

Investigación y práctica en colaboración: la red de ensayos clínicos del NIDA.

Research and practice together: the NIDA clinical trials network

WILLIAM R. MILLER, PH.D., MICHAEL BOGENSCHUTZ, M.D., Y M. ISABEL VILLARREAL, M.S.

Centro de Alcoholismo, Consumo de sustancias y Adicciones (CASAA)
Universidad de Nuevo México.

Enviar correspondencia a:
M^a Isabel Villarreal. isabelv@unm.edu.

RESUMEN

La Red Nacional de Ensayos Clínicos para el Tratamiento del Abuso de Drogas (CTN), fundado por el Instituto Nacional del Abuso de Drogas (NIDA) de Estados Unidos, es una colaboración de alcance nacional. Tratamientos que se encontraron efectivos en investigaciones previas están siendo evaluados en ensayos clínicos multicéntricos. Estos estudios se llevan a cabo en los propios programas de tratamiento (con su propio personal y pacientes) para el abuso de sustancias, con el fin de determinar su buen funcionamiento en el contexto de la práctica comunitaria. En cinco años de funcionamiento, el CTN ha promovido 21 estudios multicéntricos, que abarcan casi siete mil pacientes en ensayos clínicos aleatorios. Resultados preliminares están en proceso de publicación. Este artículo describe el funcionamiento del CTN y sus 21 protocolos actuales, así como, cinco protocolos más previstos para su implementación el año 2006. Es una colaboración sin precedentes de investigadores y médicos comunitarios, destinada a comprobar los tratamientos basados en evidencia empírica en los programas de la vida real. Así como también facilitar la puesta en práctica y la diseminación de éstos tratamientos.

Palabras clave: *abuso de drogas, tratamiento, ensayos clínicos, buprenorfina, entrevista motivacional, gestión de contingencias, difusión.*

ABSTRACT

The National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network (CTN), funded by the U.S. National Institute on Drug Abuse, is a nationwide collaboration of 17 addiction research centers and 152 community treatment programs. Treatments found to be effective in prior research are tested in multisite clinical trials, with the regular staff and patients of ongoing addiction treatment programs, to determine how well they work when delivered in the context of community practice. In five years of operation, the CTN has launched 21 multisite studies, enrolling nearly 7,000 patients in randomized clinical trials, and the first findings are beginning to be published. This article describes the CTN and its 21 current protocols, plus five more planned for implementation in 2006. It is a unique collaboration of research scientist and community practitioners, designed to test evidence-based treatments in real-life programs, and then facilitate their broader dissemination into practice.

Key words: *drug abuse, treatment, clinical trials, buprenorphine, motivational interviewing, contingency management, dissemination*

INTRODUCCIÓN

Existe un vacío bien conocido entre investigación y práctica en el tratamiento de las adicciones, entre lo que sabemos y lo que hacemos. Hay quien echa la culpa a los médicos por no prestar atención ni responder a la investigación. Otros, en cambio, acusan a los investigadores de publicar sus descubrimientos

INTRODUCTION

There is a widely recognized gap between research and practice in addiction treatment, between what we know and what we do. Some blame practitioners for being inattentive and unresponsive to research. One can equally fault researchers for reporting findings in arcane scientific language in journals seldom

en un arcano lenguaje científico, en publicaciones que casi nunca leen los médicos y de hacer muy poco para que sus progresos sean accesibles. Estas acusaciones no contribuyen a cubrir el hueco que priva a los pacientes de tratamientos nuevos y efectivos.

¿Qué ocurriría, entonces, si los médicos y los investigadores trabajasen en conjunto para cubrir el hueco? Ésta es la pregunta planteada por la Red Nacional de Ensayos Clínicos para el Tratamiento del Consumo de Drogas (CTN), creada por el Instituto Nacional del Abuso de Drogas de Estados Unidos (NIDA). La CTN, organizada en 1999, utiliza la ciencia como vehículo para alcanzar dos amplias misiones. En primer lugar, la CTN comprueba la eficacia de métodos de tratamiento prometedores en comunidades del mundo real. La CTN empieza con un tratamiento que ha demostrado ser efectivo en estudios anteriores y crea un riguroso ensayo clínico en diferentes puntos para comprobarlo en las «primeras líneas» con el personal médico habitual y con los pacientes de programas de tratamiento comunitarios. La pregunta esencial es: ¿Cómo funciona ese tratamiento, prometedor en los estudios previos, cuando se pone en práctica en condiciones normales?

Una segunda e importante misión de la CTN es promover la difusión de tratamientos basados en pruebas en la práctica comunitaria. Los tratamientos que resultan efectivos en los ensayos de la CTN se hacen accesibles a los médicos y a los programas de consumo de sustancias a través de un equipo de difusión de médicos e investigadores que elaboran materiales de información y guías prácticas. En este punto participa otra agencia federal de Estados Unidos, el Centro para el Tratamiento de Consumo de Sustancias y sus Centros regionales de Transferencia de Tecnología de Adicciones. El objetivo es poner en práctica tratamientos eficaces adoptados y utilizados con buenos resultados por los médicos de primera línea.

NÓDULOS DE LA CTN

La CTN abarca habitualmente 17 nodulos distribuidos por Estados Unidos. Cada Nódulo consiste en un centro de investigación y formación regional (RRTC) que trabaja en colaboración con cierto número de programas de tratamiento comunitario (CTPs), conjugando la experiencia científica con la clínica. El Comité Directivo que gobierna la CTN se compone, a su vez, de dos representantes de cada Nódulo: el investigador principal del RRTC y un médico elegido en representación de los CTPs, con un voto cada uno. De esta forma, el gobierno de la red se basa en una colaboración equilibrada entre investigación y práctica.

Los Nódulos originarios se unieron a la CTN en grupos de seis (en 1999), ocho (en 2001), y tres (en

read by practitioners, and doing too little to make important advances accessible. Such blaming does nothing to narrow the gap that deprives patients of new and effective treatments.

What could happen, then, if clinicians and researchers worked together to bridge the gap? That is the question underlying the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network (CTN), created by the U.S. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Launched in 1999, the CTN uses science as the vehicle to pursue two broad missions. First, the CTN tests the effectiveness of promising treatment methods in real-life community settings. The CTN starts with a treatment that has been found to be effective in prior studies, and designs a rigorous multi-site clinical trial to test it on the “front lines” with the regular staff and patients of community treatment programs. The essential question is: How well does this treatment, which looked promising in prior studies, actually work when delivered under ordinary treatment conditions?

A second broad mission of the CTN is to promote dissemination of evidence-based treatments into community practice. Treatments that are found to be effective in CTN trials are made accessible to substance abuse practitioners and programs through a dissemination team of clinicians and researchers, who produce materials to inform and guide practice. At this point, another U.S. federal agency gets involved - the Center for Substance Abuse Treatment and its regional Addiction Technology Transfer Centers. The goal here is to get effective treatments out into the field, adopted and effectively used by front-line clinicians.

CTN NODES

The CTN currently comprises 17 Nodes located across the United States. Each Node consists of a regional research and training center (RRTC) working in partnership with a number of community treatment programs (CTPs), bringing together scientific and clinical expertise. The Steering Committee that governs the CTN is, in turn, made up of two representatives from each Node: the Principal Investigator from the RRTC, and a clinician elected to represent the CTPs, each with one vote. In this way the governance of the network is a balanced partnership between research and practice.

The original Nodes joined the CTN in waves of six (in 1999), eight (in 2001), and 3 (in 2002). Each Node is

2002). Cada Nódulo tiene presupuesto para un período de cinco años y ha de competir para conseguir la renovación (contra nuevos solicitantes) al final de ese período. En la primera vuelta de la competición, en 2005, se renovaron nueve de los once Nódulos y dos fueron reemplazados, por lo que en la actualidad hay 17 que figuran en la Tabla 1.

funded for a period of 5 years, competing for renewal (against new applicants) at the end of that time. In the first round of such competition in 2005, nine of the first 11 Nodes were renewed and two were replaced, resulting in the present set of 17 listed in Table 1.

Tabla 1/ Table 1
17 Nodos de la Red de Ensayos Clínicos. 17 Nodes of the Clinical Trials Network.

Nombre del Nodo <i>Node Name</i>	Investigador Principal <i>Principal Investigator</i>	Localización del RRTC <i>RRTC Location</i>
Appalachian Tri-State	Dennis C. Daley, Ph.D.	University of Pittsburgh Medical Center (Western Psychiatric Institute and Clinic)
California-Arizona	James L. Sorensen, PhD	University of California, San Francisco
Delaware Valley	George E. Woody, MD	University of Pennsylvania
Florida	José Szapocznik, PhD	University of Miami
Long Island	Edward V. Nuñez, MD	Columbia University (New York State Psychiatric Institute)
Mid-Atlantic	Maxine Stitzer, PhD	Johns Hopkins University
New England	Kathleen M. Carroll, PhD	Yale University
New York	John Rotrosen, MD	New York University School of Medicine
North Carolina	Robert L. Hubbard, PhD	Duke University
Northern New England	Roger D. Weiss, MD	McLean Hospital/Harvard Medical School
Ohio Valley	Eugene Somoza, MD PhD	University of Cincinnati
Oregon/Hawaii	Dennis McCarty, PhD	Oregon Health Sciences University
Pacific	Walter Ling, MD	University of California, Los Angeles
Southern Consortium	Kathleen T. Brady, MD PhD	Medical University of South Carolina
Southwest	William R. Miller, PhD	University of New Mexico
Texas	Bryon Adinoff, MD	University of Texas Southwest Medical Center at Dallas
Washington	Dennis M. Donovan, PhD	University of Washington

Programas de Tratamiento Comunitario

Los CTPs son agencias de primera línea que tratan a personas con problemas de drogas. Incluyen programas públicos y privados, ambulatorios y residenciales, con mantenimiento de opiáceos y libres de drogas. En total, hay más de 150 CTPs en la Red.

Una crítica que se le hace a muchos ensayos clínicos es que se realizan en ambientes muy controlados, lejos de las condiciones de la vida real y de la práctica comunitaria. Algunas investigaciones clínicas que incluyen resultados no tratan casos habituales, sino sólo pacientes que participan en ensayos clínicos, con

Community Treatment Programs

The CTPs are front-line agencies treating people with drug problems. They include public and private, outpatient and residential, opioid-maintenance and drug-free programs. In all, there are more than 150 CTPs in the network.

One criticism of many clinical trials has been that they are conducted in highly controlled settings away from the real-life conditions of community practice. Some research clinics in which outcome studies are conducted do not treat regular caseloads, but see only patients participating in clinical trials. They can thus

lo cual pueden ejercer un alto grado de control sobre los pacientes analizados y los tratamientos administrados. El rigor es deseable para reforzar la validez interna del estudio, que de ese modo presenta resultados interpretables. Sin embargo, desde la perspectiva de la validez externa, no queda claro si los resultados de dichos ensayos se pueden generalizar al mundo real de los tratamientos comunitarios.

Un aspecto clave de la CTN es que toda la investigación intenta realizarse en la comunidad, trabajando con el personal y los pacientes habituales de las agencias de tratamiento. Los tratamientos estudiados se diseñan desde el principio para ser puestos en práctica en esos ámbitos del mundo real, con la intención de que si tienen éxito, se difundan rápidamente entre otros programas comunitarios. A través de sus representantes en el Comité Directivo, los CTPs tienen voz a la hora de decidir qué estudios deben hacerse en la CTN y cómo han de diseñarse y realizarse.

LOS ENSAYOS DE LA CTN

Los tratamientos comprobados en la CTN han sido antes analizados en estudios previos, generalmente en varios ensayos realizados por Universidades en uno o en varios puntos. Tras demostrar qué se ofrece en condiciones ideales de investigación, la CTN se plantea la siguiente pregunta: ¿Cómo progresarán esos resultados cuando el tratamiento se pruebe en una serie de programas en el mundo real? La investigación de la CTN es así un punto de unión a medio camino entre las cualidades que se necesitan para obtener conclusiones de investigación válidas y la realidad de administrar el tratamiento en programas comunitarios. El tratamiento que se va a comprobar se describe, forma, administra y controla cuidadosamente. En la mayoría de los casos, el método experimental basado en pruebas se compara con el tratamiento habitual (TAU) en los programas comunitarios. Los resultados se documentan de forma exhaustiva, reteniendo a cuantos pacientes se pueda por medio del tratamiento y del seguimiento.

Es un momento crucial en el desarrollo de la CTN. La recopilación de datos se ha completado en 11 ensayos y se están publicando los primeros informes (<http://ctndisseminationalibrary.org>). El tratamiento se ha culminado con cinco ensayos más, sometidos a seguimiento. Se han perfilado otros ensayos que se iniciarán en 2006. Aquí figuran breves descripciones de los estudios llevados a cabo por la CTN; cada uno de ellos se identifica con un número de protocolo de cuatro dígitos. (Tabla 2).

exert a high degree of control over the patients seen and the treatments delivered. This rigor is desirable to strengthen the internal validity of the study, thereby rendering its results interpretable. From the perspective of external validity, however, it is unclear whether the results of such trials can be generalized to the real world of community treatment.

A key aspect of the CTN is that all of the research is meant to be conducted in the community, working with the staff and patients of ongoing treatment agencies. Studied treatments are designed from the outset to be deliverable in these real-world settings, with the intention that if successful, they could be readily disseminated to other community programs. Through their representatives on the Steering Committee, CTPs have a voice in what studies are done in the CTN and how they are designed and conducted.

THE CTN TRIALS

Treatments tested in the CTN have first been supported in prior outcome studies, usually several single-site or multisite trials in university settings. Having shown that kind of promise under ideal research conditions, the question for the CTN is: How will these results hold up when the treatment is tested in a range of real-world programs? CTN research is thus a halfway meeting place between the qualities needed to draw valid research conclusions and the realities of delivering treatment in community programs. The treatment being tested is still carefully described, trained, delivered and monitored. In most cases, the experimental evidence-based method is being tested against treatment as usual (TAU) in the community programs. Outcomes are thoroughly documented, retaining as many patients as possible throughout treatment and follow-up.

This is an exciting time in the development of the CTN. Data collection has been completed in 11 trials, and the first reports are being published (<http://ctndisseminationalibrary.org>). Treatment has been completed in five more trials, with follow-up underway. Other trials are just being designed, to begin recruitment in 2006. Here are brief descriptions of the studies underway in the CTN, each of which is design=ated by a four-digit protocol number (see Table 2).

Tabla 2/ Table 2
Estudios realizados por la Red de Ensayos Clínicos del NIDA.
Studies Being Conducted in the NIDA Clinical Trials Network

Estudio Study	Tratamiento que ha sido evaluado Treatment Method Being Tested	Objetivo primario Primary Target	Población Population	CTPs	N*	Situación al 12/05 Status 12/05
0001	Buprenorfina/Naloxona <i>Buprenorphine/Naloxone</i>	Consumo de Opiáceos <i>Opiate use</i>	Paciente hospitalizado <i>Inpatient</i>	6	113	Completado <i>Completed</i>
0002	Buprenorfina/Naloxona <i>Buprenorphine/Naloxone</i>	Consumo de Opiáceos <i>Opiate use</i>	Paciente ambulatorio <i>Outpatient</i>	6	230	Completado <i>Completed</i>
0003	Reducción gradual de buprenorfina <i>Buprenorphine Taper Schedules</i>	Consumo de Opiáceos <i>Opiate use</i>	Paciente ambulatorio <i>Outpatient</i>	11	516	Cerrado <i>Closed</i>
0004	Terapia de reforzamiento motivacional <i>Motivational Enhancement Therapy</i>	Retención en el tratamiento y uso de drogas <i>Treatment retention and drug use</i>	Paciente ambulatorio <i>Outpatient</i>	6	496	Completado <i>Completed</i>
0005	Entrevista motivacional <i>Motivational Interviewing</i>	Uso del tratamiento y uso de drogas <i>Treatment utilization and drug use</i>	Paciente ambulatorio <i>Outpatient</i>	5	423	Completado <i>Completed</i>
0006	Incentivos motivacionales <i>Motivational Incentives</i>	Consumo de Opiáceos <i>Opiate use</i>	Libre de drogas ambulatorio <i>Drug-free outpatient</i>	8	454	Completado <i>Completed</i>
0007	Incentivos-Metadona <i>Incentives – Methadone</i>	Consumo de Opiáceos <i>Opiate use</i>	Mantenimiento con metadona <i>Methadone maintenance</i>	6	403	Completado <i>Completed</i>
0008	Ninguno-Estudio de encuesta <i>None - Survey study</i>	No aplicable <i>Not applicable</i>	Todos los programas comunitarios <i>All CTPs</i>	106	---	Completado <i>Completed</i>
0009	Cesación tabáquica <i>Smoking Cessation</i>	Consumo tabaco <i>Tobacco use</i>	Paciente ambulatorio <i>Outpatient drug treatment</i>	12	225	Completado <i>Completed</i>
0010	Buprenorfina/Naloxona <i>Buprenorphine /Naloxone</i>	Consumo de Opiáceos <i>Opiate use</i>	Adolescentes ambulatorios <i>Adolescent outpatient</i>	6	149*	Fase admisión <i>Enrolling</i>
0011	Refuerzo telefónico <i>Telephone Enhancement</i>	Participación en tratamiento <i>Treatment participation</i>	Paciente ambulatorio <i>Outpatient</i>	4	339	Completado <i>Completed</i>
0012	Ninguno-Control de infecciones <i>None - Survey of infection control</i>	No aplicable <i>Not applicable</i>	Todos los programas comunitarios afectados <i>All CTPs eligible</i>	102	---	Completado <i>Completed</i>
0013	Terapia de reforzamiento motivacional <i>Motivational Enhancement Therapy</i>	Uso del tratamiento y uso de drogas <i>Treatment utilization and drug use</i>	Consumidoras embarazadas <i>Pregnant drug users</i>	4	170*	Fase admisión <i>Enrolling</i>
0014	Terapia familiar estratégica en adolescentes <i>BSFT – Adolescent</i>	Uso de droga y conducta social <i>Drug use and social behavior</i>	Adolescentes ambulatorios <i>Adolescent outpatient</i>	8	193*	Fase admisión <i>Enrolling</i>

0015	Búsqueda de seguridad <i>Seeking Safety</i>	Síndrome postraumático y uso de drogas <i>PTSD symptoms and drug use</i>	Mujeres con síndrome postraumático <i>Women with PTSD</i>	7	353	Cerrado <i>Closed</i>
0016	'Feedback' de los pacientes <i>Patient Feedback</i>	Viabilidad del sistema <i>System feasibility</i>	Personal programas comunitarios <i>CTP Staff</i>	6	—	Completado <i>Completed</i>
0017	Asesoramiento y educación en VIH/VHC <i>HIV/HCV Counseling and Education</i>	Drogas por vía intravenosa y sexo de riesgo <i>Injection drug use and sexual risk behaviors</i>	Paciente ambulatorio <i>Outpatient</i>	8	543*	Fase admisión <i>Enrolling</i>
0018	Grupo de sexo seguro <i>Safer Sex Group</i>	Conducta de riesgo sexual <i>Risky sexual behavior</i>	Varones ambulatorios <i>Outpatient Men</i>	14	594	Cerrado <i>Closed</i>
0019	Grupo de sexo seguro <i>Safer Sex Group</i>	Conducta de riesgo sexual <i>Risky sexual behavior</i>	Mujeres ambulatorias <i>Outpatient Women</i>	12	517	Cerrado <i>Closed</i>
0020	Formación en búsqueda de trabajo <i>Job-Seekers Training</i>	Empleo <i>Employment</i>	Paciente ambulatorio <i>Outpatient</i>	12	563*	Fase admisión <i>Enrolling</i>
0021	Terapia de reforzamiento motivacional <i>Motivational Enhancement Therapy</i>	Compromiso con el tratamiento <i>Treatment engagement</i>	Paciente ambulatorio de habla española <i>Spanish-Speaking outpatients</i>	6	463	Cerrado <i>Closed</i>
	Estudios sobre puesta en práctica <i>Studies Planned for Implementation</i>					
0027	Buprenorfina o Metadona <i>Buprenorphine or Methadone</i>	Pruebas funcionamiento hepático <i>Liver function tests</i>		10	[1000]	En proyecto <i>In planning</i>
0028	Metilfenidato <i>Methylphenidate</i>	Síndrome hiperactivo y uso de drogas <i>ADHD symptoms and drug use</i>	Paciente ambulatorio adolescente <i>Adolescent outpatient</i>	11	[300]	En proyecto <i>In planning</i>
0029	Metilfenidato <i>Methylphenidate</i>	Uso tabaco <i>Tobacco smoking</i>	Fumadores con síndrome hiperactivo <i>Smokers with ADHD</i>	6	[252]	En proyecto <i>In planning</i>
0030	Buprenorfina <i>Buprenorphine</i>	Prescripción de opiáceos <i>Prescription opiate use</i>	Pacientes ambulatorios con dependencia opiáceos <i>Prescription opiate dependent outpatients</i>	12	[648]	En proyecto <i>In planning</i>
0031	Recuperación en doce pasos <i>Twelve-Step Facilitation</i>	Uso estimulantes <i>Stimulant use</i>	Usuarios de anfetaminas y/o cocaína <i>Methamphetamine and/or cocaine users</i>	?	[1000]	En proyecto <i>In planning</i>

CTPs = Número de centros participando en los programas de tratamiento comunitario / Number of Community Treatment Program sites participating

N = Número de pacientes inscritos / Number of participant-patients enrolled

* Estudios que todavía aceptan inscripciones / designates studies still enrolling

[] Indica el N de inscripciones pretendido / designates enrollment target N

ENSAYOS DE BUPRENORFINA

La buprenorfina es un agonista parcial de los opiáceos tipo mega cuyo uso fue aprobado en Estados Unidos en el año 2002 para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Aunque su eficacia está demostrada, aún no ha sido adoptada en todo el territorio estadounidense, y quedan todavía sin respuesta preguntas importantes sobre la duración óptima del tratamiento y su eficacia en estratos de población específicos como los adolescentes y las personas dependientes de opiáceos con receta. Es así objeto natural de estudio de los ensayos de la CTN.

Los primeros dos ensayos de la CTN (#0001 y #0002) comparan la desintoxicación con buprenorfina con la clonidina. En el estudio #0003 se comparan dos modelos distintos de reducción de la buprenorfina/naloxona (BUP/NX): uno de siete días y otro de veintiocho días, a los que sigue un mes de período de estabilización. El estudio #0010 compara dos modelos diferentes de BUP/NX para adolescentes adictos a los opiáceos: una desintoxicación de dos semanas frente a tres meses de estabilización y reducción. El estudio #0027 utiliza ejemplos aleatorios para comparar cambios en las enzimas hepáticas con tratamiento BUP/NX en personas con tratamiento de metadona durante veinticuatro semanas de tratamiento ambulatorio entre dependientes de opiáceos. Por último, el estudio #0030 pretende determinar si la adición de terapia individual a los que se receta BUP/NX mejora los resultados en personas dependientes de analgésicos opiáceos, tanto durante una reducción inicial de cuatro semanas como durante un tratamiento de estabilización de doce semanas para aquellos que no respondieron bien a la reducción inicial.

ENSAYOS DE ENTREVISTAS MOTIVACIONALES

La entrevista motivacional (MI) es un método clínico para suscitar la motivación hacia el cambio de los propios pacientes. Su eficacia ha quedado demostrada en numerosos ensayos clínicos, con los resultados más contundentes en el tratamiento de las adicciones. Cuando la MI se combina con la respuesta personal de la valoración del paciente previa al tratamiento se llama Terapia de Reforzamiento Motivacional (MET).

Los primeros dos ensayos de esta serie comparan tres sesiones de MET (#0004) y una sesión de MI (#0005) con el tratamiento habitual (TAU) para examinar el impacto en la retención del tratamiento y los resultados a tres meses en adultos sujetos a tratamiento por consumo de sustancias. En el estudio #0013 las

BUPRENORPHINE TRIALS

Buprenorphine is a partial mu opioid agonist that was approved for use in the United States in 2002 for the treatment of opioid dependence. Although its efficacy is well established, it has not yet been widely adopted in the US, and there are significant questions that remain unanswered concerning the optimal duration of treatment and its effectiveness in specific populations of interest such as adolescents and people dependent on prescription opioids. It is thus a natural subject for CTN trials.

The first two CTN trials (#0001 and #0002) compare buprenorphine detoxification to clonidine. In study #0003, two different schedules of tapering buprenorphine/naloxone (BUP/NX) are compared: a 7-day and a 28-day taper following a 1-month stabilization period. Study #0010 compares two different models of BUP/NX for adolescent opioid addicts: a two-week detoxification vs. 3 months of stabilization and taper. Study #0027 is using random assignment to compare changes in liver enzymes with BUP/NX treatment relative to those with methadone treatment during 24 weeks of outpatient treatment for opioid dependent participants. Finally, study #0030 is intended to determine whether the addition of individual drug counseling to BUP/NX prescription improves outcomes for people dependent on opioid analgesics, both during an initial 4-week taper and during a 12-week stabilization treatment for those who do not respond successfully to the initial taper.

MOTIVATIONAL INTERVIEWING TRIALS

Motivational Interviewing (MI) is a clinical method for evoking patients' own motivation for change. Its efficacy has been supported in numerous clinical trials, with strongest evidence in the treatment of addictions. When MI is combined with personal feedback from the patient's pre-treatment assessment, it is called Motivational Enhancement Therapy (MET).

The first two trials in this series are comparing three sessions of MET (#0004) or one session of MI (#0005) with TAU, to examine impact on treatment retention and 3-month outcome in adults entering substance abuse treatment. In Study #0013, the patients are pregnant drug users, and 3 sessions of MET are being compared with TAU for effects on treatment utilization and substance use over 12 weeks. Finally, Study #0021 parallels #0004, testing

pacientes son drogadictas embarazadas, y se comparan tres sesiones de MET con el TAU para ver los efectos de la utilización del tratamiento y el consumo de sustancias en doce semanas. Por último, el estudio #0021 es paralelo al #0004 y compara tres sesiones de MET con el TAU, con todas las valoraciones y servicios en español.

ENSAYOS DE GESTIÓN DE CONTINGENCIAS.

Estudios anteriores han demostrado que la abstinencia del consumo de drogas puede aumentar a través del reforzamiento positivo, incluso en individuos drogodependientes. Las recompensas monetarias («incentivos motivacionales») por análisis de orina para verificar la abstinencia han resultado efectivas en la promoción de la abstinencia de la cocaína y la heroína.

Un tratamiento con un manual-guía, llamado Incentivos Motivacionales para la Recuperación del Consumo de Drogas (MIEDAR) ha sido verificado en los ensayos completados recientemente y realizados al azar: uno en clínicas sin drogas (#0006) y otro en clínicas de mantenimiento con metadona (#0007). En respuesta a las preocupaciones sobre las elevadas cantidades invertidas en estudios anteriores, el MIEDAR utiliza los mismos principios de conducta, pero con incentivos más bajos y un programa de reforzamiento parcial a través de un sistema de participaciones de lotería.

ENSAYOS DE REDUCCIÓN DE RIESGO.

El SIDA, la hepatitis B y la C son frecuentes en gran parte de la población que consume sustancias y suponen un problema creciente en Estados Unidos. Estas infecciones causan un efecto devastador sobre la salud de los afectados. En principio, la transmisión de estas enfermedades se puede prevenir a través de la modificación de las conductas sexuales y de consumo de drogas que contribuyen a su extensión. Se ha demostrado que las intervenciones educativas han tenido un efecto significativo sobre estas conductas, pero las intervenciones efectivas no se han puesto en práctica de forma extensiva en los centros de tratamiento de adicciones.

Tres estudios de la CTN se han encargado de comprobar la eficacia de las intervenciones educativas, llevadas a cabo en los centros de tratamiento de adicciones, a la hora de modificar las conductas de riesgo de contraer enfermedades infecciosas. El estudio #0017 se centra en la utilización de jeringuillas para el consumo de drogas y en las conductas de riesgo sexual, utilizando un modelo de tres grupos. Las dos intervenciones corresponden a la Intervención Asesora y Educativa del NIDA (dos sesiones) y a una sesión

3-session MET against TAU, with all assessment and services delivered in Spanish.

CONTINGENCY MANAGEMENT TRIALS

Prior studies have shown that abstinence from drug use can clearly be increased by positive reinforcement, even in drug-dependent individuals. Monetary rewards (“motivational incentives”) for urine-verified drug abstinence have been effective in promoting abstinence from cocaine and heroin.

A manual-guided treatment called Motivational Incentives for Enhanced Drug Abuse Recovery (MIEDAR) is being tested in two recently-completed randomized trials: one conducted in drug-free clinics (#0006) and one in methadone maintenance clinics (#0007). Responding to concerns about high payment amounts in earlier studies, MIEDAR uses the same behavioral principles but with lower incentive amounts and a partial reinforcement schedule through a system of lottery drawings.

RISK REDUCTION TRIALS

HIV and hepatitis B and C are common in many substance abusing populations, and are growing problems in the U.S. population. These infections have a devastating effect on the health of those affected. In principle, transmission of these diseases is completely preventable through modification of the sexual and drug use behaviors by which they are spread. Educational interventions have been shown to have a significant impact on these behaviors, but effective interventions have not been implemented extensively in addiction treatment settings.

Three CTN studies have been designed to test the effectiveness of educational interventions, delivered in addiction treatment settings, in modifying infectious disease risk behaviors. Study #0017 targets both injection drug use and sexual risk behaviors using a three-group design. The two interventions are the NIDA Counseling and Education Intervention (two sessions) and a one-session Therapeutic Alliance Intervention designed to facilitate engagement in treatment, each of which is compared with standard care. Drug-use and sexual risk factors, as well as treatment engagement and substance use, are being assessed up to 12 weeks post randomization. Studies #0018 and #0019 test the effectiveness of an educational approach to modify risky sexual

de la Intervención de la Alianza Terapéutica destinada a promover la adscripción al tratamiento, y cada una de ellas se compara con el modelo habitual. Los factores del consumo de drogas y de riesgo sexual, así como el compromiso con el tratamiento y el consumo de sustancias, fueron bien valorados tras un estudio aleatorio de doce semanas. Los estudios #0018 y #0019 comprueban la eficacia del enfoque educativo en la modificación de las conductas de riesgo sexual en hombres y mujeres, respectivamente, sujetos a tratamiento de adicciones. En estos estudios un grupo intensivo de género específico se compara con una única sesión de grupo de intervención educativa. Los resultados primarios son conductas de riesgo sexual tres y seis meses después del tratamiento.

ESTUDIOS DE SERVICIOS DE TRATAMIENTO.

La CTN impulsa también investigaciones de los servicios de salud centradas en los procesos de mejora del tratamiento de consumo de sustancias. El primer análisis (#0008) cuestionó las prácticas de los programas de tratamiento comunitario de la CTN para determinar qué servicios se ofrecen y a quién. Este análisis servirá como base para estudiar la difusión y adopción de métodos de tratamiento basados en nuevas pruebas entre los programas que participan en la CTN. Un segundo análisis de toda la red (#0012) recopiló información relativa a los procedimientos utilizados para registrar, evaluar y tratar el SIDA, la hepatitis C e infecciones de transmisión sexual entre los clientes atendidos por los programas de tratamiento comunitario afiliados a la CTN. En este ámbito es de interés primordial el acceso a estos servicios de las personas sometidas a tratamiento por consumo de sustancias.

Otros dos protocolos estudian los refuerzos de los servicios de tratamiento. El primero de ellos (#0011) evalúa la eficacia de una serie de llamadas telefónicas de seguimiento para reforzar el compromiso del cliente de continuar con los cuidados después del tratamiento residencial. En el otro (#0016) se desarrolló un efectivo sistema automatizado para recoger y proporcionar al personal del programa valoraciones anónimas de los clientes. El sistema se utiliza para analizar varios temas, haciendo hincapié en la mejora de los servicios de tratamiento; existen ejemplos en www.patientfeedback.org.

TERAPIA FAMILIAR

La mayoría de las personas que sufren desórdenes por consumo de sustancias forman parte de uno o más sistemas familiares. Los miembros de la familia suelen preocuparse y sentirse muy afectados por el

behavior in men and women, respectively, engaged in addiction treatment. In these studies, an intensive, gender-specific group counseling approach is compared to a standard single-session educational group intervention. The primary outcomes are sexual risk behavior 3 and 6 months after treatment.

TREATMENT SERVICES STUDIES

The CTN also conducts health services survey research focused on processes for improving substance abuse treatment. The first survey (#0008) queried treatment practices in the CTN's community treatment programs, to determine what services were being delivered and by whom. This survey will serve as a baseline against which to study the dissemination and adoption of new evidence-based treatment methods in these programs participating in the CTN. A second network-wide survey (#0012) collected information regarding procedures used to screen for, evaluate, and treat HIV/AIDS, hepatitis C, and sexually transmitted infections among clients served by CTN-affiliated community treatment programs. Of key interest here is the availability of these services to people in substance abuse treatment.

Two other protocols study enhancements to treatment services. The first of these (#0011) evaluates the effectiveness of a series of telephone follow-up calls to enhance client involvement in continuing care after residential treatment. In the other (#0016), an efficient automated system was developed for collecting and providing program staff with anonymous feedback from clients. This system is being used to survey various themes, with a goal of improving treatment services, and examples can be found at www.patientfeedback.org.

FAMILY THERAPY

Most people with substance use disorders are part of one or more family systems. Family members are often concerned about and adversely affected by the drug use, yet treatment has usually involved only the drug user (be it in individual or group therapy). Prior research shows that family involvement can significantly improve treatment outcomes, and is particularly important in addressing adolescent substance abuse.

consumo de drogas, aunque el tratamiento se dirige normalmente sólo al consumidor (bien sea de forma individual o en terapia de grupo). Investigaciones anteriores demuestran que la participación de la familia mejora de forma significativa los resultados del tratamiento y es particularmente importante cuando se trata de adolescentes que consumen sustancias.

El estudio #0014 de la CTN compara la eficacia de la Terapia Familiar Estratégica Breve (BSFT) con el TAU en adolescentes consumidores de sustancias sometidos a tratamiento ambulatorio. Aunque el objeto de este estudio es principalmente el consumo de drogas, se supone que la BSFT tiene efectos beneficiosos en otras áreas. Los resultados secundarios incluyen la participación de los adolescentes y sus familias en el tratamiento, la exteriorización de problemas de conducta y de comportamientos de riesgo sexual, las actividades pro-sociales (por ejemplo, el trabajo en el colegio) y el funcionamiento familiar (por ejemplo, comunicación entre padres y entre padres y adolescentes).

RECUPERACIÓN EN DOCE PASOS

Con mucho, el recurso más utilizado a la hora de ayudar a controlar las adicciones en Estados Unidos en el programa en doce pasos, representado por grupos como Alcohólicos Anónimos, Narcóticos Anónimos y Cocainómanos Anónimos. Muchos estudios han demostrado relaciones positivas entre la participación en grupos de doce pasos y la abstinencia, pero han sido pocos los ensayos bien controlados que se han centrado en este tema. Un tratamiento guiado por un consejero y conocido como Recuperación en Doce Pasos está pensando para ayudar a los pacientes a participar a fondo en el programa de doce pasos y a trabajar en los primeros pasos del mismo. El protocolo más reciente de la CTN valorará este enfoque estructurado facilitando la participación en el programa de doce pasos y comparándolo con el TAU en el tratamiento de los consumidores de cocaína y metanfetamina.

ESTUDIOS DIRIGIDOS A PROBLEMAS CONCOMITANTES

Las personas sometidas a tratamiento por consumo de sustancias son más propensas a padecer problemas en otras áreas de la vida, incluyendo la salud mental y las aspiraciones vocacionales. Estos problemas se ignoran con frecuencia o se tratan de forma secundaria en los ensayos de tratamiento de adicciones, que se centran normalmente en el consumo de sustancias. Resulta desafortunado porque estos problemas, sean anteriores o posteriores al consumo de sustancias, pue-

CTN study #0014 compares the effectiveness of Brief Strategic Family Therapy (BSFT) to that of TAU for adolescent drug abusers treated in outpatient programs. Although drug use is the primary outcome of this study, BSFT is hypothesized to have beneficial effects in several other areas. Secondary outcomes include engagement of adolescents and families in treatment, externalizing problem behaviors and sexually risky behaviors, pro-social activities (e.g., school work) and family functioning (e.g., parenting, parent-adolescent communication).

TWELVE-STEP FACILITATION

By far the most commonly sought source of help for addictions in the U.S. is the 12-step program, represented by groups such as Alcoholics Anonymous, Narcotics Anonymous, and Cocaine Anonymous. Many studies have reported positive correlations between 12-step group involvement and abstinence, but few well-controlled trials have focused on this approach. A counselor-guided treatment known as Twelve-Step Facilitation is designed to help clients get firmly engaged in a 12-step program and work the first few steps of the program. The most recently developed protocol in the CTN will evaluate this structured approach for facilitating 12-step involvement, in comparison to TAU in treating cocaine and methamphetamine users.

STUDIES ADDRESSING CONCOMITANT PROBLEMS

People in substance abuse treatment are more likely than the average person to have problems in other areas of life including mental health and vocational functioning. These problems are frequently ignored or treated secondarily in addiction treatment trials, which typically focus on substance use outcomes. This is unfortunate because these problems, whether they are primary or secondary to substance use, can cause as much distress as the substance use.

The CTN has developed five studies to address some of the more frequent and serious problems co-occurring with substance use disorders. Study #0015 evaluates an intervention for women with substance use disorder and co-occurring post-traumatic stress disorder (PTSD). This intervention, called Seeking Safety, is compared to a non-specific educational control condition. Women are randomly assigned and followed for 12 months. Both substance use and

den causar tanto malestar como el propio consumo de las mismas.

La CTN ha desarrollado cinco estudios dirigidos a algunos de los problemas más frecuentes y graves concomitantes con los desórdenes por consumo de sustancias. El estudio #0015 evalúa una intervención en mujeres que sufren desorden por consumo de sustancias y, a la vez, desorden de stress post-traumático (PTSD). Esta intervención, llamada Búsqueda de Seguridad, se compara con una situación de control educativo no específico. Las mujeres se eligen al azar y se siguen durante un período de doce meses. Tanto el consumo de sustancias como los síntomas de PTSD son objetivos primarios de este ensayo. El estudio #0020 comprueba la eficacia de una intervención en cuatro sesiones destinada a enseñar las habilidades necesarias para encontrar un trabajo y obtener un contrato. Los objetivos primarios de este estudio son el nivel de empleo y el total de horas trabajadas durante un período de seguimiento de tres meses.

El consumo de tabaco es muy frecuente entre las personas que sufren desórdenes por consumo de sustancias y contribuye a incrementar las tasas de problemas de salud y mortalidad. El estudio #0009 es un ensayo aleatorio de etiqueta abierta de sustitución de nicotina (parche transdérmico) en pacientes ambulatorios a tratamiento en clínicas sin drogas y en programas de mantenimiento con metadona. Tras un seguimiento de seis meses, el objetivo primario es el cese del consumo de tabaco, con objetivos secundarios que incluyen el interés de los participantes, la retención del paciente en el tratamiento y la abstinencia del alcohol y otras drogas.

Dos estudios adicionales se dirigen a la comorbidad del desorden de déficit de atención por hiperactividad (ADHD) entre individuos con desórdenes por consumo de sustancias. El protocolo #0028 es un ensayo doble ciego, controlado por placebos, para evaluar la liberación sostenida de metilfenidato en el tratamiento de adolescentes que sufren desórdenes por consumo de sustancias y ADHD. Tanto los síntomas de ADHD como el consumo de sustancias son objetivos primarios. El estudio #0029 utiliza la misma medicación para tratar a adultos con ADHD y dependencia de la nicotina, valiéndose de un modelo controlado doble ciego con placebo. Todos los participantes en el estudio reciben tratamiento estándar para dejar de fumar, incluyendo asesoramiento y parches de nicotina. La abstinencia del tabaco es el objetivo primario.

HACIA UN TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO DE LA ADICCIÓN

En comparación con muchas enfermedades crónicas, la adicción a las drogas es relativamente tratable. La investigación clínica ha producido variedad de mé-

PTSD symptoms are primary outcomes in this trial. Study #0020 tests the effectiveness of a 4-session intervention designed to teach skills necessary to find a job and get hired. The primary outcomes of this study are employment status and total hours worked at 3-month follow-up.

Tobacco smoking is highly prevalent among people with substance use disorders, and contributes to increased rates of health problems and mortality. Study #0009 is a randomized open-label trial of nicotine substitution (transdermal patch) during outpatient treatment in drug-free clinics and in methadone maintenance programs. With 6-month follow-up, the primary outcome measure is smoking cessation, with secondary outcomes including participant interest, patient retention in treatment, and alcohol and other drug abstinence.

Two additional studies are addressing the comorbidity of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) among individuals with substance use disorders. Protocol #0028 is a double-blind placebo-controlled trial designed to evaluate sustained release methylphenidate in the treatment of adolescents who have both substance use disorders and ADHD. Both ADHD symptoms and substance use are primary outcome measures. Study #0029 uses the same medication to treat adults with ADHD and nicotine dependence, using a double-blind placebo-controlled design. All study participants receive standardized smoking cessation treatment including counseling and nicotine patch. Abstinence from smoking is the primary outcome measure.

TOWARD MORE EFFECTIVE ADDICTION TREATMENT

In comparison to many chronic diseases, drug addiction is a relatively treatable condition. Clinical research has yielded an array of treatment methods with encouraging efficacy, but how readily and effectively can these treatments be delivered in community practice? That is the central focus of the Clinical Trials Network. Its large multi-site trials evaluate how well evidence-based treatments work when delivered in ongoing community treatment programs. The CTN is a unique national collaboration of scientists and practitioners, with the central purpose of improving the quality of addiction treatment using science as the vehicle.

With 16 studies finished and five more completing enrollment, the fruits of the CTN will be published in rapid succession in 2006 and 2007. A bibliography

todos de tratamiento de alentadores resultados, pero ¿con qué eficacia y rapidez pueden ponerse en práctica estos tratamientos en la práctica comunitaria? Ése es el objetivo central de la Red de Ensayos Clínicos. Sus extensos ensayos realizados en diferentes puntos valoran el funcionamiento de tratamientos basados en pruebas cuando se ejecutan en programas de tratamiento comunitario en curso. El CTN marca una colaboración nacional sin precedentes entre científicos y médicos, con el objetivo esencial de mejorar la calidad del tratamiento de las adicciones, utilizando la ciencia como vehículo.

Con dieciséis estudios finalizados y cinco más en proceso de inscripción, los frutos del CTN serán publicados, en rápida sucesión, entre el año 2006 y el 2007. Más adelante se ofrece una bibliografía de informes ya publicados y hay más información en <http://ctndisseminationslibrary.org>. Pronto se publicarán cinco nuevos estudios que tratan cuestiones de importancia inmediata en la práctica clínica. Cada ensayo genera pautas prácticas que se ponen a libre disposición de los médicos comunitarios. Esperamos que el resultado final extienda el reforzamiento de la calidad y la eficacia de los servicios de tratamiento y que, por tanto, se produzca una significativa reducción en los inmensos costes sociales y de sufrimiento relacionados con el consumo y dependencia de sustancias.

of already-published reports is provided below, and additional information is available at <http://ctndisseminationslibrary.org>. Five new studies will be launched soon, addressing questions of immediate importance in clinical practice. Each trial generates practice guidelines freely available for adoption by community practitioners. The end result, we hope, will be widespread strengthening of the quality and effectiveness of treatment services, and thereby a significant reduction in the immense suffering and social costs related to substance abuse and dependence.

PUBLICACIONES DE LA RED DE ENSAYOS CLÍNICOS

CLINICAL TRIAL NETWORK PUBLICATIONS

- Carroll, K.M., Ball, S.A., Nich, C., Martino, S., Frankforter, T.L., Farentinos, C., Kunkel, L.E., Mikulich-Gilbertson, S.K., Morgensten, J., Obert, J.L., Polcin, D., Snead, N., & Woody, G. (en prensa) Motivational interviewing to improve treatment engagement and outcome in individuals seeking treatment for substance abuse: A multisite effectiveness study. *Drug and Alcohol Dependence*.
- Feaster, D.J., Robbins, M.S., Horigan, V. & Szapocznik, J. (2004). Statistical issues in multisite effectiveness trials: The case of brief strategic family therapy for adolescent drug abuse treatment. *Clinical Trials*, 1, 428-439.
- Forman, R.F., Bovasso, G. & Woody, G. (2001). Staff beliefs about addiction treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 1-9.

- Forman, R.F., Svikis, D., Montoya, I.D. & Blaine, J. (2004). Selection of a substance use disorder diagnostic instrument by the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 27, 1-8.
- Ling, W., Amass, L., Shoptaw, S., Annon, J.J., Hillhouse, M., Babcock, D., Brigham, G., Harrer, J., Reid, M., Muir, J., Buchan, B.J., Orr, D., Woody, G.E., Krejci, J., Zeidonis, D.M. (2005). A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: Findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction*, 100, 1090-1100.
- Miller, W.R., Zweben, J.E. & Johnson, W. (2005). Evidence-based treatment. Why, what, where, when, and how? *Journal of Substance Abuse Treatment*, 29, 267-276.
- Polcin, D. (2004). Bridging psychosocial research and treatment in community substance abuse programs. *Addiction Research & Theory*, 12, 275-283.
- Whitten, L. (2005), CTN update: Blending initiative introduces two new training programs. *NIDA notes* 20 (1), 13.