



Revisión

Bebidas de soja y salud femenina. Revisión de la evidencia y opinión de expertos

Soy beverages and women's health: evidence review and experts opinion

René Bailón-Uriza¹, José Antonio Ayala-Méndez², Cuauhtémoc Celis-González³, Jesús Chávez-Brambila⁴, Imelda Hernández-Marín⁵, Juan de Dios Maldonado-Alvarado⁶, Javier Montoya-Cossío⁷, Fernanda Molina-Segui⁸, Abraham May-Hau⁹, Pilar Riobó-Serván⁹, Eduardo Neri-Ruz¹⁰, Antonio Peralta-Sánchez¹¹, Eduardo Reyes¹², Roger Rosado-López¹³, Martín Tulio Santa Rita-Escamilla¹⁴, Gilberto Tena-Alavez¹⁵, Hugo Laviada-Molina⁸

¹Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México. ²Servicio de Ginecología y Obstetricia. Medicina Materno-Fetal. Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México.

³Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE). Hospital de Ginecología y Obstetricia. Ciudad de México, México. ⁴Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo

Ayala". Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. ⁵Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México. ⁶Ejercicio profesional privado. ⁷Hospital

Henri Dunant. Cuernavaca, México. ⁸Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida. Mérida, Yucatán. México. ⁹Servicio de Endocrinología y Nutrición.

Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid. ¹⁰Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Ciudad de México, México. ¹¹Ejercicio profesional privado.

Puebla, México. ¹²Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México. ¹³Centro Médico de las

Américas. Mérida, México. ¹⁴Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México. ¹⁵Hospital Ángeles del Pedregal. Ciudad de México, México

Resumen

Las bebidas vegetales de soja constituyen una alternativa dentro de la dieta habitual. Sin embargo, existe la preocupación de potenciales efectos en la salud reproductiva de la mujer por mecanismos de disrupción endócrina.

En esta revisión se evalúan documentos científicos en el área de la Ginecología y la Obstetricia bajo el tamiz de la medicina basada en la evidencia, respondiendo preguntas estructuradas. La metodología se apegó a las guías establecidas por la declaración PRISMA 2020.

Los estudios evaluados descartan un riesgo incrementado de pubertad precoz o cáncer de mama; incluso se aprecia un efecto protector frente a dicha neoplasia. Se ha reportado el paso transplacentario de isoflavonas de soja y su presencia en la leche materna, sin que ello implique una relación con complicaciones materno-fetales o malformaciones congénitas. La exposición a productos de soja no parece influir sobre el peso corporal y la salud ósea de la mujer.

Los estudios en adultos indican que la soja favorece un mínimo incremento de tirotrópina (TSH) en personas con antecedente de hipotiroidismo subclínico.

El impacto de los alimentos basados en soja sobre la microbiota intestinal parece ser favorable para su diversidad, particularmente al consumir productos fermentados.

Muchos de los estudios en humanos han sido realizados con suplementos de isoflavonas o con productos que contienen proteínas aisladas o texturizadas de soja. Por tanto, los resultados y las conclusiones deben interpretarse con cautela ya que no son totalmente extrapolables a las bebidas comerciales de soja.

Palabras clave:

Bebidas vegetales de soja. Isoflavonas. Salud reproductiva. Función estrogénica. Riesgo obstétrico. Salud de la mujer.

Recibido: 26/07/2022 • Aceptado: 05/02/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bailón-Uriza R, Ayala-Méndez JA, Celis-González C, Chávez-Brambila J, Hernández-Marín I, Maldonado-Alvarado JD, Montoya-Cossío J, Molina-Segui F, May-Hau A, Riobó-Serván P, Neri-Ruz E, Peralta-Sánchez A, Reyes E, Rosado-López R, Santa Rita-Escamilla TT, Tena-Alavez G, Laviada-Molina H. Bebidas de soja y salud femenina. Revisión de la evidencia y opinión de expertos. Nutr Hosp 2023;40(5):1056-1067

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04372>

Correspondencia:

Hugo Laviada Molina. Escuela de Ciencias de la Salud. Universidad Marista de Mérida. Periférico Norte. Tablaje catastral 13941, ctra. Mérida-Progreso. 97300 Mérida, Yucatán. México
e-mail: hlaviada@marista.edu.mx

Abstract

Soy drinks are an increasingly consumed option within the Western diet. However, there are concerns about potential endocrine disruptor effects and possible impact on women's reproductive health.

This review evaluates scientific documents in gynecology and obstetrics under an evidence-based medicine approach. All methods adhered to PRISMA 2020 declaration guidelines.

The evaluated studies do not support a positive association between soy intake and early puberty or breast cancer; instead, a protective effect against such neoplasm was observed. Transplacental passage of soy isoflavones and their presence in breast milk has been reported without any maternal-fetal complications nor congenital malformations.

Exposure to soy-derived products appears to have a neutral effect on body weight and bone health. Studies performed in adults indicate that soy may promote a minimal increase in thyrotropin (TSH) in subjects with subclinical hypothyroidism. The impact of soy-based foods on gut microbiota appears favorable, especially when consuming fermented products.

Many of the human studies have been conducted with isoflavones supplements, isolated or textured soy proteins. Therefore, the results and conclusions should be interpreted cautiously, as these are not entirely applicable to commercial soy beverages.

Keywords:

Soy vegetable drinks.
Isoflavones. Reproductive health. Estrogenic function. Obstetric risk. Women's health.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se han introducido en el mercado bebidas vegetales que frecuentemente son asumidas por el consumidor como sustituto de la leche de vaca o como una alternativa saludable dentro de la dieta habitual. Estos productos se utilizan eventualmente por personas intolerantes a la lactosa o alérgicas a la proteína de la leche de vaca.

La denominación *leche* es exclusiva para la sustancia secretada por glándulas mamarias de los mamíferos (1). Sin embargo, a estas presentaciones líquidas incorrectamente se les conoce como "leches" (v. g. de soja, de almendra, de coco) (2), aunque en realidad deben denominarse bebidas vegetales, ya que estas presentan una composición muy diferente a la de la leche (3).

Dentro del espectro de las bebidas vegetales, destaca la de soja por su calidad nutricional. Aunque su introducción al mundo occidental es más reciente, ha sido un alimento básico en poblaciones asiáticas durante milenios (4).

JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN EN EL CONTEXTO DEL CONOCIMIENTO EXISTENTE

Dado el creciente consumo de bebidas de soja, es de interés evaluar sus efectos en la salud de la mujer.

La soja es una fuente de proteína que posee la mayoría de los aminoácidos esenciales de origen vegetal. Es rica en lípidos e hidratos de carbono, aportando ácidos grasos poliinsaturados y fibra, respectivamente. Adicionalmente, contiene ácido fólico y otras vitaminas del complejo B, así como minerales, entre los

que destacan calcio, hierro, zinc, fósforo y magnesio (5). La tabla I presenta un comparativo de la composición de las bebidas vegetales de soja con respecto a la leche entera de vaca.

Las isoflavonas son los flavonoides más abundantes y pertenecen al grupo de los fitoestrógenos. Estas moléculas tienen una estructura similar al estrógeno. La mayoría se encuentra en leguminosas, particularmente en la soja, y pertenecen a la familia de los polifenoles. La mayor parte de ellos son precursores inactivos, por lo que es necesaria su biotransformación en el intestino a su forma activa.

Las bebidas de soja no fermentadas, como la mayoría en uso comercial, contienen isoflavonas en su forma de glucósidos conjugados (genistina, daidzina y glicitina), que tienen menor actividad biológica estrogénica y requieren ser metabolizadas en el tubo digestivo a su forma activa no conjugada o aglicona: genisteína, daidzeína y gliciteína (6).

Solo un porcentaje de las isoflavonas de soja permanece en su estado activo después de atravesar los procesos de tecnología de alimentos, debido a que estas son fácilmente alteradas durante la extracción, el procesamiento y la cocción para la elaboración de un producto comercial. Adicionalmente, los glucósidos conjugados sufren daños estructurales al ser expuestos al calor. Los estudios bromatológicos han mostrado gran variabilidad en el contenido y la proporción de isoflavonas en los diferentes tipos de semillas de soja y sus productos derivados, por lo que se espera que su efecto clínico sea atenuado y heterogéneo (7).

Aunque con gran variabilidad, cada gramo de proteína de soja contiene aproximadamente 3,5 mg de isoflavonas. Lo anterior se traduce en que una taza de bebida de soja aporta aproximadamente 25 mg de isoflavonas predominantemente en forma conjugada, lo que implica una menor bioactividad (8).

Tabla I. Comparación nutricional de bebida de soja y leche de vaca

Tipo de bebida (240 ml)	Calorías (g)	Proteína (g)	Lípidos (g)	Hidratos de carbono (g)	Fibra dietética (g)	Calcio (% de la IDR)	Hierro (% de la IDR)	Vitamina A (% de la IDR)
Leche entera de vaca	148	7,9	8	11,2	-	286,2 mg	1,25 µg	74,8 µg
Bebida de soja	80	7	4	4	1	30	-	10

IDR: ingesta diaria recomendada. Adaptado de Sethi y cols. 2016 (9) y Pérez Lizaur y cols. 2014 (10).

La microbiota intestinal puede metabolizar la daidzeína y sintetizar varios compuestos bioactivos, incluido el isoflavonoide equol (7-hidroxiisoflavona). Debido a las diferencias en las poblaciones bacterianas entre diferentes individuos, la producción de equol ocurre en aproximadamente uno de cada tres consumidores de soja. La microbiota intestinal también es sensible a factores ajenos a la dieta: pH intestinal, clima, tiempo de tránsito intestinal, patrones de sueño y de alimentación y determinantes genéticos, entre otros (9).

En la literatura que analiza el consumo de bebidas de soja o sus componentes en humanos, una proporción considerable de los estudios se construye bajo diseños observacionales, lo que solo permite establecer asociaciones. Nuestra revisión evalúa el diseño y la metodología y pretende contextualizar el alcance clínico de cada trabajo.

MÉTODOS

Este documento fue generado por especialistas de diversas instituciones, líderes de opinión en Ginecología y Obstetricia de México, junto con especialistas nacionales e internacionales en Nutrición y Endocrinología. Se realizó una búsqueda de la literatura científica para responder preguntas estructuradas previamente validadas por el grupo de trabajo sobre el consumo de bebidas de soja, con enfoque en la salud de la mujer. Por su naturaleza, esta revisión no requirió registro ni protocolo previo. Se sintetizó el resultado del trabajo grupal, a modo de respuestas a las preguntas planteadas.

El consumo de bebidas vegetales de soja comparadas con otras bebidas (agua, leche de vaca, placebo o ninguna) en mujeres:

1. ¿Produce alteraciones en la función estrogénica cuando se consumen durante la gestación?
2. ¿Produce alteraciones en el embarazo o la lactancia o malformaciones congénitas?
3. ¿Produce alguna modificación hormonal en la etapa del climaterio o la menopausia?
4. ¿Produce modificaciones en la función tiroidea?
5. ¿Aumenta el peso corporal? ¿Se asocia con obesidad u otros factores de riesgo cardiovascular?
6. ¿Modifica el riesgo de cáncer de mama?
7. ¿Genera cambios en la microbiota intestinal?
8. ¿Modifica la densidad mineral ósea?

FUENTES DE INFORMACIÓN Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se realizó una búsqueda estructurada en la plataforma Medline. Se encontraron 1,127 artículos, de los cuales se incluyeron finalmente 66 estudios, eliminando 1,061 trabajos que no contestaban directa o indirectamente a las preguntas estructuradas. Asimismo, se descartaron artículos de revisión narrativa o editoriales, estudios duplicados y aquellos que incluían poblaciones del género masculino. Se incluyeron estudios publicados hasta

antes del 30 de julio de 2021, ubicados a través de las siguientes palabras clave: *soy beverages, soy drinks, soy milk, isoflavones, women's health, estrogenic activity, reproductive health, obstetric risk, breastfeeding, lactation, congenital malformations, menopause, breast cancer, bone health, osteopenia, osteoporosis, overweight, obesity, cardiovascular risk, thyroid function, gut microbiota, microbiome*. Se utilizó el filtro de ensayos clínicos controlados/aleatorizados y/o estudios de cohorte que incluyeran las palabras clave previamente descritas.

Los productos o bebidas fermentadas (10) solo serán objeto de esta revisión si se incluyen en estudios en los que también se analizan bebidas o productos no fermentados, o bien en relación a su impacto en la microbiota en contraste con las no fermentadas.

Los desenlaces evaluados para contestar las preguntas de investigación contemplaron los siguientes: disrupción hormonal, acción estrogénica, reproducción, fertilidad, comportamiento sexual y salud reproductiva; afectaciones en el embarazo o la lactancia o malformaciones congénitas asociadas con bebidas de soja; desenlaces favorables o desfavorables para el climaterio o la menopausia; aumento o disminución del riesgo de cáncer de mama en cualquier etapa de la vida; riesgo de osteopenia, osteoporosis o disminución de este; riesgo de adiposidad o de factores de riesgo cardiovascular; alteraciones en cualquiera de los elementos de las pruebas de funcionamiento tiroideo; y modificaciones en la composición bacteriana.

Para llevar a cabo el proceso de selección de estudios y extracción de datos, se conformaron ocho grupos de trabajo independientes conformados por dos autores. A cada uno se le asignó una pregunta de investigación para discernir si los estudios encontrados en la búsqueda sistematizada cumplían con los criterios de selección. En caso de discrepancia, el autor de correspondencia definió el diferendo.

Existen metodologías que permiten calificar la evidencia analizada en función de su diseño y potenciales sesgos, evaluando la calidad y la certeza de la evidencia agrupada (11). Sin embargo, el objetivo de esta revisión requirió de un análisis minucioso de diversos diseños (por ejemplo, ensayos clínicos y estudios de cohorte), realizados en modelos animales y en humanos, así como políticas públicas y regulaciones. La heterogeneidad de los estudios incluidos imposibilita la síntesis de la calidad de la evidencia (Fig. 1).

Para generar las conclusiones de cada sección se tabularon y sintetizaron los resultados de los estudios correspondientes a cada pregunta. Para obtener los consensos del pleno del grupo se realizaron rondas de votación en apego al método Delphi y las guías CREDES (12). Estas se efectuaron de forma anónima para evaluar las respuestas elaboradas por cada uno de los ocho grupos de trabajo de acuerdo con la mejor evidencia disponible, proyectadas al pleno. La calificación más alta en acuerdo fue de 10 y la de menor acuerdo, de 1, tabulando y proyectando las puntuaciones grupales en Excel. Ante discrepancias, se realizaron nuevas rondas de votación presentando una reformulación de las conclusiones tras nueva discusión y retroalimentación, hasta obtener un total acuerdo en diez puntos para las conclusiones acordadas. Al final de cada sección se presenta la posición consensuada obtenida a través de dicho procedimiento (Tabla II).

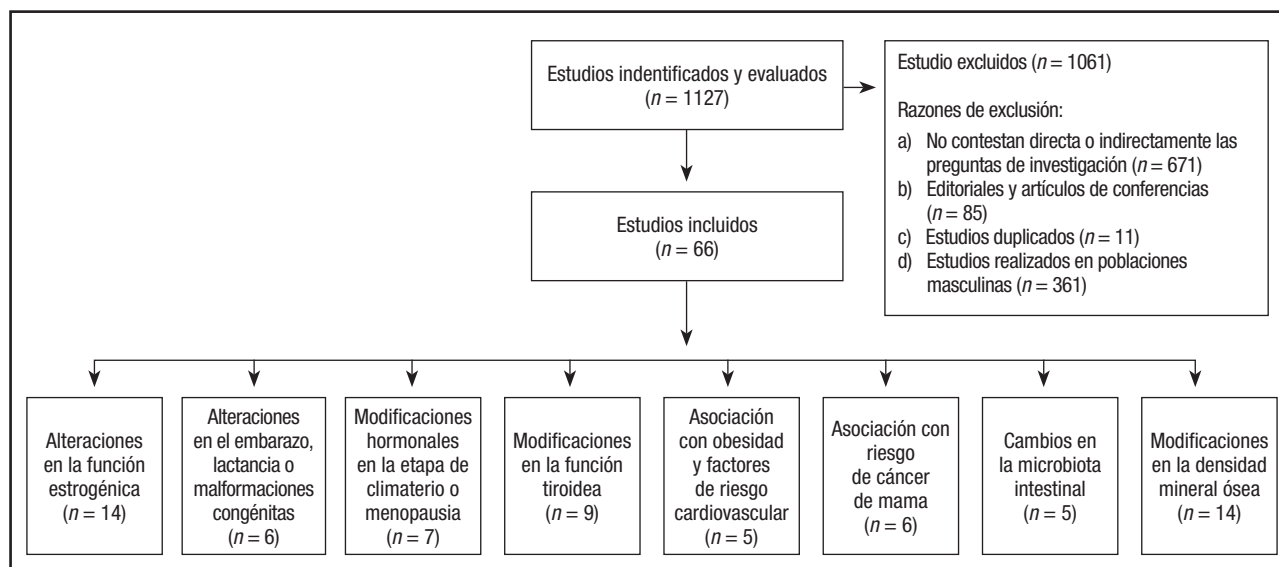
**Figura 1.**

Diagrama de flujo para los estudios incluidos. Las *n* corresponden al número de estudios incluidos en cada fase.

Tabla II. Conclusiones basadas en la evidencia disponible para cada una de las preguntas de investigación

El consumo de bebidas vegetales de soja comparadas con otras bebidas (agua, leche de vaca, placebo o ninguna) en mujeres se asocia con:	Estudios analizados	Síntesis de las conclusiones
Alteraciones en la función estrogénica durante la gestación	14	No se relaciona con efectos estrogénicos adversos
Alteraciones en el embarazo o la lactancia o malformaciones congénitas	6	Se ha reportado paso transplacentario de isoflavonas de la soja y su presencia en la leche materna. Esto no se ha asociado con complicaciones materno-fetales o malformaciones congénitas
Modificaciones hormonales en la etapa de climaterio o menopausia	7	Algunos beneficios discretos en sintomatología propia de climaterio y menopausia Evidencia inconsistente
Modificaciones en la función tiroidea	9	Elevaciones mínimas de TSH asociadas con suplementos de soja, particularmente en personas con hipotiroidismo subclínico. Únicamente se recomienda distanciar el consumo de productos de soja de la administración oral de hormonas tiroideas
Asociación con obesidad y factores de riesgo cardiovascular	5	Asociación entre productos con proteína de soja y discreto aumento de peso corporal No se encuentra efecto al aislar isoflavonas ni diferencias entre bebidas comerciales de soja y leche de vaca El efecto sobre el peso no parece tener relevancia clínica
Asociación con riesgo de cáncer de mama	6	Asociación entre productos a base de soja y disminución del riesgo de cáncer de mama La mayoría de la evidencia proviene de productos o suplementos de isoflavonas y no de bebidas comerciales
Cambios en la microbiota intestinal	5	No se asocia con alteraciones desfavorables en la microbiota intestinal Sus efectos de prebióticos y probióticos se han inferido a partir de modificaciones en algunas cepas microbianas, sin determinar su relevancia clínica en todos los casos. Esto se ha determinado principalmente a partir de bebidas fermentadas de soja
Modificaciones en la densidad mineral ósea	14	Resultados contradictorios e inconsistentes debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios Le evidencia disponible no permite establecer si las isoflavonas contenidas en los alimentos o bebidas de soja pueden contribuir a mejorar la salud ósea

GENERALIDADES DE LAS BEBIDAS VEGETALES

MARCO REGULATORIO

En México, las bebidas vegetales están enmarcadas por la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010 (13), que regula las especificaciones generales para etiquetado de alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasadas, en la cual se enuncian aspectos relativos a la información comercial, sanitaria y de propiedades nutrimentales. Otra norma aplicable es la NOM-218-SSA1-2011 (14), relacionada con bebidas saborizadas no alcohólicas, sus congelados, productos concentrados para prepararlas y bebidas adicionadas con cafeína. Asimismo, la NOM-086-SSA1-1994 (15) se aplica a alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Sin embargo, estas regulaciones abordan los procesos de fabricación, preparación, conservación, envase y etiquetado, pero no incluyen aspectos relacionados con el consumo de bebidas vegetales en mujeres en diversas etapas de la vida.

La norma general del *Codex Alimentarius* relacionada con el uso de términos lácteos sugiere no utilizar la denominación “leche de soja” y recomienda que se use “bebida a base de soja” como nombre genérico (16).

ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN ESTROGÉNICA E IMPACTO EN LA SALUD REPRODUCTIVA

Existe la preocupación en cuanto a que el consumo de bebidas de soja pudiera desencadenar disrupción endocrina (17).

La Agencia de Protección al Ambiente de Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés) define el término “disruptor hormonal” como un agente externo que interfiere con la síntesis, la secreción, el transporte, el metabolismo y/o la eliminación de hormonas endógenas responsables de los procesos de homeostasis, reproducción y desarrollo en el ser humano (18).

El mecanismo de acción sugerido para las isoflavonas es la interferencia con los receptores de estrógeno (RE), activando la transcripción en ambos tipos de receptores (RE α y RE β), con mayor afinidad de unión en el RE β . Ambos receptores regulan diferentes vías, incluida la vía neuroendocrina, donde se coordina la función reproductiva. Los RE β son expresados en su mayoría en el hipocampo y la corteza cerebral en adultos, mientras que en edad fetal juegan un papel importante en la morfogénesis, regulando la migración neuronal (19). En humanos, a nivel del eje hipófisis-adrenal no se cuenta con evidencia de algún efecto sobre la actividad enzimática esteroidogénica relacionada con isoflavonas.

Pocos trabajos han evaluado los efectos a largo plazo del consumo de bebidas de soja o la exposición a isoflavonas en la reproducción, la fertilidad y el comportamiento sexual de la mujer. Los estudios disponibles tienen ciertas limitaciones metodológicas, como un tamaño de muestra reducido y alta hete-

rogeneidad en la composición y dosis de los productos de soja analizados (20).

Además, gran parte de los estudios existentes que evalúan la salud reproductiva como desenlace se realizaron en modelos animales o *in vitro*, por lo que su extrapolación al contexto clínico no es aplicable (17,21). Otro elemento de complejidad para interpretar su acción en diferentes etapas de la vida es que, en periodos de altas concentraciones de estradiol, la ocupación parcial del receptor por las isoflavonas generaría un leve efecto antiestrogénico. Sin embargo, en etapas de privación estrogénica como la menopausia, su efecto sería proestrogénico, lo que explica su potencial utilidad para mitigar síntomas como los bochornos característicos de esta etapa.

Un conjunto de estudios mostró que la exposición a la genisteína purificada puede inducir efectos reproductivos adversos en roedores hembra. Estos incluyen alteraciones en el desarrollo ovárico, aumento en el porcentaje de folículos (multioocitos), alteraciones de la apertura vaginal y ciclicidad intensa por alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario con repercusión en la fertilidad de las animales (20). Dichos ensayos fueron realizados con dosis altas (50 mg/kg/día de genisteína), por lo que no son aplicables a los alimentos y, en particular, a las bebidas de soja comerciales. Otro estudio mostró que cuando se logró la preñez en ratones expuestos a genisteína, a mayor tiempo y dosis de exposición, mayor frecuencia de pérdidas fetales (21).

En el pasado ha existido la preocupación de que tanto los productos lácteos como los derivados de soja se relacionen con una reducción de la fertilidad. La evidencia en humanos es limitada; sin embargo, no sugiere efectos desfavorables en la salud reproductiva de las mujeres. Un análisis con evaluación retrospectiva de la dieta de 4.476 mujeres encontró que el consumo en mayor proporción de isoflavonas de soja se asoció en un 13 % (IC 95 %: 2-26 %) con no haber estado embarazadas (22). No obstante, estos hallazgos no establecen una relación causal entre el consumo de isoflavonas de soja con una menor tasa de fertilidad debido a la presencia de factores de confusión residuales. De hecho, un estudio de cohorte prospectivo no encontró relación entre marcadores de consumo (isoflavonas urinarias femeninas) y fecundidad (23). Además, los estudios que evalúan la ingestión de soja o de suplementos derivados de fitoestrógenos entre las parejas que se someten a tratamientos de fertilidad han encontrado efectos favorables en el grosor del endometrio, la tasa de embarazos y la tasa de nacimientos de fetos vivos. El conjunto de la evidencia parece disipar la hipótesis de que el consumo de productos de soja conlleva un riesgo de infertilidad; incluso pareciera indicar beneficios en la salud reproductiva (24).

Otros estudios observacionales han mostrado que la ingestión total de proteína, independientemente de su fuente, se asocia a un inicio más temprano del desarrollo puberal (19). Hasta ahora, no se cuenta con suficientes pruebas para establecer una asociación entre fitoestrógenos de soja y telarquia prematura, o bien pubertad precoz. Estudios tanto epidemiológicos como ensayos clínicos, e incluso en poblaciones asiáticas con alto consumo de soja, no han encontrado una asociación que sugiera adelanto de la pubertad comparada con otras fuentes de proteína, ni

tampoco modificaciones en los niveles hormonales evaluados en ambos géneros y en diferentes edades (19,24-29).

Un estudio de cohorte retrospectivo tuvo por objetivo examinar la relación entre el consumo de bebidas derivadas de soja en niñas con la salud reproductiva en etapas tempranas de la adultez (30). Se concluyó que la exposición temprana a fórmulas de soja pareciera no generar diferencias en la salud reproductiva en comparación con quienes consumen leche de vaca. Los autores de este trabajo enfatizan la seguridad de la ingestión de bebidas de soja durante la infancia.

Existen escasos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan el consumo de bebidas de soja con desenlaces relacionados con el comportamiento reproductivo. Nourozi y cols. evaluaron la calidad de vida de mujeres posmenopáusicas que consumían 500 ml de bebida de soja vs. leche de vaca baja en grasa durante ocho meses. Los autores encontraron una ligera mejoría en la percepción del ámbito sexual (libido y resequeidad vaginal durante el coito) de las participantes a través de una encuesta de calidad de vida (31).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

La mayoría de los trabajos en humanos muestran que, en concentraciones propias de la dieta e incluso con ingestas altas de productos de soja, no parecen producirse efectos estrogénicos adversos en el humano. Algunos estudios publicados en décadas pasadas que sugieren alteraciones en la salud reproductiva en mujeres han sido superados por otros más recientes que no sustentan preocupaciones acerca de su seguridad. Debido a la naturaleza del fenómeno estudiado, la mayor parte de la evidencia proviene de estudios observacionales.

ALTERACIONES EN EL EMBARAZO O LA LACTANCIA Y MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Un estudio con diseño transversal realizado en 1.745 mujeres embarazadas entre la semana 5 y 39 evaluó la relación entre el consumo de isoflavonas de soja y síntomas depresivos a través de cuestionarios. Los autores encontraron que un mayor nivel de consumo de soja se asoció inversamente con la prevalencia de síntomas depresivos durante el embarazo (PR = 0,53, IC 95 %: 0,40-0,71, $p < 0,0001$). Sin embargo, segmentando por tipo de producto, el consumo de bebidas de soja no demostró dicha asociación. Tras la interpretación de los ajustes estadísticos, los autores atribuyen los beneficios observados a las isoflavonas (PR = 0,63, IC 95 %: 0,47-0,85, $p = 0,002$) (32).

A pesar de lo anterior, existe la preocupación de que la exposición a los fitoestrógenos de las bebidas de soja pueda tener un efecto de disruptor hormonal durante los procesos de embarazo y lactancia. Weber y cols. estudiaron los efectos de los fitoestrógenos de origen dietético en el cerebro de roedores durante la gestación, la lactancia y en sus crías lactantes, y no hallaron

modificaciones en los niveles de aromataasa en regiones del cerebro sensibles a la actividad estrogénica (33). Los estudios de exposición humana a bebidas de soja durante estas etapas fisiológicas son escasos (34).

Coincidentemente con el estudio de Weber en roedores (33), el cual mostró el paso transplacentario de las isoflavonas y su presencia en la leche materna, un trabajo publicado en 2012 (35), realizado en mujeres embarazadas con indicación de amniocentesis, reportó que la presencia de genisteína y daidzeína se correlacionaba con el nivel de ingesta de productos de soja, particularmente en las madres con consumo cotidiano de dicho vegetal. Los niveles de fitoestrógenos se encontraron más elevados en el fluido amniótico de los fetos femeninos comparado con los masculinos. También se encontraron niveles detectables de fitoestrógenos en el suero y en la leche materna, aunque en estos líquidos no se apreció diferencia por género del feto. Sin embargo, la presencia y las concentraciones de daidzeína y genisteína no mostraron tener relación con alguna complicación propia del embarazo o con problemas preexistentes de infertilidad. Se desconoce si lo anterior pudiera tener implicaciones en la vida extrauterina, aunque no existe evidencia que sustente dicha preocupación.

Otro estudio corroboró la presencia de isoflavonas derivadas de soja en la leche materna (36). Esto ha generado la hipótesis del probable efecto protector en las madres contra el cáncer de mama y de ovario, así como la disminución de cáncer en los bebés, asociado a la exposición temprana a genisteína y daidzeína. En ese sentido, las tasas más bajas de cáncer observadas en las poblaciones asiáticas con alto consumo de soja podrían deberse no solamente a la exposición a isoflavonas de la soja en la edad adulta o la infancia, sino a su consumo a través de la leche materna.

Algunos informes prospectivos mencionan que la fórmula de soja administrada a lactantes mostraba en ellas un epitelio vaginal estrogénico que no se observó en las que recibieron lactancia materna o fórmula de leche de vaca (20). Ello ha generado algunas preocupaciones acerca de implicaciones posteriores en la vida reproductiva. Sin embargo, no se ha encontrado más que algunos estudios que reportan una prolongación del periodo menstrual en mujeres que recibieron fórmula a base de soja durante la infancia.

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Se ha documentado el paso transplacentario de isoflavonas provenientes de la soja y su presencia en la leche materna, sin que hasta el momento ello implique una relación con complicaciones materno-fetales o malformaciones congénitas.

Algunos especialistas mantienen cierta preocupación sobre el uso excesivo de alimentos a base de soja durante el periodo mala partición perinatal. Sin embargo, aunque existen limitaciones metodológicas de la evidencia disponible, en ella incluso se advierten algunos efectos protectores en relación con ciertos tipos de neoplasias y la mayoría de los estudios no sustentan dicha preocupación.

CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

Uno de los síntomas más comunes de la menopausia son los bochornos. Se estima que alrededor del 75 % de las mujeres en esta etapa los experimentan (37).

La especulación sobre si las isoflavonas de soja ayudarían a contrarrestar los síntomas de bochornos en la menopausia surgió debido a la baja incidencia de estos síntomas en la población de mujeres japonesas.

Desde hace dos décadas se han realizado varios ensayos clínicos que evalúan el impacto de la soja en los bochornos y otros síntomas propios del climaterio. Sin embargo, la mayoría han sido intervenciones con suplementos de isoflavonas de soja, y no de alimentos que las contengan. Ello ha derivado en resultados inconsistentes.

Un ensayo clínico realizado en 58 mujeres posmenopáusicas (30-70 años) administró harina de soja o harina de trigo durante 12 semanas a manera de bebida o en forma de pan o cereal. Después de 12 semanas, los síntomas vasomotores disminuyeron en ambos grupos sin diferencia estadística entre ellos. El índice de maduración vaginal no tuvo cambios en ninguno de los grupos (38).

En otro ensayo con una duración de 12 semanas, 145 mujeres en etapa de menopausia recibieron una dieta rica en soja vs. una dieta sin alimentos basados en soja. La dieta de intervención consistió en que una cuarta parte de las calorías totales provenían de alimentos con alto contenido de soja. Al finalizar, se les realizó la encuesta de síntomas de la menopausia. Ambos grupos reportaron una disminución en los bochornos y en la sequedad vaginal (39).

Un estudio evaluó los efectos de una dieta rica en soja en el epitelio vaginal de 187 mujeres menopáusicas durante seis meses. Las participantes fueron aleatorizadas a una dieta alta en soja, a terapia estrogénica o continuar con su dieta habitual. El objetivo se centró en administrar de 20 a 30 mg de isoflavonas de soja al día, pidiéndole a ese grupo de participantes agregar una porción de alimentos tales como bebida de soja, miso o tofu y algún alimento rico en fitoestrógenos dos veces a la semana. Las participantes aleatorizadas a consumir ~47 mg/isoflavonas mostraron una concentración mayor de daidzeína en la orina. El mayor incremento de maduración vaginal e índice cariopícnico se observó en el grupo que recibió terapia estrogénica. En el grupo de la dieta alta en soja estos índices fueron menores, pero estadísticamente significativos. No se observaron cambios en el grupo control (40).

En otro ensayo clínico realizado en mujeres menopáusicas (n = 99) se evaluó la frecuencia y gravedad de bochornos en consumidoras de soja. Las participantes fueron aleatorizadas en tres grupos y recibieron un panecillo diario de harina de soja, trigo o linaza, respectivamente. Los panecillos de soja contenían 25 g de harina de soja, con lo que suministraban 42 mg de isoflavonas diariamente. Entre las 87 mujeres que completaron el ensayo no hubo diferencias significativas intergrupales en cuanto a la frecuencia y gravedad de los bochornos (41).

En contraste, otro estudio con diseño cruzado realizado en 82 mujeres con menstruaciones irregulares o amenorrea y bo-

chornos por al menos 12 meses fueron aleatorizadas a una dieta con soja o a una dieta libre de soja. El grupo de intervención recibió media taza de frijoles de soja (25 g de proteína de soja y 101 mg de isoflavonas) al día. De acuerdo con el cuestionario de calidad de vida, específico para la menopausia, cuando se evaluaron los sofocos, el grupo que consumió los frijoles de soja informó una disminución del 19 % en la puntuación vasomotora ($p = 0,004$) (42).

Los estudios que evalúan el consumo de productos de soja y menopausia o climaterio como desenlace presentan algunas limitaciones metodológicas. Algunas de ellas son la evaluación aguda de diferentes alimentos de soja con cantidades heterogéneas de isoflavonas, variaciones en los rangos de edad y duración de la privación estrogénica de las participantes, lo cual puede generar resultados desiguales al cuantificar el número y la gravedad de los síntomas de la menopausia. Ello explica que los resultados de los estudios que evalúan la eficacia de los alimentos de soja para mejorar los síntomas de la menopausia sean contradictorios.

En 2012, una evaluación realizada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) concluyó que "la evidencia es insuficiente para establecer una relación de causa-efecto entre el consumo de isoflavonas de soja y la reducción de los síntomas vasomotores asociados con la menopausia" (43).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Algunos ensayos apuntan a beneficios discretos en los síntomas y molestias propios de la menopausia y el climaterio al consumir productos de soja. Sin embargo, no todos los estudios muestran efectos consistentes y en todo caso, comparados con la terapia estrogénica, parecerían de mucho menor impacto.

FUNCIÓN TIROIDEA

Diversos autores han analizado la interacción de las isoflavonas, componente de las bebidas de soja, y su efecto en la función tiroidea. Las enfermedades tiroideas son mucho más prevalentes en la mujer, en proporción de 7:1 con respecto a su frecuencia en el sexo masculino.

En 1930, un estudio asoció la presencia de bocio en ratas con el consumo de soja, sugiriendo que las isoflavonas pueden disminuir los niveles de hormonas tiroideas (44). El mecanismo disruptor sugerido es la inhibición de la peroxidasa necesaria para catalizar la síntesis de hormonas tiroideas por el ácido metanólico (45), así como también la inhibición de las desyodinasas (46).

Crawford y cols. (47) reportaron una serie de casos de alteración tiroidea transitoria en adultos asociada con el consumo de bebidas de soja con alto contenido de yodo. Por otro lado, algunos estudios han mostrado que la soja es uno de los componentes de la dieta que pudiera interferir con la absorción de hormonas tiroideas sintéticas utilizadas para el tratamiento del hipotiroidismo (48).

En virtud del efecto inhibitorio de los alimentos a base de soja en la absorción del reemplazo hormonal tiroideo, se ha sugerido que los pacientes deben distanciar la ingesta de su hormona sustitutiva de cualquier tiempo de comida, sobre todo si esta contiene soja, y en general, de cualquier comida rica en fibra y fitoquímicos (49,50). Esta situación no contraindica alimentos con contenido de soja en personas bajo sustitución tiroidea, únicamente sugiere su distanciamiento temporal de la dosis de hormona tiroidea y, en su caso, podría justificar ajustes mínimos en la dosis de levotiroxina.

Un reciente metaanálisis (51), que incluyó 18 estudios, no encontró cambios en los niveles de T3 libre y T4 libre, pero sí reportó un mínimo incremento en las concentraciones de TSH (diferencia de medias de 0,248 mIU/l, $p = 0,049$). Dicho incremento se observó únicamente en el subgrupo de sujetos con hipotiroidismo subclínico, detectado desde la etapa basal de los estudios. Es de señalarse que solamente uno de entre todos los estudios incluidos en el metaanálisis se realizó con bebidas comerciales de soja (52). En este estudio en particular no se encontró modificación alguna en los niveles de TSH u otra hormona del perfil tiroideo.

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Algunos indicios sugieren elevaciones mínimas en los niveles de TSH en individuos que consumen suplementos con soja o sus derivados, particularmente en personas con hipotiroidismo subclínico previo y en productos o suplementos diferentes a las bebidas comerciales de soja. Sin embargo, el conjunto de la evidencia no sugiere la necesidad de contraindicar alimentos o productos de soja sino, únicamente, de distanciar su consumo de la administración oral de hormonas tiroideas.

OBESIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Un metaanálisis de 2017 (53) evaluó los efectos potenciales por separado de las isoflavonas y de la proteína de soja sobre el peso corporal, la circunferencia de la cintura y la masa grasa. Se analizaron 24 ensayos con soja, 17 de ellos en mujeres. La gran mayoría de estos estudios no se efectuó con bebidas comerciales de soja sino con otros productos derivados. Solamente dos de todos los ensayos se identificaron como intervenciones exclusivamente a base de bebidas de soja (54,55).

Los ensayos que fueron realizados con isoflavonas de soja se efectuaron con dosis y presentaciones variadas, afectando su comparabilidad. El conjunto de estudios con proteínas de soja mostró en algunos subgrupos una muy ligera ganancia de peso (diferencia de medias para sujetos con obesidad: 0,80 kg; $p = 0,02$). Por el contrario, el metaanálisis de los estudios que evaluaron las intervenciones con isoflavonas de soja aisladas mostró una reducción mínima de peso al compararlas con controles (diferencia de medias: -0,26; IC 95 %: -0,55, 0,04;

$p = 0,085$). En este caso, la magnitud del efecto parece sumamente discreta y los intervalos de confianza para dicha diferencia cruzan la neutralidad, por lo que la dirección del efecto con respecto al estudio anterior es contradictoria y parecerían irrelevantes desde el punto de vista clínico. Adicionalmente, el grupo de trabajo identificó dos estudios con bebidas de soja comparadas con leche de vaca, realizados en mujeres dentro de programas de reducción, sin que se apreciaran diferencias en el cambio de peso entre ambas intervenciones (56,57).

Algunos estudios sugieren discretas modificaciones favorables en el perfil de lípidos con el uso de bebidas de soja, sin embargo, estos efectos no se han corroborado en todos los estudios, por lo que dicha mejoría lipídica parece controversial (58).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Los estudios que evalúan diversos productos con contenido de proteína de soja y el peso corporal sugieren una tendencia hacia un discreto incremento. Cuando se analizan ensayos con isoflavonas, parece no existir un efecto en la reducción ponderal. Al revisar los trabajos realizados exclusivamente con bebidas comerciales de soja no se aprecia una diferencia con respecto a la leche de vaca.

RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

La hipótesis sobre el consumo temprano de soja y la reducción del riesgo de cáncer de mama deriva de trabajos inicialmente realizados en animales. Se ha observado que las isoflavonas estimulan la diferenciación de la mama, ya que en ratas la genisteína reduce la tumorigénesis mamaria e incrementa su diferenciación, así como la expresión del gen supresor de tumores BCRA1 (59).

En otro estudio en roedores se les administró genisteína a edad temprana y, posteriormente, se les suministró una dieta libre de soja, así como un carcinógeno de mama. El grupo tratado desarrolló un 50 % menos de neoplasias que sus controles (60).

Algunos estudios observacionales en humanos asocian el consumo temprano de soja con la disminución de riesgo de cáncer de mama. En un estudio de casos y controles, que incluyó a 1.495 mujeres, se observó que la ingesta de soja durante la adolescencia se asoció inversamente al riesgo de cáncer (OR = 0,51; IC 95 %: 0,4-0,65) (61). Otro trabajo realizado en 2009 con el mismo diseño encontró que la ingesta de soja en niñas, adolescentes y mujeres adultas se asoció con un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama a medida que el consumo de soja era mayor (62).

En el mismo año se publicaron los resultados de una cohorte que evaluó la ingesta de soja en adolescentes y adultos asiáticos, con relación al riesgo de cáncer de mama. Se observó que la ingesta de soja durante la adolescencia se asoció inversamente con neoplasia al llegar a la etapa premenopáusica (RR = 0,57; IC 95 %: 0,34-0,97) (63).

En otro estudio publicado en 2016 se incluyeron 70.578 mujeres chinas, con un promedio de seguimiento de 13,2 años, y se identificaron 1.034 casos de cáncer. La ingesta de soja en adolescentes y adultos se asoció inversamente al riesgo de presentar cáncer de mama en mujeres premenopáusicas (HR = 0,53; IC 95 %: 0,32-0,88) (64).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Los estudios observacionales no permiten establecer límites para el consumo de alimentos con soja en relación con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, e incluso se aprecia un factor de protección contra dicha neoplasia. La mayor parte de la evidencia no proviene de bebidas de soja, sino de otros productos o suplementos de isoflavonas.

MODIFICACIONES EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

La dieta es el principal factor modulador de la microbiota intestinal. El consumo de alimentos de soja puede modificar la composición de la población microbiana.

De manera general, la evidencia proveniente principalmente de estudios en modelos animales indica que la ingestión de alimentos derivados de la soja puede aumentar los niveles de bifidobacterias y lactobacilos, modificando favorablemente la relación *Firmicutes-Bacteroidetes* (65).

Diversos nutrimentos presentes en las bebidas de soja contribuyen a la modulación de la microbiota intestinal. Tal es el caso de la proteína de soja, que aporta bases nitrogenadas como fuente de crecimiento bacteriano.

Se sabe que los oligosacáridos y la fibra provenientes de la soja poseen propiedades prebióticas. Estos pueden alcanzar intactos el colon. Se ha demostrado que las bifidobacterias y los lactobacilos metabolizan los oligosacáridos de soja estaquiosa y rafinosa, que parecen promover un efecto prebiótico estimulando el crecimiento y la diversidad de la microbiota colónica (66).

En un ensayo con diseño cruzado, 28 participantes consumieron 500 ml de bebida fermentada de soja o bebida regular de soja al día. La duración del estudio fue de dos semanas, con un periodo de lavado de otras dos semanas. Si bien se observó un aumento de *Lactobacillus* spp. en ambos grupos, adicionalmente, en los consumidores de bebidas fermentadas se apreció una disminución en la población de *Clostridium perfringens* (67).

Consistente con lo anterior, otro estudio en diez adultos jóvenes también comparó el consumo de bebida fermentada vs. no fermentada de soja y halló cambios favorables en la microflora intestinal en el grupo de la bebida fermentada. Este estudio tuvo una duración de dos semanas y el consumo de bebida fue de 100 ml al día (66).

Los pocos estudios existentes que evalúan de forma aislada bebidas de soja no fermentadas en humanos no muestran resultados consistentes en cuanto a las modificaciones de la mi-

crobiota intestinal. Ejemplo de lo anterior es lo encontrado en el estudio realizado por Fernández-Raudales en 2012, en el que se halló, tras el consumo de 500 ml de bebida de soja convencional por un periodo de tres meses, un aumento en el recuento total de bacterias, atribuido principalmente a *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. Ello favoreció un mejor cociente *Bacteroidetes-Firmicutes*, pero adversamente disminuyó la población de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, lo cual ejemplifica la dificultad para interpretar si los cambios observados tendrían un saldo favorable para la salud.

Estudios prospectivos observacionales han atribuido a los productos derivados de la soja efectos favorables en relación con la salud cardiovascular, la obesidad y beneficios en el perfil de lípidos. Sin embargo, es difícil establecer si esos beneficios son modulados a través de modificaciones de la microbiota (68).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

No se encontró sustento para limitar el consumo de bebidas de soja por alteraciones desfavorables en la microbiota. El efecto de los prebióticos en este tipo de alimentos no se ha determinado a través de desenlaces clínicos, sino que se ha inferido a partir de resultados indirectos tales como modificaciones aparentemente favorables en la diversidad de la microbiota intestinal. Ello se ha demostrado en particular con las bebidas fermentadas de soja, que no son las más consumidas comercialmente en la dieta occidental.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Al disminuir los niveles de estrógenos en la menopausia, las mujeres pueden perder masa ósea, con lo que se incrementa el riesgo de presentar fracturas (69).

La presunción de que las bebidas de soja pudieran mejorar la salud ósea en mujeres posmenopáusicas se basa en que las isoflavonas poseen una estructura similar a la de los estrógenos. De ahí su posible acción anabólica sobre el hueso (70).

Dos estudios con diseño observacional y prospectivo realizados en mujeres encontraron una asociación positiva entre la ingestión de proteína e isoflavonas provenientes de alimentos de soja y la reducción del riesgo de presentar fracturas (para proteína RR = 0,52, IC 95 %: 0,38-0,70 en mujeres menopáusicas; 0,71, IC 95 %: 0,56-0,89 en mujeres posmenopáusicas; y para isoflavonas $\geq 15,4$ mg/100 kcal/día, HR = 0,76, IC 95 %: 0,61-0,93; p = 0,004) (71,72).

Si bien se aprecia tanto para isoflavonas como para proteína de soja una relación inversa entre el consumo y la disminución del riesgo de fractura, la reducción del cociente de riesgo no presenta un gradiente lineal de dosis-respuesta (72). Ello se traduce en que, a mayor consumo, no necesariamente se espera menor riesgo.

Otro estudio longitudinal (73) encontró que, en mujeres posmenopáusicas, el consumo de bebidas comerciales de soja se

asoció a un menor riesgo de desarrollar osteoporosis (OR = 0,44, CI 95 %: 0,20-0,98; $p = 0,04$). Sin embargo, el consumo de lácteos también mostró esta asociación (OR = 0,38, CI 95 %: 0,17-0,86; $p = 0,02$). Por lo cual, el efecto protector en relación con la densidad mineral ósea (DMO) podría atribuirse más bien al calcio que a las isoflavonas de la bebida de soja. En ambos casos, pareciera no haber un efecto lineal de dosis-respuesta, lo cual sugiere que pudiera haber otros factores confusores propios de los estudios observacionales.

Existen metaanálisis que sintetizan estudios de intervención a corto plazo (6-12 meses), los cuales muestran que las isoflavonas (a dosis superiores a 80 mg) mejoran la densidad mineral ósea en la columna vertebral (y no en otras regiones óseas), mejorando el recambio óseo en mujeres posmenopáusicas (74,75). Por otro lado, un ensayo clínico a largo plazo en el que se incluyó a mujeres con osteopenia encontró un aumento del 7,6 % en la retención de calcio óseo al consumir 105,23 mg de isoflavonas de soja (IC 95 %: 4,9 a 10,2 %; $p < 0,0001$) (76).

Sin embargo, tres de cuatro estudios a largo plazo (≥ 2 años) que evaluaron el efecto de las isoflavonas y la DMO en mujeres (77-79) no mostraron algún efecto favorable. El único de estos cuatro estudios con resultados positivos fue realizado en Italia, en mujeres con osteopenia (80). Se encontró que después de tres años hubo un aumento significativo en la DMO en la columna y la cadera tras el consumo de 54 mg de genisteína al día, mientras que en el grupo de placebo disminuyó.

En 2017, Lambert y cols. realizaron una revisión sistemática con metaanálisis de 26 ECA, en la que incluyeron 2.652 mujeres en etapa peri-posmenopáusica. Encontraron que el tratamiento con isoflavonas tuvo efecto favorable con significancia estadística sobre la DMO femoral y de espina lumbar, comparado con el placebo. Sin embargo, cuando se subanalizaron los datos, el beneficio del tratamiento solamente se observó cuando se administraba de forma aglicona y el efecto se dispó cuando se administraba como isoflavonas glicosiladas (81).

De una evaluación realizada por EFSA en 2012, se concluye de manera relevante que no existe suficiente consistencia en los estudios para poder extrapolar a los alimentos derivados de soja los beneficios observados en los ensayos clínicos con isoflavonas exclusivamente (82).

CONCLUSIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

La evidencia que sugiere un efecto de los alimentos y bebidas a base de soja sobre la densidad mineral ósea proviene fundamentalmente de estudios observacionales, equiparando dichos beneficios a los que proporcionan los lácteos. Los resultados son contradictorios e inconsistentes. Muchos de los estudios se realizan con extractos o suplementos de isoflavonas y no con bebidas o alimentos de soja. Se requieren más estudios de intervención para poder establecer si las isoflavonas contenidas en los alimentos o bebidas de soja pueden contribuir a mejorar la salud ósea.

CONCLUSIONES FINALES

Entre las bebidas vegetales, destacan las elaboradas a base de soja por su aporte de macronutrientes y su importante contribución proteica. Es relevante señalar que estas bebidas son tan solo una variante de las múltiples maneras, procesadas o no, en las que la soja se puede preparar y presentar. Entre los consumidores son seleccionadas como alternativa a fuentes proteicas de origen animal, o como una opción en personas alérgicas o intolerantes a la proteína de la leche de vaca.

Muchos de los estudios en humanos no han sido realizados específicamente con bebidas de soja sino con suplementos de isoflavonas, proteínas aisladas o texturizadas. Por tanto, los resultados y las conclusiones deben interpretarse con cautela ya que no son totalmente extrapolables a las bebidas.

Muchas de las preocupaciones derivan de la posibilidad de que las isoflavonas, por su analogía con los estrógenos, pudiesen generar efectos disruptores endocrinos. Los estudios en niñas y adolescentes no han mostrado riesgo incrementado de pubertad precoz o cáncer, particularmente de mama, en esta o en otras etapas posteriores de la vida. Incluso se aprecia un factor protector contra dicha neoplasia a partir de estudios observacionales.

No se han corroborado alteraciones reproductivas en humanos, ni se ha hallado suficiente evidencia para afirmar categóricamente un efecto benéfico en la salud ósea.

Se ha reportado el paso transplacentario de isoflavonas provenientes de la soja, así como su presencia en la leche materna, sin que ello implique una relación con complicaciones materno-fetales o malformaciones congénitas.

Tampoco se ha encontrado un efecto apreciable sobre el peso corporal.

En estudios en adultos se ha encontrado cierto efecto de alimentos derivados de la soja que favorecen un mínimo incremento de TSH, únicamente en el segmento de personas que ya presentan antecedentes de hipotiroidismo subclínico.

El impacto de los alimentos y bebidas derivados de soja sobre la microbiota intestinal y la función digestiva se ha considerado favorable. Sin embargo, esa impresión proviene de resultados indirectos tales como modificaciones aparentemente benéficas en la diversidad de la flora bacteriana, pero sin haberse demostrado desenlaces de salud que los corroboren. Dentro del espectro de las bebidas, existen diferencias entre las no fermentadas y las fermentadas. Estas últimas son las que parecen tener efectos más favorables.

Gran parte de la evidencia publicada en relación a las bebidas de soja es indirecta y presenta elementos que en conjunto generan una gradación de calidad baja, lo cual es frecuente cuando se evalúan fenómenos de alta complejidad como la nutrición humana, en los que es difícil aislar las intervenciones y los factores de confusión. Por ello, destacamos la importancia de desarrollar investigación enfocada exclusivamente a bebidas comerciales de soja y realizada específicamente en mujeres en diferentes etapas de la vida.

FINANCIACIÓN

La agenda científica, la discusión y las conclusiones emitidas en este documento fueron determinadas con autonomía y redactadas de manera independiente por los integrantes del grupo de expertos. Para fines estrictamente logísticos, el grupo de expertos en ginecología obtuvo financiamiento no condicionado del Instituto de Bebidas de Coca-Cola de México, sin que esto implicara participación u opinión en el contenido de este documento. El grupo de expertos no recibió ningún tipo de honorario por participar en el desarrollo de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- Norma Oficial Mexicana NOM-155-SCFI-2012. Leche - Denominaciones, especificaciones fisicoquímicas, información comercial y métodos de prueba. Diario Oficial de la Federación; 2012.
- Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernández JR, Gilsanz V, Gould JB, et al. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci Statements* 2010;27(2):1-27.
- Vázquez-Frías R, Icaza-Chávez ME, Ruiz-Castillo MA, Amieva-Balmori M, Argüello-Arévalo GA, Carmona-Sánchez RI, et al. Posición técnica de la Asociación Mexicana de Gastroenterología sobre las bebidas vegetales a base de soya. *Rev Gastroenterol México* 2020;85(4):461-71. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.07.005
- Rizzo G, Baroni L. Soy, soy foods and their role in vegetarian diets. *Nutrients* 2018;10(1):43. DOI: 10.3390/nu10010043
- Vanegas Pérez LS, Restrepo Molina DA, López Vargas JH. Características de las bebidas con proteína de soya. *Rev Fac Nac Agron Medellín* 2009;62(2):5165-75.
- González Cañete N, Durán Agüero S. Soya isoflavones and evidences on cardiovascular protection. *Nutr Hosp* 2014;29(6). DOI: 10.3305/nh.2014.29.6.7047
- Murphy PA, Barua K, Hauck CC. Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2002;777(1-2):129-38. DOI: 10.1016/S1570-0232(02)00342-2
- Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55(1):1-12. DOI: 10.1207/s15327914nc5501_1
- Franke AA, Custer LJ, Wang W, Shi CY. HPLC analysis of isoflavonoids and other phenolic agents from foods and from human fluids. *Exp Biol Med* 1998;217(3):263-73. DOI: 10.3181/00379727-217-44231
- Qiao Y, Zhang K, Zhang Z, Zhang C, Sun Y, Feng Z. Fermented soybean foods: a review of their functional components, mechanism of action and factors influencing their health benefits. *Food Res Int* 2022;158:111575. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.111575
- Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp* 2014;92(2):82-8. DOI: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002
- Niederberger M, Köberich S. Coming to consensus: the Delphi technique. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2021;20(7):692-5. DOI: 10.1093/eurjcn/zvab059
- Norma Oficial Mexicana Nom-051-SCFI/SSA1-2010. Vol. 1. Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015. Diario Oficial de la Federación; 2020.
- Norma Oficial Mexicana NOM-218-SSA1-2011. Productos y servicios. Bebidas saborizadas no alcohólicas, sus congelados, productos concentrados para prepararlas y bebidas adicionadas con cafeína. Especificaciones y disposiciones sanitarias. Métodos de prueba. Diario Oficial de la Federación; 2012.
- Norma Oficial Mexicana NOM-086-ssa1-1994. Bienes y servicios. Alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales. Diario Oficial de la Federación; 1996.
- Codex Alimentarius. Norma regional para los productos de soja no fermentados. 2015. pp. 1-8.
- Bar-El Dadon S, Reifen R. Soy as an endocrine disruptor: cause for caution? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(9). DOI: 10.1515/jpem.2010.138
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2009;30(4):293-342. DOI: 10.1210/er.2009-0002
- Patisaul HB. Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: impact on dimorphic sexual systems and behaviours. *Proc Nutr Soc* 2017;76(2):130-44. DOI: 10.1017/S0029665116000677
- Cederroth CR, Zimmermann C, Nef S. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355(2):192-200. DOI: 10.1016/j.mce.2011.05.049
- Nardi J, Moras PB, Koeppe C, Dallegrave E, Leal MB, Rossato-Grando LG. Prepubertal subchronic exposure to soy milk and glyphosate leads to endocrine disruption. *Food Chem Toxicol* 2017;100:247-52. DOI: 10.1016/j.fct.2016.12.030
- Jacobsen B, Jaceldo-Siegl K, Knutsen SF, Fan J, Oda K, Fraser GE. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2. *Int J Womens Health* 2014;377. DOI: 10.2147/IJWH.S57137
- Mumford SL, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Barr DB, Rybak ME, et al. Higher urinary lignan concentrations in women but not men are positively associated with shorter time to pregnancy. *J Nutr* 2014;144(3):352-8. DOI: 10.3945/jn.113.184820
- Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(4):379-89. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.010
- Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim YT, Kim SH, et al. Age at menarche in a Korean population: secular trends and influencing factors. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):89-94. DOI: 10.1007/s00431-009-0993-1
- Klein KO. Isoflavones, Soy-based infant formulas, and relevance to endocrine function. *Nutr Rev* 2009;56(7):193-204. DOI: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01748.x
- Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sørensen TIA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 2008;121(Suppl 3):S172-91. DOI: 10.1542/peds.2007-1813D
- Setchell KDR. Guest editorial: assessing risks and benefits of genistein and soy. *Environ Health Perspect* 2006;114(6). DOI: 10.1289/ehp.114-a332
- Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, et al. Soy isoflavones: a safety review. *Nutr Rev* 2003;61(1):1-33. DOI: 10.1301/nr.2003.janr.1-33
- Strom BL. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA* 2001;286(7):807. DOI: 10.1001/jama.286.7.807
- Nourozi M, Haghollahi F, Ramezanzadeh F, Hanachi P. Effect of soy milk consumption on quality of life in Iranian postmenopausal women. *J Fam Reprod Health* 2015;9(2):93-100.
- Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Furukawa S, Arakawa M. Soy isoflavone intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *Eur J Nutr* 2018;57(2):441-50. DOI: 10.1007/s00394-016-1327-5
- Weber KS, Setchell KD, Lephart ED. Maternal and perinatal brain aromatase: effects of dietary soy phytoestrogens. *Dev Brain Res* 2001;126(2):217-21. DOI: 10.1016/S0165-3806(00)00138-3
- Mayer-Davis E, Leidy H, Mattes R, Schneeman B, Kingshipp J, Butera G, et al. Beverage consumption during pregnancy and birth weight: a systematic review. US Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, Center for Nutrition Policy and Promotion; 2020. DOI: 10.52570/NESR.DGAC2020.SR0402
- Jarrell J, Foster WG, Kinniburgh DW. Phytoestrogens in human pregnancy. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:1-7. DOI: 10.1155/2012/850313
- Franke AA, Custer LJ, Tanaka Y. Isoflavones in human breast milk and other biological fluids. *Am J Clin Nutr* 1998;68(6):1466S-73S. DOI: 10.1093/ajcn/68.6.1466S
- Ee C, Xue C, Chondros P, Myers SP, French SD, Teede H, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Ann Intern Med* 2016;164(3):146. DOI: 10.7326/M15-1380
- Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21(3):189-95. DOI: 10.1016/0378-5122(95)00899-V
- Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rosier A, Shmueli A, Tanos V, et al. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997;4(2):89-94. DOI: 10.1097/00042192-199704020-00005
- Chiechi LM, Putignano G, Guerra V, Schiavelli MP, Cisternino AM, Carriero C. The effect of a soy rich diet on the vaginal epithelium in postmenopause: a randomized double blind trial. *Maturitas* 2003;45(4):241-6. DOI: 10.1016/S0378-5122(03)00080-X
- Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of

- life and hot flashes during menopause. *Menopause* 2006;13(4):631-42. DOI: 10.1097/01.gme.0000191882.59799.67
42. Welty FK, Lee KS, Lew NS, Nascia M, Zhou J-R. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. *J Womens Health* 2007;16(3):361-9. DOI: 10.1089/jwh.2006.0207
 43. The North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health. *Menopause* 2011;18(7):732-53. DOI: 10.1097/gme.0b013e-31821fc8e0
 44. Fitzpatrick M. Soy formulas and the effects of isoflavones on the thyroid. *N Z Med J* 2000;113(1103):24-6.
 45. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean. *Biochem Pharmacol* 1997;54(10):1087-96. DOI: 10.1016/S0006-2952(97)00301-8
 46. Bitto A, Polito F, Attaritano M, Altavilla D, Mazzaferro S, Marini H, et al. Genistein aglycone does not affect thyroid function: results from a three-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):3067-72. DOI: 10.1210/jc.2009-2779
 47. Crawford BA, Cowell CT, Emdin PJ, Learoyd DL, Chua EL, Sinn J, et al. Iodine toxicity from soy milk and seaweed ingestion is associated with serious thyroid dysfunction. *Med J Aust* 2010;193(7):413-5. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03972.x
 48. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid* 2006;16(3):249-58. DOI: 10.1089/thy.2006.16.249
 49. Conrad SC. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 2004;89(1):37-40. DOI: 10.1136/adc.2002.009365
 50. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(6):781-92. DOI: 10.1016/j.beem.2009.06.006
 51. Otun J, Sahebkar A, Östlundh L, Atkin SL, Sathyapalan T. Systematic review and meta-analysis on the effect of soy on thyroid function. *Sci Rep* 2019;9(1):3964. DOI: 10.1038/s41598-019-40647-x
 52. Ryan-Borchers T, Chew B, Park JS, McGuire M, Fournier L, Beerman K. Effects of dietary and supplemental forms of isoflavones on thyroid function in healthy postmenopausal women. *Top Clin Nutr* 2008;23(1):13-22. DOI: 10.1097/01.TIN.0000312076.38329.55
 53. Akhlaghi M, Zare M, Nouripour F. Effect of soy and soy isoflavones on obesity-related anthropometric measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Adv Nutr An Int Rev J* 2017;8(5):705-17. DOI: 10.3945/an.117.015370
 54. Faghhi S, Abadi AR, Hedayati M, Kimiagar SM. Comparison of the effects of cows' milk, fortified soy milk, and calcium supplement on weight and fat loss in premenopausal overweight and obese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21(7):499-503. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.11.013
 55. Moriguchi EH, Yamori Y, Mori M, Sagara M, Mori H, Sakuma T, et al. New beverage for cardiovascular health, proposal based on Oriental and Occidental food culture from a world-wide epidemiological study. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8:S3-7. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2007.00398.x
 56. Nourieh Z, Keshavarz SA, Attar MJH, Azadbakht L. Effects of soy milk consumption on inflammatory markers and lipid profiles among non-menopausal overweight and obese female adults. *J Res Med Sci* 2012;17(1 SPL.1):7-12.
 57. Azadbakht L, Nurbakhsh S. Effect of soy drink replacement in a weight reducing diet on anthropometric values and blood pressure among overweight and obese female youths. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20(3):383-9.
 58. Eslami O, Shidfar F. Soy milk: a functional beverage with hypocholesterolemic effects? A systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2019;42:82-8. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.11.001
 59. Vanhees K, de Bock L, Godschalk RWL, van Schooten FJ, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB. Prenatal exposure to flavonoids: implication for cancer risk. *Toxicol Sci* 2011;120(1):59-67. DOI: 10.1093/toxsci/kfq388
 60. Peng J-H, Zhu J-D, Mi M-T, Li F-J, Cai L, Dong J-Z, et al. Prepubertal genistein exposure affects erbB2/Akt signal and reduces rat mammary tumorigenesis. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(2):110-9. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e-3283362a3e
 61. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(5):483-8.
 62. Korde LA, Wu AH, Fears T, Nomura AMY, West DW, Kolonel LN, et al. Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1050-9.
 63. Lee S-A, Shu X-O, Li H, Yang G, Cai H, Wen W, et al. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009;89(6):1920-6.
 64. Baglia ML, Zheng W, Li H, Yang G, Gao J, Gao Y-T, et al. The association of soy food consumption with the risk of subtype of breast cancers defined by hormone receptor and HER2 status. *Int J Cancer* 2016;139(4):742-8.
 65. Lee SM, Han HW, Yim SY. Beneficial effects of soy milk and fiber on high cholesterol diet-induced alteration of gut microbiota and inflammatory gene expression in rats. *Food Funct* 2015;6(2):492-500.
 66. Inoguchi S, Ohashi Y, Narai-Kanayama A, Aso K, Nakagaki T, Fujisawa T. Effects of non-fermented and fermented soybean milk intake on faecal microbiota and faecal metabolites in humans. *J Food Sci Nutr* 2012;63(4):402-10.
 67. Cheng I-C. Effect of fermented soy milk on the intestinal bacterial ecosystem. *World J Gastroenterol* 2005;11(8):1225.
 68. Huang H, Krishnan HB, Pham Q, Yu LL, Wang TTY. Soy and gut microbiota: interaction and implication for human health. *J Agric Food Chem* 2016;64(46):8695-709.
 69. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):861-8.
 70. Rogers M. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003;9(32):2643-58.
 71. Zhang X, Shu X-O, Li H, Yang G, Li Q, Gao Y-T, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005;165(16):1890.
 72. Koh W-P, Wu AH, Wang R, Ang L-W, Heng D, Yuan J-M, et al. Gender-specific associations between soy and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2009;170(7):901-9.
 73. Matthews VL, Knutsen SF, Beeson WL, Fraser GE. Soy milk and dairy consumption is independently associated with ultrasound attenuation of the heel bone among postmenopausal women: the Adventist Health Study-2. *Nutr Res* 2011;31(10):766-75.
 74. Ma D-F, Qin L-Q, Wang P-Y, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27(1):57-64.
 75. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T, et al. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(1):33-42.
 76. Pawlowski JW, Martin BR, McCabe GP, McCabe L, Jackson GS, Peacock M, et al. Impact of equol-producing capacity and soy-isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102(3):695-703.
 77. Lewis S. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms. *Arch Intern Med* 2011;171(15):1363.
 78. Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, Hanson LN, Stewart JW, Hanson KB, et al. The Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss (SIRBL) Study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010;91(1):218-30.
 79. Tai TY, Tsai KS, Tu ST, Wu JS, Chang CI, Chen CL, et al. The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women with bone loss: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012;23(5):1571-80.
 80. Marini H, Bitto A, Altavilla D, Burnett BP, Polito F, Di Stefano V, et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4787-96.
 81. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2017;ajcn151464.
 82. Agostoni C, Bresson JL, Fairweather-Tait S, Flynn A, Golly I, Korhonen H, et al. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to soy isoflavones and maintenance of bone mineral density (ID 1655) and reduction of vasomotor symptoms associated with menopause (ID 1654, 1704, 2140, 3093, 3154, 3590) (further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2012;10(8):1-36.