

Cacao

¿Alimento y medicamento?

En torno a esta pregunta gira la presente revisión sobre el cacao, nombre con el que se conoce vulgarmente el producto elaborado a partir de los frutos del árbol del cacao o cacaotero, que corresponde a la especie botánica *Theobroma cacao* L., de la familia *Sterculiaceae*.

ÁNGEL M. VILLAR DEL FRESNO, TERESA ORTEGA

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM

Linneo eligió, para la clasificación del cacao como especie vegetal, el nombre de *Theobroma* «alimento (*broma*) de los dioses (*theo*)», para referirse a la bondad de sus semillas.

Historia

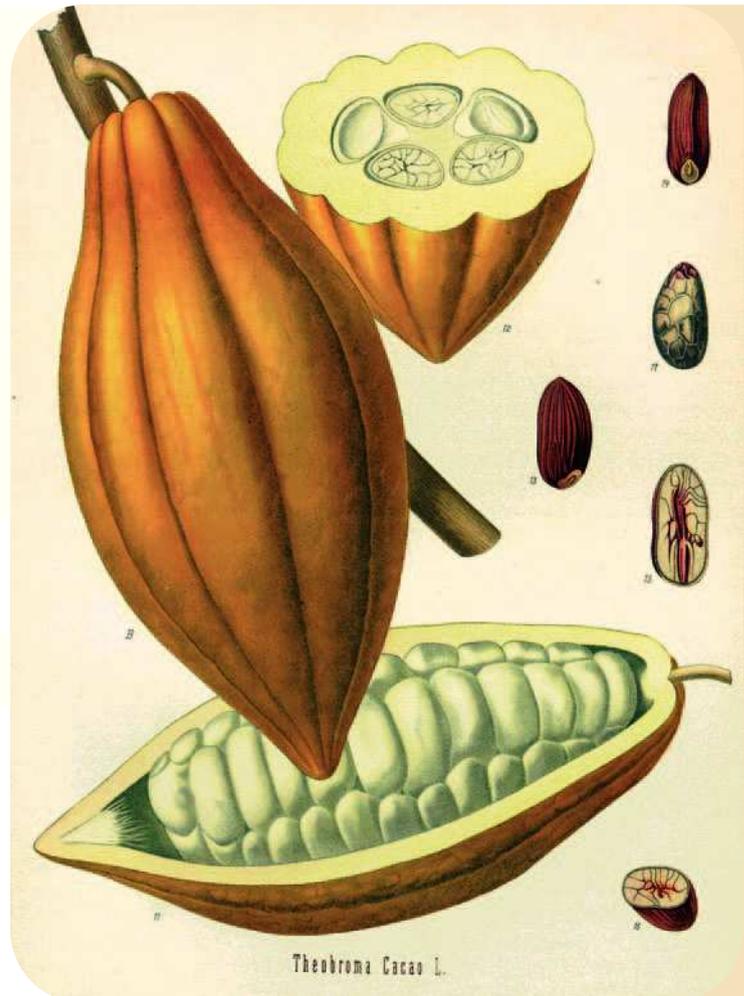
Los primeros cultivos conocidos corresponden a las culturas mayas (500 a.C.), y precisamente el nombre de cacao proviene de la palabra maya *cac*, que significa rojo, en referencia al color de sus frutos y *cau*, que expresa la idea de fuerza y fuego. Los aztecas, seguidores de los mayas en el cultivo y uso de estos frutos, lo denominaban *cacahuat*. Mayas, toltecas y aztecas le atribuían origen divino (dios Quetzalcoatl) y por ello emplearon el nombre de *xocolatl* (chocolate) para referirse a la bebida aromática que se obtenía con ellos y a la que atribuían un efecto reconstituyente e incluso afrodisíaco. Esta bebida se fabricaba licuando con calor la pasta de cacao, edulcorándola con miel y aromatizándola con vainilla. En esta época las semillas servían, además, de moneda para realizar pequeñas transacciones, costumbre que perduró durante bastante tiempo y que aplicó Hernán Cortés a sus soldados.

Se dice que fue Cortés el primer europeo que probó esta bebida y los monjes que participaron en sus expediciones, los responsables de su introducción en Europa (1615 en la corte francesa), aunque su uso quedara restringido a la aristocracia.

En realidad, las primeras referencias en Europa hablan del chocolate como medicamento pues, aún considerándolo alimento, se pensaba que podía ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas la angina y el dolor de corazón. Ha sido ya en los últimos 40 años cuando ha perdido esa consideración de beneficioso para la salud y se le han atribuido incluso posibles efectos negativos.

En Europa se sustituyó la miel por el azúcar y la vainilla por la canela. Su combinación con leche y azúcar no ocurre hasta finales del siglo XVIII y su popularización, hasta principios del siglo XIX, época en la que se desarrollan las industrias chocolateras (Lindt, Nestlé, etc.), que consiguen separar la parte grasa (manteca de cacao), quedando el cacao en forma de polvo soluble en líquidos.

En la actualidad, y debido a la elevada presencia de compuestos polifenólicos antioxidantes en su composición, está cobrando sumo interés, pues se ha constatado científicamente que su consumo podría ir asociado a una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares.



Theobroma cacao L., de la familia *Sterculiaceae*.

Descripción botánica

Se trata de un árbol perenne, que puede alcanzar una altura de entre 6 y 12 metros, con corteza marrón, hojas coriáceas ovales lanceoladas, enteras, cortamente pecioladas, dispuestas de forma alterna, de color verde brillante¹. Las flores, que nacen directamente del tronco o de ramas viejas a partir de yemas axilares, son pequeñas, con un periantio blanco o rojizo, hermafrodita, actinomorfo y pentámero. Crece bien a una altitud de entre 30 y 300 metros, en zonas con temperaturas moderadas (18-32 °C) y humedad adecuada, con lluvias de entre 1 y 5 litros/m² anuales.

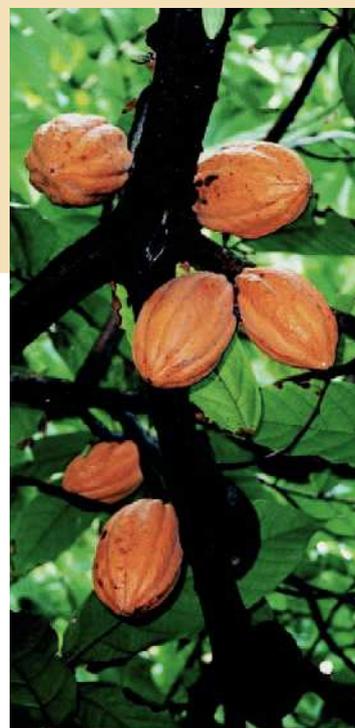
Este árbol es originario de los bosques tropicales de América central, particularmente de México, y de los bosques ecuatoria-

les de América del Sur. En la actualidad se cultiva principalmente en la zona occidental del continente africano (70% de la producción mundial), a ambos lados del ecuador, principalmente en Costa de Marfil y Ghana, pero también en Brasil y en el sudeste asiático (Indonesia y Malasia), zonas en las que se cumplen las condiciones idóneas de humedad y temperatura. Las especies cultivadas no suelen sobrepasar los 6 m de altura.

El cultivo se realiza para la obtención de sus semillas, contenidas en grandes frutos (15 a 20 cm de largo) indehiscentes, denominados mazorcas, que poseen una capa coriácea de color amarillo a rojizo con surcos verrugosos dispuestos longitudinalmente.



Flor del cacao.



Mazorcas de cacao.

Composición química

La almendra contiene aproximadamente un 50% de lípidos, que en conjunto se denominan manteca de cacao. En su mayoría corresponden a triacilglicérols simétricos que poseen ácido oleico en posición 2. La naturaleza de los ácidos grasos que la componen, principalmente ácidos esteárico (35%) y palmítico (25%) además del ácido oleico (35%) varía, aunque poco, según el origen geográfico. Contiene también esteroides y trazas de vitamina D₂.

Además contiene sustancias fenólicas (5-10%) a las que se atribuyen, en la actualidad, la mayoría de las propie-

dades terapéuticas como antioxidantes. Se trata de flavan-3-oles, principalmente (+)-catequina y (-)-epicatequina, tanto en formas monoméricas como oligoméricas: procianidinas, cuya oxidación proporciona el color parduzco característico de este producto. En las estructuras oligoméricas la unidad básica corresponde principalmente a (-)-epicatequina, a diferencia de las encontradas en el té, que corresponden a la (+)-epicatequina. Los dímeros mayoritarios son las procianidinas B₂ a B₆, existiendo numerosos esteroisómeros posibles, lo que dificulta considerablemente su identificación y separación.

Por último, cabe destacar la presencia de bases púricas, principalmente

teobromina (3,7-dimetilxantina), en una proporción del 1-3%, y en menor proporción cafeína (0,05-0,3%). Durante el proceso de fermentación la teobromina es transferida a los tegumentos de la semilla.

Interés terapéutico

Sin duda, las semillas del cacao poseen un elevado valor nutricional; son consideradas fuente de energía por su contenido en hidratos de carbono, grasas y elementos minerales (magnesio, fósforo y hierro) y además contienen polifenoles con actividad antioxidante. De hecho, en la Segunda Guerra Mundial, las tropas americanas fueron racionadas con tres barras diarias de chocolate durante el combate como única fuente para su nutrición. Así pues, aunque desde el punto de vista económico el principal interés de estas semillas reside en la obtención de cacao en polvo para la industria alimentaria, terapéuticamente son de especial interés principios activos como las bases xánticas (teobromina y cafeína) y los polifenoles. La manteca de cacao también presenta interés como excipiente graso en tecnología farmacéutica para la fabricación de supositorios y pomadas, por sus propiedades emolientes para la fabricación de productos para el cuidado de los labios y manos, así como en la industria agroalimentaria.

Por último, hay que mencionar el reciente interés que está suscitando la fibra obtenida de los frutos de cacao, ya que además de incrementar el volumen fecal de forma similar a la fibra de cereales —por lo que es susceptible de ser empleada en la prevención y el tratamiento del estreñimiento— es capaz de reducir el cociente de colesterol LDL/HDL².

Actividad diurética: la teobromina

La teobromina actúa de forma similar a la cafeína, pero sus efectos sobre el sistema nervioso central y el músculo liso vascular, y como estimulante del músculo cardíaco son menos potentes. Se considera atóxica. Tiene efecto diurético y aunque su potencia farmacológica es menor que la de la cafeína, el efecto es más prolongado. Actúa inhibiendo la reabsorción de sodio y cloro en los túbulos renales. En la actualidad se ha visto desplazada como diurético por otros fármacos³.

Actividad antioxidante: los polifenoles

En los últimos años se está prestando gran atención a las propiedades antioxidantes de las semillas de cacao y sus

derivados (chocolate, bebidas de cacao) y, por consiguiente, a su posible papel preventivo en enfermedades relacionadas con la generación de radicales libres, especialmente de especies reactivas de oxígeno, como son afecciones cardiovasculares causadas por la oxidación del colesterol LDL (aterosclerosis), cánceres en cuyo origen están implicadas oxidaciones del ADN, enfermedades neurodegenerativas, etc.

Los principios activos responsables de esa actividad antioxidante son los monómeros y las procianidinas oligoméricas de las semillas del cacao. Estos compuestos han demostrado una potente actividad antioxidante —preventiva de la peroxidación lipídica— y una capacidad captadora de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, además de ser capaces de modular la función inmune y la activación de plaquetas. En algunos trabajos de investigación se ha observado que la capacidad antioxidante está relacionada con el grado de polimerización. Las estructuras oligoméricas semilargas, como las que se encuentran en el cacao, pueden ser más eficaces que los compuestos monoméricos. Se ha demostrado que las procianidinas de 2 a 5 unidades poseen una mayor actividad antioxidante que los monómeros o los polímeros de más de 5 unidades de epicatequina. Probablemente sea debido a su mejor biodisponibilidad (transporte a través de membranas, absorción, etc.).

Se han realizado numerosos estudios farmacocinéticos, tanto en animales como en humanos, y se ha observado que tras su ingestión, los monómeros son absorbidos parcialmente en el intestino delgado, dando lugar a un rápido incremento en los valores plasmáticos de (-)-epicatequina —máximos a las 2 horas—, pero que éstos disminuyen con rapidez. Por el contrario, las procianidinas oligoméricas pueden ser degradadas por la flora intestinal y sus metabolitos absorbidos, o simplemente eliminados, por las heces. Algunos autores señalan la presencia de procianidinas diméricas en plasma. Una vez absorbidos, estos polifenoles sufren un proceso de sulfo-, glucurónido- y sulfoglucurónido- conjugación de formas

no metiladas y son eliminados totalmente por orina a las 24h de la ingestión⁴. No parecen existir diferencias en cuanto a la absorción y el aclaramiento entre hombres y mujeres.

En cuanto a la actividad antioxidante, se ha observado que en ratas sometidas a una dieta pobre en vitamina E los niveles de peróxidos lipídicos medidos como TBARS (productos reactivos del ácido 2-tiobarbitúrico), disminuyen significativamente en distintos órganos (hígado, riñón, corazón y cerebro) tras la ingestión de un preparado a base de cacao⁵. También se ha comprobado que los polifenoles de la pasta de cacao inhiben la producción de especies reactivas de oxígeno, peróxido de hidrógeno y anión superóxido, en granulocitos activados por ésteres de forbol o linfocitos activados por menadiona.

Actividad cardioprotectora

Parece deberse, principalmente, a diversas acciones farmacológicas en las que están implicados sus componentes polifenólicos:

- Propiedades antioxidantes, antes comentadas, que previenen la oxidación del colesterol LDL⁶.
- Actividad antiagregante plaquetaria preventiva de la aparición de trombos.
- Activación de la oxido nítrico sintasa endotelial y, como consecuencia, aumento de la relajación endotelio dependiente.
- Modulación de citoquinas y eicosanoides implicados en la respuesta inflamatoria.

Ensayos clínicos

Existen diversos estudios clínicos realizados sobre las propiedades terapéuticas del cacao y su actividad farmacológica.

Oxidación del colesterol LDL. El estudio de los efectos sobre la oxidación del colesterol LDL se ha realizado *in vitro* y *in vivo*. El polvo de cacao previene la oxidación del LDL de forma dosis dependiente, llegando a un porcentaje de inhibición del 75%, que

puede resultar superior en calidad y cantidad al inducido por el consumo de frutas, vegetales, vino o té negro.

El estudio clínico realizado por Mathur et al en 2002⁷ con 25 voluntarios sanos, sin restricción de edad, sexo, condiciones socioeconómicas, etc., demostró que el consumo de aproximadamente 651 mg/día de procianidinas, en forma de chocolate negro o cacao en polvo durante 6 semanas, incidía favorablemente en la susceptibilidad del LDL a la oxidación, mientras que no se observaban variaciones importantes en los marcadores inflamatorios (citoquinas, IL-1b, IL-6, TNFa, etc.). También Mursu et al (2004)⁸ realizaron un ensayo con 45 voluntarios sanos a los que se administró durante 3 semanas diferentes preparados a base de cacao (chocolate negro, blanco y negro enriquecido en polifenoles). Los grupos tratados con chocolate negro, tanto sencillo como enriquecido con polifenoles, mostraron un incremento en los valores plasmáticos de colesterol HDL, mientras que, probablemente debido a los ácidos grasos presentes en los tres preparados, se observó una alteración en la composición de los ácidos grasos del LDL y, por ello, una mayor resistencia a la oxidación en los tres grupos tratados.

Por otra parte, catequina y epicatequina han demostrado un efecto inhibitorio de la función plaquetaria *in vitro* a través de muy diversos mecanismos (actividad antioxidante, modulación de la síntesis de eicosanoides, antagonismo competitivo sobre el receptor de plaquetas, interferencia en los mecanismos de transducción, etc.). Probablemente esta actividad se deba a la capacidad que tiene el chocolate negro para inhibir la agregación plaquetaria inducida por colágeno en plasma rico en plaquetas de individuos tratados⁹. Igualmente, el estudio clínico aleatorizado, doble ciego, frente a placebo realizado por Murphy et al en 2003¹⁰ con 32 voluntarios sanos a los que se administró 39 mg/día de polifenoles de cacao o placebo durante un plazo de 28 días, demostró un efecto inhibitorio en la activación y agregación de las plaquetas significativo, aunque no muy potente.

Síntesis de eicosanoides. También se han realizado estudios sobre la participación del cacao y sus preparados en la síntesis de eicosanoides. El ensayo clínico realizado con individuos sanos, en los que se emplearon chocolates con alto (4 g/kg) y bajo (0,09 g/kg) contenido en procianidinas¹¹ demostró que el consumo de chocolate con un elevado contenido en procianidinas induce un incremento en las concentraciones plasmáticas de prostaciclina, probablemente, y como ocurre con otros compuestos polifenólicos, a través de la activación de la prostaglandinendoperoxidosintasa, y una disminución en las de leucotrienos mediante la inhibición de la 5-lipoxigenasa¹². Como consecuencia, se observa una disminución en la relación entre eicosanoides proinflamatorios frente a antiinflamatorios. Estos resultados pueden explicar la capacidad de los polifenoles para disminuir la agregación plaquetaria *in vivo* y *ex vivo*, ya que la prostaciclina se comporta como un inhibidor de la agregación al incrementar la concentración plaquetaria de AMPc. Como el efecto observado es rápido y transitorio (máximo a las 2 h y negativo a las 6 h de la ingestión), los autores, además de descartar la posibilidad de que el efecto pueda ser debido a una acción a nivel de la expresión de enzimas, recomiendan un consumo frecuente (todos los días, varias veces) para obtener el efecto deseado.

Mejora de la función endotelial. Como se ha comentado, el cacao también es capaz de mejorar la función endotelial. El estudio clínico realizado por Engler et al (2004)¹³ sobre 21 voluntarios sanos a los que se administraron dos preparados de chocolate, uno con elevado contenido en procianidinas (213 mg —46 mg de epicatequina—) y otro con bajo, demostró que el chocolate negro rico en polifenoles mejora la función endotelial de forma proporcional a los valores plasmáticos de epicatequina, sin que se modifiquen las medidas de estrés oxidativo, perfiles lipídicos, presión arterial, peso corporal e índice de masa corporal.

RECOMENDABLE

Como conclusión, y tal como se desprende de una revisión publicada por Steinberg et al en 2003¹⁴ sobre las implicaciones de los polifenoles del chocolate en la salud cardiovascular, se puede decir que el consumo de chocolate negro en cantidad moderada puede ser recomendado por los profesionales de la salud. Los datos recogidos por una encuesta efectuada a 6.250 personas sin límite de edad o sexo, entre abril de 1997 y marzo de 1998, sobre la contribución del chocolate y el té al consumo total de catequinas en la dieta de dicha población (*Dutch National Food Consumption Survey*)¹⁵ ponen de manifiesto que el cacao contribuye en un 20% al consumo de catequina en la población holandesa, aunque la fuente más importante sea el té (55% del consumo total).

Por último, también se ha estudiado la actividad antiulcerosa de los polifenoles de la fracción soluble en agua de la pasta de cacao, en ratas macho. Se observó una reducción de las lesiones hemorrágicas similar a la producida por cimetidina y sucralfato. Por los resultados del ensayo se deduce que el mecanismo de acción no es sólo de captación de radicales libres sino también de modulación de leucocitos¹⁶.

Efectos adversos

Existe la creencia de que el consumo de chocolate puede originar dolor de cabeza en personas sensibles (migraña, de tipo tensional, o de tipo combinado). Se han efectuado estudios en humanos, en los que realizando provocaciones se han obtenido resultados contradictorios. Gibb et al en 1997¹⁷ observó que la ingestión de chocolate inducía, aproximadamente a las 22 h de la ingestión, un ataque de migraña en 5 de los 12 pacientes estudiados, mientras que el grupo placebo no mostraba ningún síntoma. Por el contrario, Marcus et al, 1997¹⁸ en otro ensayo clínico demuestra que dicha creencia carece de fundamento científico.

En un estudio reciente¹⁹ se ha observado que la teobromina y otras metilxantinas a dosis moderadas pueden alterar el desarrollo embrionario, por lo que se aconseja limitar en cierta forma la ingestión de estas metilxantinas durante el

embarazo y lactancia. Por el contrario, se ha comprobado que los polifenoles de la pasta de cacao presentan efecto antimutagénico *in vitro* y *ex vivo*.

Aunque realmente no se trata de un efecto adverso, es necesario mencionar lo que se conoce como «chocolatismo» o adicción al chocolate²⁰. Mucho se ha escrito y estudiado acerca de esta adicción, sin que hasta el momento se haya podido explicar con claridad el mecanismo de acción y, por supuesto, el componente o componentes activos responsables de la misma, aunque muchos autores apuntan hacia las metilxantinas como componentes psicoactivos. Existen diversas teorías que intentan justificar este cuadro de necesidad. Según algunas, responde al impulso de corregir deficiencias de la dieta (magnesio), equilibrar los bajos niveles de neurotransmisores implicados en la regulación del humor, el hambre y los comportamientos compulsivos (serotonina y dopamina) o reparar

las consecuencias de determinadas fluctuaciones hormonales.

Parece ser que aproximadamente la mitad del 40-50% de las norteamericanas que manifiestan «necesidad» de comer chocolate, lo hacen en la perimenstruación. Michener et al (1999)²¹ realizó un estudio durante 6 ciclos menstruales con tres grupos de mujeres: 44 que presentaban este cuadro adictivo, 44 con adicción a los dulces y 34 con ambos cuadros, con objeto de comprobar si esa «adicción» o «necesidad» tenía relación con el descenso en los niveles de progesterona o con los cambios de humor que ocurren en el síndrome premenstrual. El tratamiento con placebo se realizó en el tercer ciclo. A partir de ese momento se administró aleatoriamente placebo, progesterona micronizada o un tranquilizante (alprazolam). Los resultados manifestaron que ni progesterona ni alprazolam conseguían disminuir la adicción al chocolate y a los dulces.

Bibliografía

- Paris RR, Moysé H. *Precis de Matière Médicale*. Tome II. Paris: Masson, 1981.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Vidgen E, Wong E, Augustin LS, Fulgoni V. Effect of cocoa bran on low-density lipoprotein oxidation and fecal bulking. *Arch Intern Med* 2000;160(15):2374-9.
- CGCOF. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2003.
- Baba S, Osakabe N, Yasuda A, Natsume M, Takizawa T, Nakamura T, Terao J. Bioavailability of (-)-epicatechin upon intake of chocolate and cocoa in human volunteers. *Free Radic Res* 2000;33(5):635-41.
- Yamagishi M, Osakabe N, Takizawa T, Osawa T. Cacao liquor polyphenols reduce oxidative stress without maintaining alpha-tocopherol levels in rats fed a vitamin E-deficient diet. *Lipids* 2001;36(1):67-71.
- Wan Y, Vinson JA, Etherton TD, Proch J, Lazarus SA, Kris-Etherton PM. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidizability and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2001;74:596-602.
- Mathur S, Devaraj S, Grundy SM, Jialal I. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans. *J Nutr* 2002;132(12):3663-7.
- Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Rissanen TH, Virtanen JK, Kaikkonen J, Nyyssonen K, Salonen JT. Dark chocolate consumption increases HDL cholesterol concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans. *Free Radic Biol Med* 2004;37(9):1351-9.
- Innes AJ, Kennedy G, McLaren M, Bancroft AJ, Belch JJ. Dark chocolate inhibits platelet aggregation in healthy volunteers. *Platelets* 2003;14(5):325-7.
- Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, Francis MA, Moriarty H, Pike MJ, Turner AH, Mann NJ, Sinclair AJ. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1466-73.
- Schramm DD, Wang JF, Holt RR, Ensunsa JL, Gonsalves JL, Lazarus SA, Schmitz HH, German JB, Keen CL. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2001;73(1):36-40.
- Schewe T, Kuhn H, Sies H. Flavonoids of cocoa inhibit recombinant human 5-lipoxygenase. *J Nutr* 2002;132(7):1825-9.
- Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, Kwak HK, Milbury P, Paul SM, Blumberg J, Mietus-Snyder ML. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J Am Coll Nutr* 2004;23(3):197-204.
- Steinberg FM, Bearden MM, Keen CL. Cocoa and chocolate flavonoids: Implications for cardiovascular health. *J Am Diet Assoc* 2003;103:215-23.
- Arts ICW, Hollman PCH, Kromhout D. Chocolate as a source of tea flavonoids. *Lancet* 1999;354:488.
- Osakabe N, Sanbongi C, Yamagishi M et al. Effects of polyphenol substances derived from Theobroma cacao on gastric mucosal lesion induced by ethanol. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998;62(8):1535-8.
- Gibb CM, Davies PT, Glover V, Steiner TJ, Clifford Rose F, Sandler M. Chocolate is a migraine-provoking agent. *Cephalalgia* 1991;11(2):93-5.
- Marcus DA, Scharf L, Turk D, Gourley LM. A double-blind provocative study of chocolate as a trigger of headache. *Cephalalgia* 1997;17(8):855-62.
- Chorostowska-Wynimko J, Skopinska-Rozewska E, Sommer E, Rogala E, Skopinski P, Wojtasik E. Multiple effects of theobromine on fetus development and postnatal status of the immune system. *Int J Tissue React* 2004;26(1-2):53-60.
- Bruinsma K, Taren DL. Chocolate: food or drug? *J Am Diet Assoc* 1999;99(10):1249-56.
- Michener W, Rozin P, Freeman E, Gale L. The role of low progesterone and tension as triggers of perimenstrual chocolate and sweets craving: some negative experimental evidence. *Physiol Behav* 1999;67(3):417-20.