



## ORIGINAL

# Isoflavonas de soja para el tratamiento del trastorno por consumo de cocaína: Un estudio piloto abierto

## *Soy isoflavones for the treatment of cocaine use disorder: An open-label pilot study*

ROSER MARTÍNEZ-RIERA\*, \*\*; FRANCINA FONSECA\*, \*\*\*; RAFAEL DE LA TORRE\*\*\*, \*\*\*\*;  
NIEVES PIZARRO\*\*\*, \*\*\*\*\*; LILIANA GALINDO\*, \*\*\*\*\*; JOAN INGNASI MESTRE-PINTÓ\*, \*\*\*\*\*;  
MAGÍ FARRÉ\*\*\*\*\*; MARTA TORRENS\*, \*\*, \*\*\*\*\*.

\* Instituto de Salud Mental-Hospital del Mar, Barcelona, España, Instituto de Investigación Hospital del Mar (IMIM), Programa Neurociencias- Grupo Investigación en Adicciones, Barcelona, España.

\*\* Red de Salud Mental de Gipuzkoa, Instituto de Investigación Biogipuzcoa, Área de Neurociencias, Grupo de Salud Mental y Atención Psiquiátrica, San Sebastián, España.

\*\*\* Facultad de Medicina y Ciencias de la Vida (MELIS), Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España.

\*\*\*\* Instituto de Investigación Hospital del Mar (IMIM), Programa Neurociencias-Grupo de investigación en Farmacología integrada y Neurociencia de sistemas, Barcelona, España.

\*\*\*\*\* Departamento de Psiquiatría, Universidad de Cambridge/Servicio de Salud Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido.

\*\*\*\*\* Facultad de Derecho, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España.

\*\*\*\*\* Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Germans Triás i Pujol e Instituto de Investigación Germans Triás y Pujol (IGTP), Badalona, España.

\*\*\*\*\* Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología, Universidad Autónoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallés, España.

\*\*\*\*\* Facultad de Medicina, Universidad de Vic i Central de Catalunya, Vic, España.

## Resumen

La soja y sus habas contienen diferentes isoflavonas (principalmente daidzeína) que actúan como inhibidores reversibles de la enzima aldehído-deshidrogenasa-2 (ALDH2). Esta actividad se ha relacionado en experimentos con animales con una reducción del consumo de cocaína. Nuestro objetivo fue llevar a cabo un estudio clínico piloto abierto para evaluar la posible eficacia de las isoflavonas de soja, como inhibidor natural de ALDH2, en el trastorno por consumo de cocaína. Nueve sujetos con trastorno grave por consumo de cocaína participaron en un ensayo unicéntrico, abierto y no controlado durante 12 semanas de tratamiento y 4 de seguimiento. El Substance Use Report (SUR) mostró que tres sujetos (33,3%) informaron un consumo de cocaína inferior al 20% (80% de días sin consumo) entre las semanas 10 y 12 del período de tratamiento, frente a dos (22,2%) al inicio, aunque sin significación estadística. Un hallazgo que no pudo ser confirmado mediante la detección de metabolitos urinarios de cocaína. Siete participantes (77,8%) completaron el estudio en la semana 16 y uno (11,1%) en la semana 12. Las concentraciones urinarias de isoflavonas demostraron que ocho participantes (88,9%) siguieron el tratamiento a lo largo del estudio. La puntuación de la Severity Dependence Scale (SDS) mostró una disminución significativa entre el inicio y las 12 semanas, entre el inicio y las 16 semanas y entre las semanas 12 y 16; la Brief Substance Craving Scale (BSCS) y la Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA) disminuyeron sus valores pero no significativamente. Se observaron mejoras significativas en diferentes áreas de la escala Health Survey SF-36 (SF-36): las puntuaciones de dolor corporal disminuyeron desde el inicio hasta 16 semanas de forma estadísticamente significativa; la función social mejoró sus puntuaciones desde el inicio hasta 12 semanas y desde el inicio hasta 16 semanas de manera significativa; el resto de las áreas aumentaron sus puntuaciones pero sin significación. Estos hallazgos muestran menores proporciones de días de consumo de cocaína, y elevada retención y adherencia al tratamiento, aunque no se observó la adquisición de abstinencia completa. Las isoflavonas de soja podrían considerarse un tratamiento potencial en futuras investigaciones, lo cual deberá confirmarse en estudios controlados con placebo y tamaño muestral adecuado.

**Palabras clave:** cocaína, enzima aldehído-deshidrogenasa-2, daidzina, daidzeína, extracto de isoflavonas de soja, estudio clínico

## Abstract

Soybeans contain different isoflavones (mainly daidzein) which work as reversible inhibitors of aldehyde-dehydrogenase-2 enzyme (ALDH2). This activity has been related in animal experiments with a reduction of cocaine use. Our aim was to carry out an open-label pilot study to evaluate the possible efficacy of soy isoflavones as natural inhibitor of ALDH2 in cocaine use disorder. Nine subjects with severe cocaine use disorder participated in a single-center, open, non-controlled trial during 12 weeks of treatment and 4 of follow-up. The Substance Use Report (SUR) showed that three subjects (33.3%) reported a cocaine consumption of less than 20% (80% non-use days) from 10 to 12 weeks of the treatment period, from two (22.2%) at baseline, although non-significant. A finding that could not be confirmed by the detection of urine metabolites of cocaine. Seven participants (77.8%) completed the study at 16 weeks and one (1.1%) at 12 weeks. Urine concentrations of isoflavones, demonstrated that eight participants (88.9%) followed the treatment along the study. The Severity Dependence Scale (SDS) score showed a significant decrease between baseline to 12 weeks, baseline to 16 weeks and 12 to 16 weeks; the Brief Substance Craving Scale (BSCS) and Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA) decreased their values but not significantly. Significant improvements in different areas of the SF-36 scale were observed: body pain scores decreased from baseline to 16 weeks statistically significant; social function improved its scores from baseline to 12 weeks and from baseline to 16 weeks significantly; the rest of areas increased their scores but not significantly. These findings show lower ratios of cocaine use days, and high retention and adherence to treatment although the acquisition of complete abstinence was not observed. Soy isoflavones could be considered a potential treatment in future research, to be confirmed by placebo-controlled studies with adequate sample size.

**Keywords:** cocaína, enzima aldehído-deshidrogenasa-2, daidzina, daidzeína, extracto de isoflavonas de soja, estudio clínico

■ Recibido: Mayo 2025; Aceptado: Septiembre 2025.

■ ISSN: 0214-4840 / E-ISSN: 2604-6334

■ Enviar correspondencia a:

Magí Farré. Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia. Facultat de Medicina, Edifici M. Universitat Autònoma de Barcelona, 08193, Cerdanyola del Vallès. Email: Magi.Farre@uab.cat

**E**l Informe Mundial sobre Drogas 2024, publicado por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, 2024), señala que en 2022 aproximadamente 23 millones de personas (rango: 18,5-29,6 millones; 0,45%-0,57% de la población total) habían consumido cocaína al menos una vez en el último año. Según el Informe Europeo sobre Drogas 2024 del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) (EMCDDA, 2024), la cocaína se ha convertido en la segunda droga ilícita consumida con mayor frecuencia en Europa. El informe también advierte sobre el creciente potencial de riesgos para la salud.

La cocaína actúa inhibiendo los transportadores de monoaminas de la membrana neuronal presináptica. A través de esta inhibición bloquea la recaptación de monoaminas, lo que produce un aumento de dopamina y de las concentraciones de otras monoaminas (noradrenalina y serotonina) en la hendidura sináptica (Camí et al., 2003; Fernández-Castillo et al., 2021). La euforia, la sensación de placer y otros efectos reforzadores positivos de la cocaína están relacionados no solo con cambios en el transportador de dopamina a nivel presináptico, sino también con cambios en los complejos de homo y heteroreceptores de dopamina a nivel postsináptico y con el desarrollo inadaptado de la memoria de droga, tanto en las vías GABAérgicas ventrales estriato-pálidas de recompensa como de anti-recompensa (Borroto-Escuela et al., 2019; Milton y Everitt, 2012). La administración continuada y crónica de cocaína induce cambios en varios sistemas de neurotransmisión que afectan la función de diferentes áreas y circuitos, como el sistema mesocorticolímbico (núcleo accumbens, área tegmental ventral y corteza prefrontal) (Fernández-Castillo et al., 2021). Produce una reducción del número de receptores de dopamina en el sistema nervioso central y, como resultado, una menor sensibilidad del sistema de recompensa (Ashok et al., 2017). Sin embargo, trabajos recientes demuestran que deben considerarse otros cambios en la estructura y función del receptor de dopamina; por ejemplo, los complejos patológicos A2AR-D2R, D2R-Sigma1R y A2AR-D2R-Sigma1R inducidos por cocaína pueden formar una memoria a largo plazo con un fuerte y permanente freno D2R, conduciendo a la adicción a la cocaína (Borroto-Escuela et al., 2017; Borroto-Escuela et al., 2018; Koob y Volkow, 2010). A nivel clínico, tales cambios moleculares resultan en un aumento del consumo repetitivo y compulsivo (uso tipo *binge*) (Koob y Volkow, 2010) y pérdida de control conductual. Se han descrito anomalías neuroanatómicas en consumidores de cocaína, como la reducción del volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal y la consecuente disfunción de esta región (Ciccarone y Shopaw, 2022; Hirsiger et al., 2019; Volkow et al., 2011).

Todavía no existen fármacos específicos ni psicoterapia para el tratamiento del trastorno por consumo de cocaína (Farrel et al., 2019; Kampman, 2019). Se han publicado

datos sobre el uso terapéutico de ciertos fármacos, incluidos anticonvulsivantes (Álvarez et al., 2010; Minozzi et al., 2015), psicoestimulantes (Castells et al., 2016; Pérez-Mañá et al., 2011), antidepresivos (Pani et al., 2011; Torrens et al., 2011) y antipsicóticos (Álvarez et al., 2013; Bentzley et al., 2021; Indave et al., 2016), aunque sin suficiente eficacia ni evidencia. Las líneas de investigación actuales se centran en los mecanismos de producción de diferentes monoaminas (Kohut et al., 2017), y, hasta la fecha, el disulfiram, que interactúa con la producción de dopamina, ha mostrado los resultados clínicos más prometedores (Gaval-Cruz et al., 2009; Kampangkaew et al., 2019; Pani et al., 2010; Schroeder et al., 2010; Weinshenker, 2010). Sin embargo, los hallazgos siguen siendo controvertidos, ya que algunos estudios han informado resultados beneficiosos mientras que otros no (Carroll et al., 2016). Por otro lado, considerando las altas tasas de consumo concomitante de alcohol y cocaína (60% o más) en la población (Araos et al., 2017), existe una limitación crucial en el uso de disulfiram. Este compuesto está contraindicado si se consume alcohol simultáneamente porque es un inhibidor irreversible de la aldehído-deshidrogenasa-1 (ALDH1) y podría inducir una reacción adversa.

Varios estudios han sugerido que los inhibidores selectivos de la enzima aldehído-deshidrogenasa-2 (ALDH2) podrían ser efectivos para el tratamiento del trastorno por consumo de cocaína (Koppaka et al., 2012; Weinshenker, 2010; Yao et al., 2010). La inhibición de ALDH2 bloquea la conversión del sustrato 3,4-dihidroxifenilacetaldéhido (DOPAL) a ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), aumentando sus concentraciones y, en consecuencia, formando con la dopamina el producto de condensación tetrahidropapaverolina (THP) en el área tegmental ventral. La THP disminuye la biosíntesis de dopamina mediante la inhibición de la tirosina hidroxilasa (TH) y, como resultado, se reduce la capacidad de producir refuerzo positivo. Se han descrito inhibidores reversibles naturales y selectivos de ALDH2 en las isoflavonas del extracto de soja (Lowe et al., 2008). Las más prominentes son genistina, glicitina y especialmente daidzina. Los metabolitos activos de la daidzina, genistina y glicitina son daidzeína, genisteína y gliciteína, respectivamente. Además, a nivel intestinal, las bacterias transforman la daidzeína en otro metabolito activo, el equol. Diversos estudios han confirmado la acción selectiva de las isoflavonas sobre ALDH2, pero no sobre ALDH1, a diferencia del disulfiram. Como consecuencia, si se consume alcohol no aparecerán los efectos adversos relacionados (Amigdala Neurosciences, 2025; Martínez-Riera et al., 2019; Penetar et al., 2011). Durante siglos, la medicina tradicional china ha empleado isoflavonas para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol (Lu et al., 2009; Overstreet et al., 2003), y estudios en animales (Arolfo et al., 2009) y en humanos han demostrado una reducción en la ingesta de alcohol (Lukas et al., 2013; Penetar et al., 2015). Sin embargo, no existen datos en humanos que evaluen los posibles efectos de las isoflavonas u otros inhibidores sintéticos.

cos de ALDH2 sobre el consumo de cocaína. En modelos animales, la administración de diferentes isoflavonas ha dado lugar a resultados específicos, como la reducción de recaídas condicionadas por estímulos ambientales y una disminución del consumo repetido (Martin et al., 2021; Yao et al., 2010).

Los enfoques tradicionales basados únicamente en la abstinencia para el tratamiento del trastorno por consumo de sustancias a menudo no logran involucrar a muchas personas que no están preparadas o dispuestas a dejar de consumir sustancias por completo (Paquette, 2022). Al reconocer que la adicción es una condición crónica más que un estado binario, la incorporación de estrategias no orientadas exclusivamente a la abstinencia puede aumentar la participación, la retención y la eficacia del tratamiento al alinearse con los objetivos de los pacientes y centrarse en resultados alternativos, como la reducción del consumo y la mejora de la calidad de vida, en lugar de una abstinencia estricta (Compton y Volkow, 2024; Volkow, 2020).

El objetivo de este estudio es evaluar los efectos de las isoflavonas de soja en pacientes con trastorno por consumo de cocaína.

## Material y método

### Aprobación ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité local de Ética en Investigación Humana (CEIC-Parc de Salut Mar, ref. 2014/5580) y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (Fortaleza, 2013) y la legislación local (Ley de Investigación Biomédica, 2007).

### Diseño del estudio

Se llevó a cabo un ensayo clínico abierto y unicéntrico de 12 semanas de tratamiento y 4 semanas de seguimiento. Todos los participantes fueron informados sobre el estudio y firmaron un consentimiento escrito antes de participar. Los seleccionados recibieron una compensación económica a través de un programa de incentivos para facilitar la retención y la adherencia. Todos los participantes recibieron el mismo tratamiento y dosis de extractos de isoflavonas de soja (dos cápsulas/12h, ver sección Extracto de Isoflavonas de Soja). La variable principal del estudio fue evaluar los días de consumo de cocaína desde las semanas 10 a 12 del periodo de tratamiento. Esto fue evaluado mediante el porcentaje de días de consumo de cocaína autoinformados por los sujetos y confirmado mediante la detección de metabolitos urinarios de cocaína (benzoilecgonina y éster metílico de ecgonina). Las variables secundarias incluyeron el porcentaje medio de muestras de orina negativas para los metabolitos de cocaína de todas las muestras programadas desde las semanas 5 a 12 del periodo de tratamiento, la retención al tratamiento, la adherencia al tratamiento, la reducción del “craving” y la gravedad del trastorno por consumo de cocaína, y la calidad de vida (ver Instrumentos de Evaluación Clínica).

### Extracto de isoflavonas de soja

Se utilizó un producto comercial de extracto de soja (Super-Absorbable Soy Isoflavones®, cápsulas de gelatina dura, Life-Extension, EE.UU.). El preparado se seleccionó basándose en estudios previos farmacocinéticos (Rodríguez-Morató et al., 2015) y de seguridad (Martínez-Riera et al., 2019). Cada cápsula, según el fabricante, estaba compuesta por 54 mg de isoflavonas totales (22 mg de daidzina-daidzeína, 28 mg de genistina-genisteína y 4 mg de glicina-gliciteína). La dosis administrada (cuatro cápsulas/día, dos por la mañana y dos por la noche), fue ajustada para dar un contenido total de daidzina/daidzeína de aproximadamente 88 mg. La dosis seleccionada fue el doble de la recomendada en un estudio previo de isoflavonas para el tratamiento del asma (Smith et al., 2015) y se situó en rangos similares o hasta el doble de los utilizados para el manejo de los síntomas menopáusicos, de acuerdo con la ficha técnica del producto y otros preparados disponibles en el mercado (Carmignani et al., 2010; Khaodhiar et al., 2008; Rebcack et al., 2004; RxList, 2022; Yang et al., 2012), teniendo en cuenta la seguridad de estos niveles de dosificación descrita en estudios previos (Martínez-Riera et al., 2019).

### Sujetos

Los participantes, ocho hombres y una mujer, atendidos ambulatoriamente en el Centro de Atención y Seguimiento (CAS) a las drogodependencias, Institut de Neuropsiquiatría i Addiccions, Parc de Salut Mar de Barcelona, España, que presentaban un trastorno por consumo de cocaína, y fueron reclutados de acuerdo con las guías DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Cumplieron los siguientes criterios de inclusión: (i) edad  $\geq$  18 años y  $<$  60 años; (ii) búsqueda de tratamiento para el trastorno por consumo de cocaína; (iii) al menos una muestra de orina positiva en las dos semanas previas al inicio de las sesiones del estudio; y (iv) mujeres en edad fértil que utilizaban contraceptivos. Los criterios de exclusión fueron: (i) presentar un trastorno activo por consumo de sustancias (DSM-5) distinto a la cocaína en el año previo excepto tabaco, cannabis y alcohol sin síntomas graves de abstinencia física; (ii) haber estado en tratamiento con un opioide sustitutivo (metadona, buprenorfina) en los 2 meses previos; (iii) presentar una enfermedad neurológica o psiquiátrica grave que pudiera interferir con el desarrollo del estudio; (iv) cualquier condición médica seria que pudiera interferir con la seguridad de los sujetos o con el desarrollo del estudio; (v) VIH, hepatitis, sífilis activa, tuberculosis; (vi) estar bajo un tratamiento obligatorio; (vii) antecedentes personales de cáncer endometrial o de mama u otro cáncer hormonodependiente; (viii) hipersensibilidad a derivados de la soja; (ix) estar bajo tratamiento con derivados de soja por otra razón; (x) haber estado o estar bajo tratamiento con fármacos que pudieran producir síntomas adversos al interactuar con isoflavonas o pudieran interferir con los resultados del estudio; y (xi) estar embarazada o en período de lactancia.

## Evaluación clínica

Se recogieron datos sociodemográficos y antecedentes médicos y psiquiátricos.

### Días de consumo de cocaína

Para evaluar los días de consumo de cocaína se utilizó el Substance Use Report/Inventory (SUR) (Weiss et al., 1995). Este es un cuestionario autoinformado con un calendario diario que mide el consumo reciente de drogas, dosis y vía de administración. Menos del 20% de días autoinformados de consumo de cocaína se consideró un resultado prometedor. Se recogieron muestras de orina tres veces por semana para cuantificar las concentraciones de metabolitos urinarios de la cocaína. Los valores considerados como ausencia de consumo de cocaína fueron benzoilecgonina < 150 ng/mL y éster metílico de ecgonina < 15 ng/mL. Menos del 20% de muestras de orina positivas se consideró un resultado prometedor.

### Retención y adherencia al tratamiento

La retención se midió por el número de sujetos que finalizaron el estudio. La adherencia al tratamiento se evaluó mediante la determinación en orina de daidzeína, genisteína y el metabolito endógeno equol mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tandem (LC/MS/MS) utilizando un método validado (Rodríguez-Morató et al., 2015). Las muestras se recogieron tres veces por semana.

### Instrumentos de evaluación clínica

El diagnóstico psiquiátrico se realizó con la Versión Española de la Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders IV (PRISM-IV) (Torrens et al., 2004). Esta es una entrevista semiestructurada diseñada para evaluar trastornos actuales y de por vida del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000).

Además, se administraron los siguientes instrumentos en sus versiones validadas en español:

- Clinical Global Impression (CGI) (Guy, 1976), una escala heteroaplicada compuesta por dos subescalas CGI-S (mide la gravedad del trastorno) y CGI-I (mide la mejoría del trastorno durante las consultas). Cada una está compuesta por un único ítem puntuado con 8 opciones de respuesta con una escala tipo Likert. Una puntuación CGI-S de 0 representa no evaluado y va de 1 (sujeto sano) a 7 (sujeto extremadamente enfermo); una puntuación CGI-I de 0 representa no evaluado y va de 1 (mejora significativa) a 7 (deterioro muy grave).
- Addiction Severity Index Lite (ASI-lite) (Cacciola et al., 2007), entrevista semiestructurada que evalúa la gravedad de la adicción en varias áreas: médica, psicológica, familiar/social, legal, laboral, de consumo de drogas y de alcohol. Se obtiene información de la vida y datos de los últimos 30 días. Las puntuaciones para cada área van de 0 a 1; cuanto mayor sea la puntuación, mayor será la gravedad del trastorno por consumo.

- Severity Dependence Scale (SDS) (González-Saiz et al., 2008), instrumento autoadministrado que mide la gravedad de la adicción con cinco ítems que se puntuán en una escala tipo Likert con 4 puntos (0-3). La puntuación total es la suma de las puntuaciones en cada ítem. Cuanto mayor es la puntuación mayor es la gravedad del trastorno.
- Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA) (Kampran et al., 1998; Pérez de los Cobos et al., 2014), escala heteroaplicada de dieciocho ítems que evalúa la gravedad del trastorno por consumo de cocaína que suele aparecer al suspender repentinamente el consumo de cocaína (p. ej., ansia/“craving”, síntomas depresivos, cambios en el apetito, trastornos del sueño, letargo y bradicardia). Cada ítem se califica mediante una escala Likert de 0 a 7. La puntuación global es la suma de las puntuaciones de cada ítem. A mayor puntuación, mayor gravedad del trastorno por consumo.
- Brief Substance Craving Scale (BSCS) (Somoza et al., 1995), escala autoadministrada que mide la intensidad y frecuencia del “craving” de cocaína y otras sustancias en las últimas veinticuatro horas. Tiene 16 ítems que se puntuán en una escala tipo Likert de 0 a 4. La puntuación global es la suma de las puntuaciones de cada ítem. A mayor puntuación, mayor gravedad del trastorno por consumo.
- SF-36 Health Survey (SF-36) (Alonso et al., 1995), escala autoadministrada que evalúa calidad de vida relacionada con la salud. Mide ocho dimensiones (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental) con una calificación de 0 a 100. Cuanto mayor sea la puntuación, mejor será el nivel de salud.
- Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) (Sullivan et al., 1989), escala heteroaplicada que mide la gravedad del síndrome de abstinencia alcohólica. Consta de diez ítems puntuados en una escala tipo Likert de 0 a 7, con la excepción de un ítem, “orientación y entorpecimiento del sensorio”, que se puntuá de 0 a 4. La puntuación global es la suma de las puntuaciones de cada ítem. A mayor puntuación, mayor gravedad de la abstinencia.
- HIV Risk-Taking Behaviour Scale (HRBS) (Darke et al., 1991), una escala heteroaplicada que evalúa el consumo de drogas intravenosas y las conductas sexuales de riesgo. Consta de once ítems que se puntuán en una escala tipo Likert de 0 a 5. A mayor puntuación, mayor grado de asunción de riesgos.
- Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Bobes et al., 2003), escala heteroaplicada que mide la gravedad de la depresión mediante veintiún síntomas. La puntuación global es la suma de las puntuaciones de cada ítem. A mayor puntuación, mayor gravedad de la depresión.

- Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) (Al-Halabí et al., 2016), escala semiestructurada para evaluar la intensidad del riesgo suicida. Mide cuatro constructos: gravedad de la ideación, intensidad de la ideación, comportamiento y letalidad.

## Procedimiento

Durante la sesión de selección, los participantes se sometieron a un examen físico general, un electrocardiograma de 12 derivaciones, análisis completos de sangre y orina (incluyendo drogas de abuso) y un test de embarazo en el caso de mujeres. Además, se administraron las siguientes escalas: PRISM, SUR, SDS, CSSA, BSCS, CIWA-Ar, HAM-D y C-SSRS.

Los sujetos estuvieron 12 semanas en tratamiento y 4 semanas en seguimiento. Se recogieron muestras de orina tres veces por semana durante el estudio. Se tomaron muestras de sangre en las semanas 6, 12 y 16; test de embarazo en el inicio, semana 6 y semana 12; y un ECG de 12 derivaciones en la semana 12. Las escalas CGI, SUR, SDS, CSSA, BSCS y la evaluación de posibles efectos adversos se recogieron en el inicio, semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 16. La escala ASI-lite se administró en el inicio y en la semana 12. SF-36 y HRBS se evaluaron en el inicio, semana 12 y semana 16. Las escalas C-SSRS y HAM-D se administraron en el inicio, semana 4, semana 8, semana 12 y semana 16.

## Análisis estadístico

Se realizó una descripción de todas las variables de interés mediante estadística descriptiva (porcentajes, frecuencias y medidas de tendencia central y dispersión). Se realizó un análisis de población por intención de tratar (ITT) para examinar los resultados. Se llevaron a cabo estadísticas inferenciales para evaluar los días de consumo de cocaína autoinformados menores o mayores al 20% desde las semanas 10 a 12 mediante la prueba chi-cuadrado, y para comprobar los cambios absolutos en las puntuaciones de los Instrumentos de Evaluación Clínica durante las semanas del estudio para ASI-lite desde el inicio hasta la semana 12 mediante la prueba T de muestras emparejadas. Se utilizó un ANOVA de medidas repetidas de un factor (factor tiempo) para CGI, SDS, CSSA, BSCS, SF-36 Health Survey, HRBS, HAM-D y C-SSRS, incluyendo los resultados del

inicio, semana 12 y semana 16. Cuando fue significativo, se realizó un análisis “post-hoc” de comparaciones múltiples de Tukey para comparar inicio-semana 12, inicio-semana 16 y semana 12-semana 16. Todas las pruebas estadísticas se realizaron utilizando SPSS Statistics 23.0 (SPSS, Chicago, IL, Estados Unidos). Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo para la prueba chi-cuadrado, la prueba T de muestras emparejadas y el ANOVA de medidas repetidas. El tamaño muestral se calculó para evaluar una eficacia clínica igual o mayor al 20% utilizando el método de Gehan para ensayos clínicos fase II (se recomendaron 9-11 sujetos) (Machin et al., 2009).

## Resultados

### Características sociodemográficas

Se reclutaron nueve sujetos (ocho hombres y una mujer) con una edad media de  $48 \pm 9,27$  años. El peso medio fue de  $84,1 \pm 16,19$  kg y el índice de masa corporal de  $27,3 \pm 4,4$ . Seis (66,7%) sujetos estaban casados, cuatro (44,4%) tenían estudios de primaria, cinco (55,6%) estudios secundarios o superiores, y cuatro (44,4%) estaban empleados en el momento de realizar el estudio (Tabla 1).

### Características clínicas

Todos los participantes presentaban trastorno por consumo de cocaína grave según los criterios del DSM-5. La edad media de inicio del trastorno fue de  $30,44 \pm 9,28$  años. De los nueve participantes, seis (66,7%) tenían antecedentes de tratamiento por trastorno por consumo de sustancias. Cuatro (44,4%) sujetos tenían antecedentes de trastorno por consumo de alcohol antes del año previo y uno (11,1%) en el año previo. Un participante (11,1%) tenía antecedentes de trastorno por consumo de cannabis antes del año previo y uno (11,1%) en el año previo. Un sujeto (11,1%) tenía antecedentes de trastorno por consumo de opioides pero no en el año previo. Siete de ellos (77,8%) tenían antecedentes familiares de trastornos por consumo de sustancias (Tabla 1).

Los resultados de la entrevista PRISM mostraron que cuatro (44,4%) fueron diagnosticados con un trastorno afectivo en remisión.

Tabla 1

Características sociodemográficas y clínicas de la muestra ( $N = 9$ )

Características	Media (DE) o n (%)
<b>Características sociodemográficas</b>	
Sexo (hombres/mujeres)	8 (88,9%) / 1 (11,1%)
Edad, M (DE), años	48 (9,27)
Peso, M (DE), kg	84,1 (16,19)
Índice masa corporal, M (DE), kg/m <sup>2</sup>	27,3 (4,4)
Estado civil (casados)	6 (66,7%)
Educación — Estudios primarios	4 (44,4%)
Educación — Diplomados-Graduados o superior	5 (55,6%)
Empleo (empeados)	4 (44,4%)

Características	Media (DE) o n (%)
<b>Características clínicas</b>	
Trastorno por consumo cocaína (DSM-5, grave)	9 (100%)
Edad de inicio, M (DE), años	30,44 (9,28)
Tratamientos previos para trastorno por consumo de sustancias	6 (66,7%)
Trastorno consumo alcohol — Previo al año anterior	4 (44,4%)
Trastorno consumo alcohol — En el año previo	1 (11,1%)
Trastorno consumo cannabis — Previo al año anterior	1 (11,1%)
Trastorno consumo cannabis — En el año previo	1 (11,1%)
Trastorno consumo opioides — Previo al año anterior	1 (11,1%)
Historia familiar de trastorno por consumo de sustancias disorders	7 (77,8%)

Notas. M = media; DE = desviación estándar. Porcentajes calculados para una N =9.

## Días de consumo de cocaína, retención y adherencia al tratamiento

### Días de consumo de cocaína

En cuanto al consumo de cocaína autoinformado, de las semanas 10 a 12, tres sujetos (33,3%) informaron un consumo de cocaína inferior al 20% (80% de días sin consumo), y dos (22,2%) desde el inicio. Sin embargo, estos hallazgos no fueron significativos. Ninguno de los participantes mostró menos del 20% de análisis de orina positivos desde las semanas 10 a 12. El porcentaje medio de muestras de orina negativas para los metabolitos de cocaína de todas las muestras programadas entre las semanas 5 y 12 del periodo de tratamiento fue del 15,8%.

### Retención y adherencia al tratamiento

Un total de siete (77,8%) sujetos completaron las 16 semanas del estudio. Uno (11,1%) completó 12 semanas y otro (11,1%) abandonó durante las 4 semanas del estudio. De acuerdo con el análisis cuantitativo urinario de isoflavonas, ocho (88,9%) participantes siguieron el tratamiento durante el estudio, y solo uno (11,1%) no lo hizo (las concentraciones de isoflavonas en orina estaban por debajo del límite de detección).

## Otros resultados

### Clinical Global Impression (CGI)

No se observaron diferencias a lo largo del estudio para cada participante respecto a los cambios en las puntuaciones de la escala CGI, tanto en la subescala de evaluación de gravedad (CGI-S) como en la de evaluación de mejoría (CGI-I) (Tabla 2).

### Addiction Severity Index Lite (ASI-Lite)

No se observaron diferencias durante las semanas del estudio en las puntuaciones de las 7 áreas evaluadas por la escala ASI-Lite.

### Severity Dependence Scale (SDS)

La puntuación SDS mostró una disminución estadísticamente significativa entre el inicio y las 12 semanas, entre el inicio y las 16 semanas y entre las semanas 12 y 16 (Tabla 2).

### Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA)

Los valores en la CSSA disminuyeron aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 2).

### Brief Substance Craving Scale (BSCS)

Los valores en la escala BSCS disminuyeron aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 2).

### SF-36 Health Survey (SF-36)

En el caso del cuestionario SF-36, se observaron aumentos en las puntuaciones en algunas áreas. Las áreas función física, rol físico, salud general, vitalidad, rol emocional y salud mental aumentaron sus puntuaciones pero no significativamente. Las puntuaciones de dolor corporal disminuyeron desde el inicio a las 12 semanas pero no significativamente; desde el inicio a las 16 semanas la disminución fue estadísticamente significativa, pero aumentaron las puntuaciones de 12 a 16 semanas de forma significativa. El área de función social mejoró sus puntuaciones desde el inicio a las 12 semanas y desde el inicio a las 16 semanas significativamente, y entre 12 y 16 semanas el aumento no fue estadísticamente significativo (Tabla 2).

### Otras escalas psiquiátricas

Durante la sesión de selección y a lo largo del estudio, ninguno de los participantes presentó cambios significativos en las puntuaciones de las escalas HRBS, HAM-D y C-SSRS. Durante la sesión de selección los participantes presentaron valores de CIWA-Ar de acuerdo con los criterios de inclusión.

No se observaron efectos adversos secundarios graves a lo largo del estudio.

## Discusión

Los resultados de este estudio no permiten realizar una afirmación concluyente sobre la posible eficacia de las isoflavonas de soja como tratamiento del trastorno por consumo de cocaína, porque la variable principal de reducción autoinformada del consumo de cocaína no es estadísticamente significativa y no está confirmada por las determinaciones de orina de metabolitos de cocaína, como medidas objetivas, y otras variables de resultado no son significativas. No

**Tabla 2**

Puntuaciones absolutas en los instrumentos de evaluación clínica (*n* = 9)

Escala	Basal, M (DE)	12 semanas, M (DE)	16 semanas, M (DE)	ANOVA-1F p valor	Diferencias entre grupos*
<i>CGI</i>					
CGI-S	2,78 (1,64)	2,89 (1,45)	3,33 (1,50)	0,429	NS
CGI-I	3,78 (0,67)	3,67 (2)	3,33 (1,41)	0,415	NS
SDS	12,11 (3,92)	8,11 (4,99)	6,33 (3,74)	< 0,001	a, B, c
CSSA	26,56 (1,93)	25,56 (25,42)	24,78 (17,23)	0,902	NS
BSCS	9,00 (3,50)	7,11 (4,70)	6,56 (3,64)	0,128	NS
<i>SF-36</i>					
Función física	92,78 (8,33)	93,33 (7,91)	96,11 (6,01)	0,132	NS
Rol físico	71,52 (36,39)	72,92 (27,60)	82,64 (22,05)	0,132	NS
Dolor corporal	80 (19,87)	67,78 (31,77)	70,11 (26,79)	0,001	NS, b, C
Salud general	54,44 (20,47)	60,78 (21,02)	69,33 (18,75)	0,220	NS
Vitalidad	41,66 (18,22)	52,77 (21,45)	57,64 (21,60)	0,266	NS
Función social	63,89 (15,86)	66,67 (26,52)	70,83 (25)	0,001	A, b, NS
Rol emocional	60,18 (39,48)	60,18 (32,21)	63,89 (31,73)	0,584	NS
Mental Health	47,78 (20,93)	56,11 (22,88)	61,11 (19,65)	0,16	NS
HRBS	3 (5,24)	1,67 (2,45)	1,78 (2,95)	0,696	NS
HAM-D	3,44 (3,61)	5,78 (5,93)	3,11 (3,51)	0,24	NS
C-SSRS	0	1,22 (3,67)	1,22 (3,67)	0,29	NS

Nota. *M* = media; *DE* = desviación estándar.

Nota. CGI = Clinical Global Impression; CGI-S (measures disorder severity) and CGI-I (measures disorder improvement during the consultations); SDS = Severity Dependence Scale; CSSA = Cocaine Selective Severity Assessment; BSCS = Brief Substance Craving Scale; SF-36 = SF-36 Health Survey; HRBS = HIV Risk-Taking Behaviour Scale; C-SSRS = Columbia Suicide Severity Rating Scale.

Nota. ANOVA-1F = ANOVA de un factor de medidas repetidas (tiempo) NS = diferencias no significativas.

Nota. Diferencias significativas del test de Tukey post-hoc (*p* < ,05) entre condiciones se indican son una "a" (basal-12 semanas), "b" (basal-16 semanas), "c" (12 semanas-16 semanas). Diferencias significativas del test de Tukey post-hoc (*p* < ,01) se indican con una "A" (basal-12 semanas), "B" (basal-16 semanas), "C" (12 semanas-16 semanas).

obstante, nuestros resultados muestran que el tratamiento con isoflavonas de soja podría producir una reducción de los días de consumo de cocaína autoinformados, aunque el aumento en el número de pacientes que informaron un consumo de cocaína inferior al 20% no fue significativo y no fue posible, sin embargo, confirmar esta disminución mediante la detección de metabolitos urinarios de cocaína. La intervención mejoró la retención, dio lugar a una adherencia adecuada, redujo la gravedad del consumo de cocaína y aumentó la calidad de vida de los participantes. El porcentaje de análisis de orina positivos para metabolitos de cocaína que observamos es similar al de otros autores en relación con el tratamiento del trastorno por consumo de cocaína. Un estudio reciente en pacientes con dependencia concurrente de cocaína y opioides informó una reducción significativa de orinas positivas para cocaína durante 12 semanas de tratamiento con disulfiram frente a placebo, con porcentajes del 79% en la semana 1–2 del estudio al 63% en la semana 11–12 (Kampangkaew et al., 2019). Sin embargo, el porcentaje de positivos al finalizar el estudio no fue inferior al 20% (un valor que se considera un resultado positivo en nuestro estudio), como reportamos desde las semanas 10 a 12. No obstante, cabe destacar que, según el autorregistro del consumo diario, en nuestro estudio tres sujetos (33,3%) declararon un consumo inferior al 20% entre las semanas 10 y 12, y dos desde el inicio, aunque la diferencia no fue significativa. Teniendo en cuenta que los

participantes eran pacientes con un trastorno grave, dicho resultado podría ser un indicador de la reducción de la frecuencia de consumo de cocaína. Una posible razón de que esto no fuera corroborado por los análisis de orina podría deberse al hecho de que estos se realizaron tres veces por semana. Teniendo en cuenta la semivida de eliminación de los metabolitos de la cocaína (6–8 horas para la benzoi-lecgonina y 3–8 horas para el éster metílico de ecgonina) (Farré et al., 1997), algunos días autoinformados como de no consumo podrían haber resultado positivos. Además, las muestras de orina no recogidas se consideraron positivas.

Teniendo en cuenta que todos los participantes presentaban un trastorno grave por consumo de cocaína, las tasas de retención al tratamiento con isoflavonas de soja fueron muy positivas. Siete sujetos (77,8%) completaron el estudio a las 16 semanas y uno (11,1%) lo abandonó a las 12 semanas. Una cifra superior a la encontrada en la literatura, donde habitualmente se citan tasas de retención al tratamiento para el trastorno por consumo de cocaína del 50% (Stotts et al., 2007). El análisis de las concentraciones urinarias de daidzeína, genisteína y equol también proporcionó resultados positivos en cuanto a la buena adherencia al tratamiento con isoflavonas de soja. Ocho (88,9%) de los participantes siguieron una toma correcta. La buena tolerancia de las isoflavonas de soja a lo largo de las semanas del estudio apoya las elevadas tasas de adherencia al tratamiento.

Observamos resultados relevantes que indican que el tratamiento con isoflavonas de soja reduce la gravedad y el “craving” del consumo de cocaína, tal y como se había indicado previamente en estudios con animales (Martín et al., 2021; Yao et al., 2010). Se observó una reducción significativa de las puntuaciones de la escala SDS a lo largo de las semanas del estudio, y una disminución de las puntuaciones de las escalas BSCS y CSSA, aunque sin alcanzar significación estadística. Estudios previos con tratamiento antipsicótico para el trastorno por consumo de cocaína no describieron una reducción en la gravedad del consumo de cocaína con las escalas ASI-lite y CGI (Álvarez et al., 2013) como encontramos en nuestro estudio. Sin embargo, no emplearon otras escalas específicas como la SDS, CSSA y BSCS.

Se obtuvieron datos prometedores en salud global que muestran una mejoría en áreas específicas del cuestionario SF-36 (dolor corporal, función social). Además, los aumentos en otras áreas, aunque no estadísticamente significativos, refuerzan el posible uso del tratamiento con isoflavonas de soja para el trastorno por consumo de cocaína.

Varios estudios con animales han sugerido que las isoflavonas tienen efectos antidepresivos a través de la regulación de la transcripción del BDNF en el cerebro (Lu et al., 2019; Tantipongpiradet et al., 2019). Otros estudios en animales sugieren que el BDNF tiene un papel importante en el trastorno por consumo de cocaína, atenuando durante largo tiempo la recaída en la búsqueda de cocaína (Li y Wolf, 2015; McGinty, 2022). Estos podrían ser otra hipótesis para explicar los posibles efectos de las isoflavonas en el trastorno por consumo de cocaína.

## Limitaciones

Se encontraron algunos resultados positivos en este estudio; sin embargo, existen algunas limitaciones. La más importante es el hecho de que se trata de un estudio piloto abierto, y la muestra fue pequeña, lo que limita la potencia estadística y la generalización. La falta de estudios previos en humanos nos llevó a realizar este estudio piloto para evaluar posibles hipótesis sobre el uso de isoflavonas de soja en el trastorno por consumo de cocaína. Para poder realizar una evaluación concluyente de la eficacia de las isoflavonas de soja y teniendo en cuenta que en este ensayo solo tres parámetros mostraron mejorías significativas, debe investigarse una muestra mayor y compararse con una condición control. Aunque, de acuerdo con la semivida de eliminación de los metabolitos de la cocaína, los análisis de orina se realizaron solo tres veces por semana, podría existir la posibilidad de algunos días de consumo no detectados. Las dosis de isoflavonas estuvieron en consonancia con las habitualmente recomendadas para los síntomas climáticos de la menopausia. Desconocemos si dosis más altas podrían proporcionar mejores resultados. Tampoco conocemos el posible efecto de las isoflavonas (daidzeína y

genisteína) cuando se toman por separado, ya que utilizamos un compuesto que las contenía en una combinación fija. Aunque se aconsejó a los pacientes evitar productos de soja, no hubo un control formal de la nutrición basada en soja; por otro lado, al inicio, siete (77,8%) de ellos refirieron no tomar nunca derivados de soja y dos (22,2%) no tomarlos habitualmente. Además, fue criterio de exclusión estar bajo tratamiento con derivados de soja por otra razón. Como solo una mujer participó en el estudio, no se pudieron evaluar posibles diferencias entre sexos.

## Conclusiones

Nuestros resultados preliminares sugieren la posible acción del tratamiento con isoflavonas de soja en la reducción de los días de consumo de cocaína. De acuerdo con nuestros resultados, tres sujetos (33,3%) informaron un consumo de cocaína inferior al 20% durante el periodo de 10 a 12 semanas de tratamiento, aunque no se observó abstinencia completa en los análisis de orina.. Los datos también sugieren que el tratamiento con isoflavonas de soja podría mejorar la retención en el tratamiento, reducir la gravedad del trastorno por consumo de cocaína y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las isoflavonas de soja fueron bien toleradas y se observó una buena adherencia. Sobre la base de estos resultados, se necesitan estudios controlados con placebo y tamaño muestral adecuado para evaluar si las isoflavonas de soja pueden ser eficaces en el tratamiento del trastorno por consumo de cocaína. Finalmente, basándose en nuestros resultados y en las perspectivas emergentes en el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias, la investigación futura debería considerar estrategias no basadas exclusivamente en la abstinencia como objetivo terapéutico. Estas deberían centrarse en mejorar la retención en el tratamiento, reducir la gravedad del trastorno por consumo de cocaína y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Este estudio representa un paso pionero en la exploración de tratamientos alternativos para el trastorno por consumo de cocaína. Dada la actual falta de opciones terapéuticas efectivas para esta condición, es particularmente relevante seguir investigando los posibles efectos de las isoflavonas en este contexto.

## Declaración ética

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética en Investigación con Seres Humanos (CEIC-Parc de Salut Mar, ref. 2014/5580) y realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki (Fortaleza, 2013) y las leyes locales (Ley de Investigación Biomédica, 2008). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio. Este consentimiento incluía la publicación de los resultados, manteniendo la confidencialidad de los datos personales.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Financiado en parte por subvenciones del Ministerio de Sanidad (Investigación Clínica Independiente, número de subvención: EC-10-166); Instituto de Salud Carlos III (ISCIII, Fondo de Investigación en Salud (FIS)-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER): subvenciones ISCIII-RTA RD16/0017/0003 y RD16/0017/0010, y RD21/0009/0001 y RD21/0009/0004 financiadas por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), y por la Unión Europea NextGenerationEU, Mecanismo para la Recuperación y la Resiliencia (MRR), AGAUR Gencat Suport Grups de Recerca (2017 SGR 316 y 2017 SGR 530). L. Galindo disfrutó de una beca Río Hortega (CM14/00111).

Queremos agradecer las contribuciones iniciales al diseño del estudio de José Carlos Bouso y de Jose Luis Pérez de Heredia.

## Referencias

- Al-Halabí, S., Sáiz, P. A., Burón, P., Garrido, M., Benabarre, A., Jiménez, E., Cervilla, J., Navarrete, M. I., Díaz-Mesa, E. M., García-Álvarez, L., Muñiz, J., Posner, K., Oquendo, M. A., García-Portilla, M. P. y Bobes, J. (2016). Validación de la versión en español de la Columbia-Suicide Severity Rating Scale (Escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 9(3), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.02.002>
- Alonso, J., Prieto, L. y Antó, J. M. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clínica*, 104(20), 771–776.
- Alvarez, Y., Farré, M., Fonseca, F. y Torrens, M. (2010). Anticonvulsant drugs in cocaine dependence: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 38(1), 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2009.07.001>
- Álvarez, Y., Pérez-Mañá, C., Torrens, M. y Farré, M. (2013). Antipsychotic drugs in cocaine dependence: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 45(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2012.12.013>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.). American Psychiatric Publishing.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Amygdala Neurosciences. (n.d.). *Amygdala Neurosciences*. <https://amygns.com/>
- Araos, P., Vergara-Moragues, E., González-Saiz, F., Pedraz, M., García-Marchena, N., Romero-Sanchiz, P., Ruiz, J. J., Campos-Cloute, R., Serrano, A., Pavón, F. J., Torrens, M. y Rodriguez de Fonseca, F. (2017). Differences in the rates of drug polyconsumption and psychiatric comorbidity among patients with cocaine use disorders according to the mental health service. *Journal of Psychoactive Drugs*, 49(4), 306–315. <https://doi.org/10.1080/02791072.2017.1342151>
- Arolfo, M. P., Overstreet, D. H., Yao, L., Fan, P., Lawrence, A. J., Tao, G., Keung, W. M., Vallee, B. L., Olive, M. F., Gass, J. T., Rubin, E., Anni, H., Hodge, C. W., Besheer, J., Zablocki, J., Leung, K., Blackburn, B. K., Lange, L. G. y Diamond, I. (2009). Suppression of heavy drinking and alcohol seeking by a selective ALDH-2 inhibitor. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33(11), 1935–1944. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01031.x>
- Ashok, A. H., Mizuno, Y., Volkow, N. D. y Howes, O. D. (2017). Association of stimulant use with dopaminergic alterations in users of cocaine, amphetamine, or methamphetamine. *JAMA Psychiatry*, 74(5), 511–519. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0135>
- Bentley, B. S., Han, S. S., Neuner, S., Humphreys, K., Kampman, K. M. y Halpern, C. H. (2021). Comparison of treatments for cocaine use disorder among adults. *JAMA Network Open*, 4(5), e218049. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8049>
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., Ibarra, N. y Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas. (2003). A comparative psychometric study of the Spanish versions with 6, 17, and 21 items of the Hamilton Depression Rating Scale. *Medicina Clínica*, 120(18), 693–700.
- Borroto-Escuela, D. O., Narváez, M., Romero-Fernández, W., Pinton, L., Wydra, K., Filip, M., Beggiato, S., Tanganeli, S., Ferraro, L. y Fuxé, K. (2019). Acute cocaine enhances dopamine D2R recognition and signaling and counteracts D2R internalization in Sigma1R-D2R heteroreceptor complexes. *Molecular Neurobiology*, 56(10), 7045–7055. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1580-8>
- Borroto-Escuela, D. O., Narváez, M., Wydra, K., Pintsuk, J., Pinton, L., Jimenez-Beristain, A., Di Palma, M., Jastrzębska, J., Filip, M. y Fuxé, K. (2017). Cocaine self-administration specifically increases A2AR-D2R and D2R-Sigma1R heteroreceptor complexes in the rat nucleus accumbens shell: Relevance for cocaine use disorder. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 155, 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.03.003>
- Borroto-Escuela, D. O., Wydra, K., Filip, M. y Fuxé, K. (2018). A2AR-D2R heteroreceptor complexes in cocaine reward and addiction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.11.001>

- Sciences*, 39(12), 1008–1020. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.10.007>
- Cacciola, J. S., Alterman, A. I., McLellan, A. T., Lin, Y.-T. y Lynch, K. G. (2007). Initial evidence for the reliability and validity of a “Lite” version of the Addiction Severity Index. *Drug and Alcohol Dependence*, 87(2–3), 297–302. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.09.002>
- Camí, J. y Farré, M. (2003). Drug addiction. *The New England Journal of Medicine*, 349(10), 975–986. <https://doi.org/10.1056/NEJMra023160>
- Carmignani, L. O., Pedro, A. O., Costa-Paiva, L. H. y Pinto-Neto, A. M. (2010). The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: A randomized controlled trial. *Maturitas*, 67(3), 262–269. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.07.007>
- Carroll, K. M., Nich, C., Petry, N. M., Eagan, D. A., Shi, J. M. y Ball, S. A. (2016). A randomized factorial trial of disulfiram and contingency management to enhance cognitive behavioral therapy for cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 160, 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.12.036>
- Castells, X., Cunill, R., Pérez-Mañá, C., Vidal, X. y Capellà, D. (2016). Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(9), CD007380. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007380.pub4>
- Ciccarone, D. y Shoptaw, S. (2022). Understanding stimulant use and use disorders in a new era. *Medical Clinics of North America*, 106(1), 81–97. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.08.010>
- Compton, W. M. y Volkow, N. D. (2024). Reductions in substance use as outcome targets for treatment development. *American Journal of Psychiatry*, 181(11), 947–948. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20240841>
- Darke, S., Hall, W., Heather, N., Ward, J. y Wodak, A. (1991). The reliability and validity of a scale to measure HIV risk-taking behaviour among intravenous drug users. *AIDS*, 5(2), 181–185.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2024). *European Drug Report 2024: Trends and developments*. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2024_en)
- Farré, M., de la Torre, R., González, M. L., Terán, M. T., Roset, P. N., Menoyo, E. y Camí, J. (1997). Cocaine and alcohol interactions in humans: Neuroendocrine effects and cocaethylene metabolism. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283(1), 164–176.
- Farrell, M., Martin, N. K., Stockings, E., Bórquez, A., Cepeña, J. A., Degenhardt, L., Ali, R., Tran, L. T., Rehm, J., Torrens, M., Shoptaw, S. y McKetin, R. (2019). Responding to global stimulant use: Challenges and opportunities. *The Lancet*, 394(10209), 1652–1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32230-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32230-5)
- Fernàndez-Castillo, N., Cabana-Domínguez, J., Corominas, R. y Cormand, B. (2021). Molecular genetics of cocaine use disorders in humans. *Molecular Psychiatry*, 27(1), 624–639. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01256-1>
- Gaval-Cruz, M. y Weinshenker, D. (2009). Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: Antabuse and cocaine relapse. *Molecular Interventions*, 9(4), 175–187. <https://doi.org/10.1124/mi.9.4.6>
- González-Saiz, F., de las Cuevas, C., Barrio, G. y Domingo-Salvany, A. (2008). Spanish version of the Severity of Dependence Scale (SDS). *Medicina Clínica*, 131(20), 797–798.
- Guy, W. (1976). *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Rockville, MD.
- Hirsiger, S., Hänggi, J., Germann, J., Vonmoos, M., Preller, K. H., Engeli, E. J. E., Kirschner, M., Reinhard, C., Hulka, L. M., Baumgartner, M. R., Chakravarty, M. M., Seifritz, E., Herdener, M. y Quednow, B. B. (2019). Longitudinal changes in cocaine intake and cognition are linked to cortical thickness adaptations in cocaine users. *NeuroImage: Clinical*, 21, 101652. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101652>
- Indave, B. I., Minozzi, S., Pani, P. P. y Amato, L. (2016). Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(6), CD006306. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006306.pub3>
- Kampangkaew, J. P., Spellicy, C. J., Nielsen, E. M., Harding, M. J., Ye, A., Hamon, S. C., Kosten, T. R. y Nielsen, D. A. (2019). Pharmacogenetic role of dopamine transporter (SLC6A3) variation on response to disulfiram treatment for cocaine addiction. *The American Journal of Addictions*, 28(4), 311–317. <https://doi.org/10.1111/ajad.12891>
- Kampman, K. M., Volpicelli, J. R., McGinnis, D. E., Alterman, A. I., Weinrieb, R. M., D'Angelo, L. y Epperson, L. E. (1998). Reliability and validity of the Cocaine Selective Severity Assessment. *Addictive Behaviors*, 23(4), 449–461.
- Kampman, K. M. (2019). The treatment of cocaine use disorder. *Science Advances*, 5(10), eaax1532. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1532>
- Khaodhia, L., Ricciotti, H. A., Li, L., Pan, W., Schickel, M., Zhou, J. y Blackburn, G. L. (2008). Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause*, 15(1), 125–132.
- Kohut, S. J. y Bergman, J. (2017). Medication strategies for the management of cocaine use disorder. *The Neuroscience of Cocaine* (pp. 627–637). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803750-8.00063-4>

- Koob, G. F. y Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropharmacology*, 55(1), 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Koppaka, V., Thompson, D. C., Chen, Y., Ellermann, M., Nicolaou, K. C., Juvonen, R. O., Petersen, D., Deitrich, R. A., Hurley, T. D. y Vasilious, V. (2012). Aldehyde dehydrogenase inhibitors: A comprehensive review of the pharmacology, mechanism of action, substrate specificity, and clinical application. *Pharmacological Reviews*, 64(3), 520–539. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005538>
- Li, X. y Wolf, M. E. (2015). Multiple faces of BDNF in cocaine addiction. *Behavioural Brain Research*, 279, 240–254. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.018>
- Lowe, E. D., Gao, G. Y., Johnson, L. N. y Keung, W. M. (2008). Structure of daidzin, a naturally occurring anti-alcohol-addiction agent, in complex with human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(15), 4482–4487. <https://doi.org/10.1021/jm800488j>
- Lu, L., Liu, Y., Zhu, W., Shi, J., Liu, Y., Ling, W. y Kosten, T. R. (2009). Traditional medicine in the treatment of drug addiction. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 35(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/00952990802455469>
- Lu, Y., Zhu, S., He, Y., Peng, C., Wang, Z. y Tang, Q. (2019). Phytochemical profile and antidepressant effect of *Ormosia henryi* Prain leaf ethanol extract. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3396. <https://doi.org/10.3390/ijms20143396>
- Lukas, S. E., Penetar, D., Su, Z., Geaghan, T., Maywalt, M., Tracy, M., Rodolico, J., Palmer, C., Ma, Z. y Lee, D. Y. W. (2013). A standardized kudzu extract (NPI-031) reduces alcohol consumption in nontreatment-seeking male heavy drinkers. *Psychopharmacology*, 226(1), 65–73. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2884-9>
- Machin, D., Campbell, M. J., Tan, S. B. y Tan, S. H. (2009). *Sample size tables for clinical studies: Chapter 16, Phase II trials*. Wiley-Blackwell. pp. 207–236.
- Martin, M., Gutiérrez-Martos, M., Cabrera, R., Langohr, K., Maldonado, R., Farré, M. y de la Torre, R. (2021). Daidzein modulates cocaine-reinforcing effects and cue-induced cocaine reinstatement in CD-1 male mice. *Psychopharmacology*, 238(7), 1923–1936. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05820-z>
- Martínez-Riera, R., Pérez-Mañá, C., Papaseit, E., Fonseca, F., de la Torre, R., Pizarro, N. y Torrens, M., Farré, M. (2019). Soy isoflavone extract does not increase the intoxicating effects of acute alcohol ingestion in human volunteers. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 131. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00131>
- McGinty, J. F. (2022). BDNF as a therapeutic candidate for cocaine use disorders. *Addiction Neuroscience*, 2, 100006. <https://doi.org/10.1016/j.addcn.2022.100006>
- Milton, A. L. y Everitt, B. J. (2012). The persistence of maladaptive memory: Addiction, drug memories and anti-relapse treatments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1119–1139. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.01.002>
- Minozzi, S., Cinquini, M., Amato, L., Davoli, M., Farrell, M. F., Pani, P. P. y Vecchi, S. (2015). Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10), CD006754. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006754.pub4>
- Overstreet, D. H., Keung, W. M., Rezvani, A. H., Massi, M. y Lee, D. Y. W. (2003). Herbal remedies for alcoholism: Promises and possible pitfalls. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(2), 177–185. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000051022.26489.CF>
- Pani, P. P., Trogu, E., Vacca, R., Amato, L., Vecchi, S. y Davoli, M. (2010). Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(1), CD007024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007024.pub2>
- Pani, P. P., Trogu, E., Vecchi, S. y Amato, L. (2011). Antidepressants for cocaine dependence and problematic cocaine use. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(12), CD002950. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002950.pub3>
- Paquette, C. E., Daughters, S. B. y Witkiewitz, K. (2022). Expanding the continuum of substance use disorder treatment: Nonabstinence approaches. *Clinical Psychology Review*, 91, 102110. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102110>
- Penetar, D. M., MacLean, R. R., McNeil, J. F. y Lukas, S. E. (2011). Kudzu extract treatment does not increase the intoxicating effects of acute alcohol in human volunteers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(4), 726–734. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01390.x>
- Penetar, D. M., Toto, L. H., Lee, D. Y. W. y Lukas, S. E. (2015). A single dose of kudzu extract reduces alcohol consumption in a binge drinking paradigm. *Drug and Alcohol Dependence*, 153, 194–200. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.025>
- Pérez de los Cobos, J., Trujols, J., Siñol, N., Vasconcelos e Rego, L., Iraurgi, I. y Batlle, F. (2014). Psychometric properties of the Spanish version of the Cocaine Selective Severity Assessment to evaluate cocaine withdrawal in treatment-seeking individuals. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 47(3), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2014.05.004>
- Pérez-Mañá, C., Castells, X., Vidal, X., Casas, M. y Capellà, D. (2011). Efficacy of indirect dopamine agonists for psychostimulant dependence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 40(2), 109–122. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2010.08.012>

- Reback, C. J., Larkins, S. y Shoptaw, S. (2004). Changes in the meaning of sexual risk behaviors among gay and bisexual male methamphetamine abusers before and after drug treatment. *AIDS and Behavior*, 8(1), 87–98. <https://doi.org/10.1023/B:AIBE.0000017528.39338.75>
- Rodríguez-Morató, J., Farré, M., Pérez-Mañá, C., Papseit, E., Martínez-Riera, R., de la Torre, R. y Pizarro, N. (2015). Pharmacokinetic comparison of soy isoflavone extracts in human plasma. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(31), 6946–6953. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b02891>
- RxList. (n.d.). *Soy: Uses and effectiveness*. RxList. <https://www.rxlist.com/soy/supplements.htm#UsesAndEffectiveness>
- Schroeder, J. P., Cooper, D. A., Schank, J. R., Lyle, M. A., Gaval-Cruz, M., Ogbonmwan, Y. E., Pozdnyev, N., Freeman, K. G., Iuvone, P. M., Edwards, G. L., Holmes, P. V. y Weinshenker, D. (2010). Disulfiram attenuates drug-primed reinstatement of cocaine seeking via inhibition of dopamine β-hydroxylase. *Neuropsychopharmacology*, 35(12), 2440–2449. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.127>
- Smith, L. J., Kalhan, R., Wise, R. A., Sugar, E. A., Lima, J. J., Irvin, C. G., Dozor, A. J. y Holbrook, J. T. (2015). Effect of a soy isoflavone supplement on lung function and clinical outcomes in patients with poorly controlled asthma. *JAMA*, 313(20), 2033–2043. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.5024>
- Somoza, E., Dyrenforth, S., Goldsmith, J., Mezinskis, J. y Cohen, M. (1995). In search of a universal drug craving. *Annual Meeting of the American Psychiatric Association*.
- Stotts, A. L., Mooney, M. E., Sayre, S. L., Novy, M., Schmitz, J. M. y Grabowski, J. (2007). Illusory predictors: Generalizability of findings in cocaine treatment retention research. *Addictive Behaviors*, 32(12), 2819–2836. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2007.04.020>
- Sullivan, J. T., Sykora, K., Schneiderman, J., Naranjo, C. A. y Sellers, E. M. (1989). Assessment of alcohol withdrawal: The revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-Ar). *The British Journal of Addiction*, 84(11), 1353–1357.
- Tantipongpiradet, A., Monthakantirat, O., Vipatpakpiboon, O., Khampukdee, C., Umehara, K., Noguchi, H., Fujiwara, H., Matsumoto, K., Sekeroglu, N., Kijjoa, A. y Chulikhit, Y. (2019). Effects of puerarin on the ovariectomy-induced depressive-like behavior in ICR mice and its possible mechanism of action. *Molecules*, 24(24), 4569. <https://doi.org/10.3390/molecules24244569>
- Torreens, M., Martínez-Sanvisens, D., Martínez-Riera, R., Bulbena, A., Szerman, N. y Ruiz, P. (2011). Dual diagnosis. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 10(2), 50–59. <https://doi.org/10.1097/ADT.0b013e318215f322>
- Torreens, M., Serrano, D., Astals, M., Pérez-Domínguez, G. y Martín-Santos, R. (2004). Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: Validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *The American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1231–1237. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.7.1231>
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (2024). *World Drug Report 2024*. United Nations.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Tomasi, D. y Telang, F. (2011). Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(37), 15037–15042. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010654108>
- Volkow, N. D. (2020). Personalizing the treatment of substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 177(2), 113–116. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19121284>
- Weinshenker, D. (2010). Cocaine sobers up. *Nature Medicine*, 16(9), 969–970. <https://doi.org/10.1038/nm0910-969>
- Weiss, R. D., Hufford, C., Najavits, L. M. y Shaw, S. R. (1995). *Weekly Substance Use Inventory*. Unpublished measure, Harvard Medical School, Boston.
- Yang, T. S., Wang, S. Y., Yang, Y. C., Su, C. H., Lee, F. K., Chen, S. C., Tseng, C. Y., Jou, H. J., Huang, J. P. y Huang, K. E. (2012). Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 51(2), 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2012.04.011>
- Yao, L., Fan, P., Arolfo, M., Jiang, Z., Olive, M. F., Zablocki, J., Sun, H., Chu, N., Lee, J., Kim, H., Leung, K., Shryock, J., Blackburn, B. y Diamond, I. (2010). Inhibition of aldehyde dehydrogenase-2 suppresses cocaine seeking by generating THP, a cocaine use-dependent inhibitor of dopamine synthesis. *Nature Medicine*, 16(9), 1024–1028. <https://doi.org/10.1038/nm.2200>

## Declaración de disponibilidad de datos

Los conjuntos de datos de este manuscrito no están disponibles públicamente. Las solicitudes de acceso a los conjuntos de datos deben dirigirse a Magi.Farre@uab.cat.