecto del protocolo planificado del estudio, junto con las razones de ello	
Reclutamiento	14	Fechas de los periodos de selección y seguimiento	
Datos basales	15*	Información inicial respecto de cada grupo, <i>a nivel individual y de grupo, si fuera aplicable</i>	
Números analizados	16*	El <i>número de grupos</i> y participantes (denominador) de cada grupo incluidos en cada análisis, con definición de si el análisis se realizó mediante «intención de tratar». Presentación de los resultados en números absolutos, siempre que sea posible (p. ej., 10/20, no 50%)	
Resultados y estimación	17*	Para cada criterio de valoración principal y secundario, el resumen de los resultados de cada grupo <i>a nivel individual o de grupo según lo aplicable</i> , así como la magnitud estimada del efecto y su grado de precisión (p. ej., intervalo de confianza del 95%), <i>junto con un coeficiente de correlación intragrupo (CCI o κ^2) para cada criterio principal de valoración</i>	
Análisis complementarios	18	Evaluación de la multiplicidad y la presentación de cualquier otro análisis realizado, incluidos los análisis de subgrupo y los análisis ajustados, indicando los que estaban preespecificados y los que son exploratorios	
Eventos adversos	19	Todos los eventos y efectos adversos importantes en cada grupo de intervención	
Discusión			
Interpretación	20	Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones, y los riesgos asociados a la multiplicidad de análisis y de variables	
Generalización	21*	La posibilidad de extrapolación (validez externa) de los resultados obtenidos en el estudio <i>a individuos, grupos o ambos (según lo relevante)</i>	
Evidencia global	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual	

*Modificación respecto de CONSORT². Las modificaciones respecto de la lista anterior aparecen en cursiva.

estadísticamente tan potente como el ensayo clínico en el que se realiza la asignación aleatoria individual de un mismo número de participantes a los distintos grupos. Por ello, en los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios es necesaria la participación de un mayor número de individuos. Según las normas éticas sobre la realización de ensayos clínicos (p. ej., la declaración de Helsinki), se considera poco ético exponer innecesariamente a las personas a los riesgos de la investigación. Dado que en un ensayo clínico aleatori-

zado comunitario es necesaria la participación de un elevado número de individuos, es imprescindible justificar el uso de este diseño (tabla 1, punto 2 de la lista) que requiere un mayor tamaño muestral.

Hay varias circunstancias en las que el ensayo clínico aleatorizado comunitario es el diseño más apropiado¹⁰. En concreto, cuando los programas sanitarios se implementan en el orden organizativo más que individual, la evaluación de estos programas se debe realizar mediante este tipo de ensayos.

Por otra parte, en los casos en los que pueda existir una «contaminación» (la introducción no intencionada de la intervención activa en el grupo control), la asignación aleatoria en grupo puede minimizar este problema. Por ejemplo, se puede considerar un ensayo clínico diseñado para evaluar una intervención educativa dirigida a la disminución del consumo de cigarrillos en los colegios. Si se realizara la asignación aleatoria de los alumnos individuales para recibir o no recibir un folleto informativo, los alumnos del grupo de intervención podrían compartir la información con los alumnos del grupo control pertenecientes a su misma clase, lo que daría lugar a una disminución de las tasas de consumo de cigarrillos en el grupo control. Así, se podría producir una dilución del efecto real de la intervención en el análisis del estudio. En esta situación, la asignación aleatoria de clases enteras del colegio o de colegios completos podría minimizar la amenaza de contaminación. Finalmente, el ensayo clínico aleatorizado comunitario puede ser el único diseño factible que permita la evaluación en algunas circunstancias; por ejemplo, cuando las estrategias educativas para el adecuado control de los pacientes se dirigen hacia los profesionales sanitarios, la única estrategia apropiada es la asignación aleatoria de los profesionales sanitarios más que de los pacientes individuales.

Consideraciones relativas al tamaño de la muestra

Las fórmulas que determinan el tamaño de la muestra asumen que los resultados obtenidos en cada individuo son independientes. Dado que las observaciones efectuadas sobre los individuos que conforman grupos no son independientes, el tamaño adecuado de la muestra en un ensayo clínico aleatorizado comunitario no es el número total de individuos. Por tanto, es importante señalar el ajuste del tamaño de la muestra debido al agrupamiento de los datos (tabla 1, punto 7 de la lista).

La reducción del tamaño efectivo de la muestra depende de dos factores principales: el tamaño medio del grupo y el grado de correlación entre los individuos que constituyen los grupos¹¹. Una medida estadística de esta dependencia intragrupos es el coeficiente de correlación intragrupo (CCI) o ρ ¹². El CCI explica el hecho de que en un ensayo comunitario haya que considerar dos componentes distintos de la variación: *a*) la varianza entre los individuos, y *b*) la varianza entre los grupos. El CCI está fundamentado en la relación entre ambos componentes, y se define como la proporción de la varianza total del resultado que se puede atribuir a la diferencia existente entre los grupos¹⁰. El CCI adopta un valor entre 0 y 1 (los valores negativos son posibles desde un punto de vista teórico, pero en la práctica se truncan a 0). Hayes y Bennett¹³ han descrito un coeficiente alternativo, κ . Si se asume que m es el tamaño medio del grupo, entonces el factor de inflación apropiado de la muestra (también denominado efecto del diseño¹⁴) asociado a la asignación aleatoria de los grupos es:

$$1 + (m - 1) \rho$$

Aunque el CCI es generalmente muy pequeño (a menudo, inferior a 0,05), su importancia en el efecto del diseño puede ser considerable, especialmente en los casos en que el tamaño del grupo es grande. Por ejemplo, incluso con un CCI muy pequeño (0,01), si el tamaño del grupo fuera 100, la estimación estándar del tamaño de la muestra se tendría que duplicar para conseguir una potencia estadística equivalente a la que existiría en un ensayo clínico con asignación aleatoria de participantes individuales. Dado que, cuando se realiza el diseño de un estudio, el CCI suele ser desconocido, es posible utilizar estimaciones obtenidas en

estudios previos para realizar los cálculos del tamaño de la muestra^{15,16}, teniendo en cuenta la imprecisión del CCI estimado¹⁷.

Selección y asignación de los grupos de participantes

El control de seguimiento de un ensayo comunitario también es distinto de un ensayo clínico aleatorizado individual. En concreto, en un ensayo comunitario pueden aparecer sesgos en dos facetas (de grupo o individual). El riesgo del sesgo de selección se ha considerado una amenaza especialmente importante cuando se aplica este diseño y puede aparecer en cualquiera de los dos aspectos citados¹⁸. La razón principal es que la asignación del tratamiento está predeterminada para cada miembro del grupo de forma que el voluntario puede conocer la intervención que se le asignará y, por tanto, aumenta el riesgo de inclusión selectiva de los participantes procedentes de un mismo grupo. En una revisión reciente de 36 ensayos clínicos de grupos se observó que en 14 (39%) de ellos existían pruebas de un posible sesgo individual. Por tanto, es importante definir los métodos utilizados para evitar los sesgos en los ensayos clínicos de grupos (tabla 1, puntos 8, 9 y 10 de la lista).

Los sesgos de selección se pueden introducir de varias maneras en los ensayos clínicos comunitarios; por ejemplo, mediante el método de asignación de los conjuntos de pacientes a los distintos grupos de intervención, por diferencias en las tasas de abandono del estudio por parte de los participantes de los distintos grupos, por desequilibrios en los grupos, por diferencias en los métodos para seleccionar a los pacientes individuales o para obtener su consentimiento dentro de cada grupo, y por diferencias en los criterios de inclusión y exclusión aplicados a los diferentes participantes individuales¹⁹⁻²¹. La asignación aleatoria de los grupos se debe considerar cuidadosamente en lo que se refiere a los métodos de encubrimiento (participantes enmascarados o cegados) y a los métodos para seleccionar a los individuos que constituirán cada grupo. Hay varios métodos para minimizar el riesgo de sesgo de selección a escala individual: la enumeración e inclusión completa de todos los miembros de un grupo y la inclusión de una muestra aleatoria predefinida de un grupo de participantes. Sin embargo, estos métodos han planteado problemas de carácter ético respecto de la función que desempeña el consentimiento informado en los ensayos clínicos de grupos²²⁻²⁴.

Consideraciones relativas al análisis de los datos

Igual que ocurre con el tamaño de la muestra, el método estadístico convencional de análisis de resultados también asume la independencia de los datos individuales. Si se aplican procedimientos estadísticos convencionales a los datos obtenidos en un ensayo clínico aleatorizado comunitario, los errores estándar del efecto así obtenidos serán muy pequeños y los intervalos de confianza demasiado estrechos. Por tanto, es importante indicar el método de ajuste del análisis para contemplar la presentación en grupo de los participantes (tabla 1, punto 17 de la lista).

Hay tres métodos principales para el análisis de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios: el ajuste de los métodos estándar; el análisis a nivel de grupo, y las técnicas estadísticas avanzadas que utilizan los datos a nivel de grupo e individual²⁵. El impacto del agrupamiento en el análisis está relacionado principalmente con la magnitud del CCI. Por tanto, en el original de la publicación del ensayo clínico se debe comunicar dicho factor. Se han publicado directrices para la presentación del CCI²⁶. La publicación del CCI también le permite al lector evaluar la idoneidad de las premisas efectuadas respecto del tama-

ño original de la muestra, y ofrece información a los investigadores para la futura planificación de ensayos comunitarios en el contexto referido.

Calidad de la publicación de los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios

Hasta el momento, los métodos de realización y publicación de los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios que han aparecido en la bibliografía han sido generalmente poco fiables. En encuestas realizadas en los años noventa se observaron niveles bajos de planificación apropiada (sólo en 4/21 de los estudios evaluados²⁷), de los cálculos adecuados del tamaño de la muestra (sólo 3/16²⁸) y del análisis corrector (16/54²⁹) en los ensayos clínicos comunitarios.

Los estudios empíricos publicados recientemente indican la permanencia de problemas en el diseño y el análisis de los ensayos clínicos comunitarios. En el 53% (52/98) de los estudios en fase de investigación de implementación de intervenciones no se tuvo en cuenta apropiadamente sus implicaciones en su diseño³⁰, en el 42% (10/24) de los ensayos clínicos relacionados con sistemas de apoyo a la decisión clínica, no se consideró de manera correcta la configuración de los grupos en su análisis (en ninguno de ellos se tomaron en cuenta los grupos para el cálculo del tamaño de la muestra)³¹; finalmente, en una revisión de 51 ensayos clínicos aleatorizados comunitarios, se precisó que únicamente en 10 de ellos se había observado el agrupamiento en los cálculos del tamaño de la muestra o de la potencia estadística, que en sólo 19 se había considerado el agrupamiento en el análisis, y que los efectos de los CCI y del diseño se contemplaron en sólo uno y tres ensayos clínicos, respectivamente³². Esta falta continuada de progresos en la realización y la publicación de ensayos clínicos de grupos ha quedado subrayada en una carta publicada recientemente en *Pediatrics*³³. Los autores señalan que la publicación de un ensayo clínico aleatorizado comunitario sin el análisis apropiado supone un fallo del proceso de revisión de la revista que acoge la publicación.

Comentario

La amplia aceptación de la declaración CONSORT indica un acuerdo genérico de los investigadores y los editores sobre el principio de que no se pueden interpretar adecuadamente los hallazgos de la investigación a menos que se realice una exposición adecuada de la metodología utilizada. Con objeto de abordar las cuestiones principales, la declaración CONSORT^{1,2} se refirió a los ensayos clínicos aleatorizados con grupos paralelos y dos ramas. Aunque la mayor parte de las recomendaciones recogidas en la declaración CONSORT se pueden aplicar a todos los ensayos clínicos aleatorizados, hay una serie de documentos en fase de preparación en los que se describen varias ampliaciones de la declaración relativas a los ensayos clínicos con otros diseños. En este artículo se han descrito las características concretas de los ensayos clínicos aleatorizados comunitarios y se han definido las modificaciones de la declaración CONSORT para cubrir la publicación de las cuestiones sobre ensayos clínicos comunitarios. Esperamos que la información recogida en este artículo sea útil para mejorar en el futuro la publicación de este tipo de estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomised controlled trials. The CONSORT Statement. *JAMA*. 1996;276:637-9.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001;357:1191-4.
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomised trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134:663-94.
- Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG for the CONSORT group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2004;328:702-8.
- Donner A, Klar N. Design and analysis of cluster randomization trials in health research. London: Arnold; 2000.
- Farr BM, Hendley JO, Kaiser DL, Gwaltney JM. Two randomized controlled trials of virucidal nasal tissues in the prevention of natural upper respiratory infections. *Am J Epidemiol*. 1988;128(5):1162-72.
- Carmen WF, Elder AG, Wallace LA, McAulay K, Walker A, Murray GD, et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355:93-7.
- Grosskurth H, Todd J, Mwijarubi E, Mayaud P, Nicoll A, Ka-Gina G, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted disease on HIV infection in rural Tanzania: randomized controlled trial. *Lancet*. 1995;345:530-6.
- World Medical Association. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 1997;277:925-6.
- Ukoumunne MC, Gulliford MC, Chinn S, Sterne JAC, Burney PGJ. Methods for evaluating area-wide and organisation-based interventions in health and health care: a systematic review. *Health Technol Assess*. 1999;3(5).
- Campbell MK, Grimshaw JM, Steen N for the Changing Professional Practice in Europe Group. Sample size calculations for cluster randomised trials. *J Health Serv Res Pol*. 2000;5:12-6.
- Killip S, Mahfoud Z, Pearce K. What is an intracluster correlation coefficient? Crucial concepts for primary care researchers. *Ann Fam Med*. 2004;2:204-8.
- Hayes RJ, Bennett S. Simple sample size calculation for cluster-randomized trials. *Int J Epidemiol*. 1999;28:319-26.
- Donner A, Birkett N, Buck C. Randomization by cluster. Sample size requirements and analysis. *Am J Epidemiol*. 1981;114:906-14.
- Campbell MK, Fayers PM, Grimshaw JM. Determinants of the intracluster correlation coefficient in cluster randomised trials. *Clin Trials*. 2005;2:99-107.
- Turner RM, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. Prior distributions for the intracluster correlation coefficient, based on multiple previous estimates, and their application in cluster randomized trials. *Clin Trials*. 2005;2:108-18.
- Turner RM, Prevost AT, Thompson SG. Allowing for imprecision of the intracluster correlation coefficient in the design of cluster randomized trials. *Stat Med*. 2004;23:1195-214.
- Medical Research Council. Cluster randomized trials: methodological and ethical considerations. MRC clinical trials series. London: Medical Research Council; 2002.
- Puffer S, Torgerson DJ, Watson J. Evidence for risk of bias in cluster randomized trials: review of recent trials published in three general medical journals. *BMJ*. 2003;327:785-9.
- Farrin A, Russell I, Torgerson D, Underwood M. Differential recruitment in a cluster randomized trial in primary care: the experience of the UK Back pain, Exercise, Active management and Manipulation (UK BEAM) feasibility study. *Clin Trials*. 2005;2:119-24.
- Kerry SM, Cappuccio FP, Emmett L, Plange-Rhule J, Eastwood JB. Reducing selection bias in a cluster randomized trial in West African villages. *Clin Trials*. 2005;2:125-9.
- Hutton J. Are distinctive ethical principles required for cluster randomized trials? In: Campbell MJ, Donner A, Elbourne D, editors. Design and Analysis of Cluster Randomized Trials. *Stat Med*. 2001;20(3):473-88.
- Edwards S, Braunholtz DA, Lilford RJ, Stevens A. Ethical issues in the design and conduct of cluster randomised trials. *BMJ*. 1999;318:1407-9.
- Eldridge FM, Ashby D, Feder GS. Informed patient consent to randomization in cluster randomized trials: an empirical exploration of trials in primary care. *Clin Trials*. 2005;2:91-8.
- Mollison J, Simpson J, Campbell MK, Grimshaw JM. Comparison of analytic methods for cluster randomised trials: an example from a primary care setting. *J Epidemiol Biostat*. 2000;5:339-46.
- Campbell MK, Grimshaw JM, Elbourne DR. Intracluster correlation coefficients in cluster randomised trials: empirical insights into how should they be reported. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4:9.
- Simpson JM, Klar N, Donner A. Accounting for cluster randomization: a review of primary prevention trials, 1990 through 1993. *Am J Public Health*. 1995;85:1378-83.
- Donner A, Brown KS, Brasher P. A methodological review of non-therapeutic intervention trials employing cluster randomization, 1979-1989. *Int J Epidemiol*. 1990;19:795-800.
- Divine GW, Brown JT, Frazier LM. The unit of analysis error in studies about physicians' patient care behaviour. *J Gen Intern Med*. 1992;7:623-9.
- MacLennan GS, Ramsay CR, Mollison J, Campbell MK, Grimshaw JM, Thomas RE. Room for improvement in the reporting of cluster randomized trials in behaviour change research. *Control Clin Trials*. 2003;24(3S): 69S-70S.
- Chuang JH, Hripcsak G, Jenders RA. Considering clustering: a methodological review of clinical decision support system studies. *Proc AMIA Symp*. 2000;146-50.
- Isaakidis P, Ioannidis JPA. An evaluation of cluster randomized controlled trials in sub-Saharan Africa. *Am J Epidemiol*. 2003;158:921-6.
- Hannan P, French SA, Himes JH, Fulkerson JA, Story M, O'Brien KM, et al. The review process fails to require appropriate statistical analysis of a group-randomized trial. *Pediatrics*. 2004;114:509-10.