

Cacao y chocolate: ¿un placer cardiosaludable?

Vicente Pascual^a, Rosa M. Valls^b y Rosa Solà^b

^aCentro de Salud Palleteer. Castellón. España.

^bUnitat de Recerca en Lípids i Arteriosclerosi. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. IISPV. CIBERDEM. Reus. Tarragona. España.

En esta revisión se analiza la relación entre el cacao, algunos productos derivados del cacao con las enfermedades cardiovasculares o sus marcadores de riesgo, en especial, la hipertensión arterial.

Algunos compuestos fenólicos presentes en el cacao, como los flavanoles, además de ejercer efectos antioxidantes, antitrombóticos y de mejora de la función endotelial, disminuyen la presión arterial, mediante la vasodilatación, por la producción de óxido nítrico. Otros componentes del cacao, como la teobromina, el triptófano y el potasio, tienen potenciales efectos saludables.

Asimismo, tanto la parte de cacao, como la matriz alimentaria que determinan el producto final (chocolate negro o blanco, etc.) influyen en el efecto biológico, por ello es imprescindible conocer su composición. La cantidad total del producto y la de cada componente, como la proporción o tipo de grasa o de azúcar, son aspectos en discusión.

Al margen de sus apreciadas cualidades organolépticas, la ingesta de cacao y de sus productos derivados disminuye la presión arterial y tiene otros efectos favorables en los factores de riesgo cardiovascular, ampliando el campo de posibles beneficios para la salud de este tipo de alimentos.

Palabras clave:

Cacao. Chocolate negro. Flavanoles. Enfermedad cardiovascular. Presión arterial.

COCOA AND CHOCOLATE: A HEART-HEALTHY PLEASURE?

To look at the relationship between cocoa, and some products derived from cocoa, and cardiovascular diseases and their risk markers, particularly arterial hypertension.

Some phenolic compounds present in cocoa, such as the flavanols, besides exercising antioxidant antithrombotic effects and improve endothelial function. They decrease blood pressure, by means of vasodilation, due to the production of nitric oxide. Other components of cocoa, such as theobromine, tryptophan and potassium have potential health effects.

Furthermore, both cocoa and the food matrix that determines the final product (black or white chocolate, etc.) influence the biological effect, therefore it is essential to know the composition of the final product. The total amount of the final product and that of each component, such as the proportion, or type of fat or sugar, are issues under discussion.

Besides its appreciated organoleptic qualities, ingestion of cocoa and its derived products decrease arterial pressure and have other favourable effects on cardiovascular risk factors, widening the field of the possible health benefits of this type of food product.

Key words:

Cocoa. Chocolate. Flavanols. Cardiovascular disease. Arterial pressure.

Correspondencia: Dra. R. Solà.

Unidad de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis.
Facultad de Medicina. Universitat Rovira i Virgili.
Sant Llorenç, 21. 43201 Reus. Tarragona. España.
Correo electrónico: rosa.sola@urv.cat

Recibido el 7-12-2008 y aceptado el 26-2-2009.

Introducción

Historia

El chocolate, originario de América y considerado un auténtico placer para el paladar, era como un “ambrosía o alimento de los dioses” para los aztecas, y fue conocido por los conquistadores español-

les en el siglo XVI. Los monjes cistercienses que acompañaron a Hernán Cortés fueron los encargados de introducirlo en España, en concreto a través del Monasterio de Piedra, en la provincia de Zaragoza, donde se documenta la primera elaboración de la bebida de chocolate en Europa. A partir de ahí, alcanza una gran difusión. Se le atribuían propiedades estimulantes y afrodisíacas, ya que los aztecas tomaban esta bebida de cacao antes de yacer con sus concubinas para estimular su “apetito venéreo”. También suscitó debate en la época, por si su consumo transgredía el ayuno en los días de penitencia. En referencia a ello, el cardenal Brancaccio se pronunció en el año 1664, y afirmó que como los líquidos no quebrantaban el ayuno (*liquidum non frangit jejunum*), se podía beber chocolate sin violar este precepto.

A la extensión de su consumo contribuyó Ana de Austria, hija de Felipe III y esposa de Luis XIII, que lo introdujo en la corte francesa y supo transmitir a su hijo, el futuro Rey Sol (Luis XIV) el gusto por esta bebida (fig. 1). No obstante, es la infanta María Teresa, hija de rey español Felipe IV, casada con Luis XIV, la que dio el respaldo definitivo al chocolate bebido entre los franceses, que lo tomaban como signo de distinción, aunque su gusto era adicionarle leche. Simultáneamente, en España su consumo se realizaba con un chocolate más espeso “sin aclarar con leche”, lo que en una época de rivalidad entre los 2 países dio lugar al aforismo: “Las cosas claras y el chocolate espeso”.

El aprecio por el chocolate se expande por Europa, pero es en Suiza, a mediados del siglo XIX, cuando se comienza a fabricar el chocolate tal como hoy lo entendemos. Fue Henry Nestlé quien tuvo la idea de mezclar leche condensada azucarada con cacao, lo que dio como resultado el chocolate con leche en

su forma sólida. Corresponde a Rodolphe Lindt la ocurrencia de agregar de nuevo la grasa del cacao (manteca de cacao) procesada, lo cual permitía que el chocolate pudiera ofrecer una textura sólida y cremosa a la vez, confiriéndole a su contenido graso la capacidad de derretirse en la boca.

El cacao es el fruto del cacaotero (*Theobroma cacao*) y a partir de él se elabora el chocolate, tal como se refleja en la figura 2. En primer lugar, el



Figura 1. Retrato de Ana de Austria y su hijo Luis XIV.

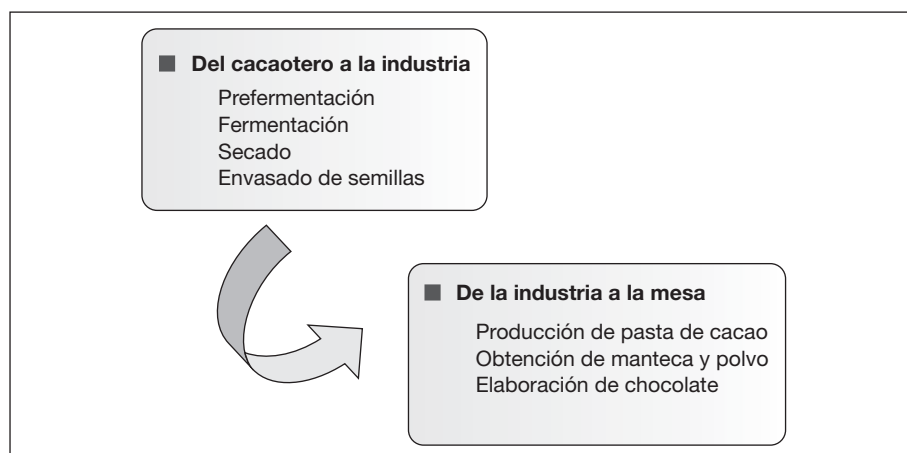


Figura 2. Proceso de elaboración del chocolate.

cacao se recoge y guarda unos días para que fermente. Seguidamente, se pone a secar y se limpia. A continuación se tuesta y muele, proceso en el que se separa la manteca de cacao, que es su parte grasa (líquido-aceitosa). Se obtiene una pasta solidificada de cacao que se empleará para elaborar el chocolate en sus diferentes tipos de presentación.

Recientemente, con el objeto de dotar al polvo de cacao de mayor riqueza en flavonoides, se ha desarrollado un nuevo procedimiento que omite la tradicional fermentación y tostado en el procesamiento de las semillas, también denominadas habas o granos de cacao, con lo que se consigue que su contenido en procianidinas sea 4 veces mayor, y en epicatequina 8 veces mayor que un polvo de cacao convencional¹.

Definiciones oficiales de los chocolates

Según señala el capítulo XXV del Código Alimentario Español, el chocolate es “el producto obtenido de la mezcla homogénea de cantidades variables de cacao en polvo o pasta de cacao y azúcar finamente pulverizada, adicionada o no de manteca de cacao”. Ha de contener como mínimo un 35% de componentes del cacao, el contenido en cacao seco desgrasado no será nunca inferior al 14%, ni el de manteca de cacao inferior al 18%. No está permitida la adición de grasas animales diferentes de las procedentes de la leche, y en el caso de que se le agreguen grasas vegetales distintas de las del cacao, éstas no pueden exceder el 5% del total del producto.

El chocolate negro es un chocolate de pasta y manteca de cacao, mientras que al chocolate con leche se le añade leche en polvo o condensada (con un mínimo del 25% de materia seca total de cacao).

En cambio, el chocolate blanco carece de la pasta de cacao y se elabora exclusivamente con la fracción grasa (manteca de cacao) y leche.

El cacao en polvo es un producto conseguido por la transformación en polvo de granos de cacao limpios, descascarillados y tostados, que contiene por lo menos un 20% de manteca de cacao sobre la masa de materia seca.

El chocolate en polvo se obtiene mediante la mezcla de cacao en polvo y azúcares, en una proporción como mínimo de 32 g de cacao en polvo en 100 g de producto.

Composición del cacao

En la tabla 1 aparece la composición en macronutrientes y micronutrientes de los derivados del cacao. En los últimos años se ha incrementado el interés por los beneficios potenciales de los compo-

nentes minoritarios, con efectos antioxidantes, o vasodilatadores, contenidos especialmente en el chocolate negro.

La ingesta de chocolate ha sido durante años objeto de un sinfín de acusaciones, desde el origen de caries infantiles, migrañas, acné, a ser causa de sobrepeso y alteraciones metabólicas.

Recientemente, se han abierto nuevas perspectivas en el ámbito cardiovascular. La ingesta de chocolate negro podría aportar un efecto beneficioso, debido a las características de la fracción grasa del cacao o manteca de cacao, rica en ácido oleico (monoinsaturado) y en ácido esteárico, que es una grasa saturada, pero que en el organismo se desatura a ácido oleico, siendo sus efectos en el colesterol plasmático diferentes a los producidos por otros ácidos grasos saturados (palmítico, mirístico y láurico) y similares a los de los ácidos grasos monoinsaturados^{2,3} (fig. 3).

Además, el cacao contiene otras sustancias que pueden contribuir a sus efectos beneficiosos en el sistema cardiovascular, como arginina, teobromina, triptófano, entre otras; minerales como el potasio y el magnesio y algunos flavonoides⁴. Pero, fundamentalmente, se atribuye este beneficio a su riqueza en un tipo de compuestos fenólicos o polifenoles, los flavonoides⁵ (fig. 4) que se encuentran extendidos en el reino vegetal y presentes en bebidas como el vino y el té, en alimentos como diferentes frutas y bayas, así como en el cacao y en sus productos derivados. En la década de 1990 es cuando se realizan las primeras observaciones en las que se relaciona una dieta más rica en flavonoides con un riesgo menor de mortalidad por cardiopatía isquémica en el seguimiento de la cohorte de Zutphen⁶.

En relación con la salud cardiovascular, son especialmente una clase de flavonoides, los flavanoles (que incluyen la catequina y la epicatequina), los que están recibiendo una mayor atención⁷⁻⁹. Así, se ha propuesto que una alimentación rica en flavanoles podría ejercer efectos cardioprotectores, especialmente respecto a la función vascular¹⁰. También otras clases de polifenoles, las antocianidinas (cianidinas) y las procianidinas (oligómeros de los flavanoles, que se presentan con diferente grado de polimerización en el cacao y en sus subproductos)¹¹, tienen efectos favorables en la salud cardiovascular¹². Las procianidinas propiamente no se absorben en el aparato digestivo, pero a través de su hidrólisis se produce su conversión en monómeros o dímeros que son los que se absorben en el ámbito intestinal¹³. En la tabla 2 aparece el contenido de flavanoles y procianidinas del chocolate negro en relación con otros alimentos^{14,15}.

Tabla 1. Composición en macronutrientes y micronutrientes de los derivados del cacao

Contenidos por 100 g	Cacao en polvo desgrasado	Chocolate	Chocolate con leche	Chocolate blanco	Soluble de cacao
Energía (kcal)	255	449-534	511-542	529	360-375
Proteínas (g)	23	4,2-7,8	6,1-9,2	8	4-7
Hidratos de carbono disponibles (g)	16	47-65	54,1-60	58,3	78-82
Almidón (g)	13	3,1	1,1	-	2-8
Azúcares (g)	3	50,1-60	54,1-56,9	58,3	70-78
Fibra (g)	23	5,9-9	1,8	-	7
Grasas (g)	11	29-30,6	30-31,8	30,9	2,5-3,5
Saturadas (g)	6,5	15,1-18,2	17,6-19,9	18,2	1,5-2,1
Monoinsaturadas (g)	3,6	8,1-10	9,6-10,7	9,9	0,8-1,1
Poliinsaturadas (g)	0,3	0,7-1,2	1,0-1,2	1,1	0,1
Sodio (g)	0,2	0,02-0,08	0,06-1,12	0,11	0,07-0,13
Potasio (g)	2	0,4	0,34-0,47	0,5	0,44-0,9
Calcio (mg)	150	35-63	190-214	270	30-300
Fósforo (mg)	600	167-287	199-242	230	140-320
Hierro (mg)	20	2,2-3,2	0,8-2,3	0,2	4-9
Magnesio (mg)	500	100-113	45-86	26	100-125
Cinc (mg)	9	1,4-2,0	0,2-0,9	0,9	2
Vitamina A (U)	3	3	150-165	180	1
Vitamina E (mg)	1	0,25-0,3	0,4-0,6	1,14	0,2
Vitamina B ₁ (mg)	0,37	0,04-0,07	0,05-0,1	0,08	0,07
Vitamina B ₆ (mg)	0,16	0,04-0,05	0,05-0,11	0,07	0,03
Ácido fólico (μg)	38	6-10	5-10	10	7,6

U: unidades internacionales.

Una U de vitamina A equivale a 0,6 μg de betacaroteno puro.

Fuente: Instituto del cacao y del chocolate, www.chococao.com

Por su mayor riqueza en cacao, la concentración de flavonoides característicos presentes en el chocolate negro es elevada¹⁶, aunque varía dependiendo tanto del cacao de origen, como del proceso de transformación en chocolate. En cambio, el chocolate blanco no tiene flavonoides, porque se elabora con la manteca, pero sin la pasta de cacao.

La incorporación de leche al chocolate o de chocolate negro a una bebida de leche atenúa la absorción y los efectos antioxidantes de los flavonoides, en concreto de la epicatequina. Se ha propuesto que las proteínas de la leche pudieran ejercer una interacción inhibitoria de la absorción de estos flavonoides¹⁷.

La riqueza en flavonoides del cacao en polvo se ve influida por su proceso industrial, especialmente

Tabla 2. Contenido de flavanoles y procianidinas en diferentes alimentos^{14,15}

Alimento	Flavanoles (mg/100 g)	Procianidinas (mg/100 g)
Chocolate negro	53,5	246
Té (negro)	20,0	-
Vino tinto	11,9	100
Arándano	29,5	418
Manzana	9,1	125

por el tratamiento de alcalinización, que produce un 60% de la pérdida del contenido total de flavo-

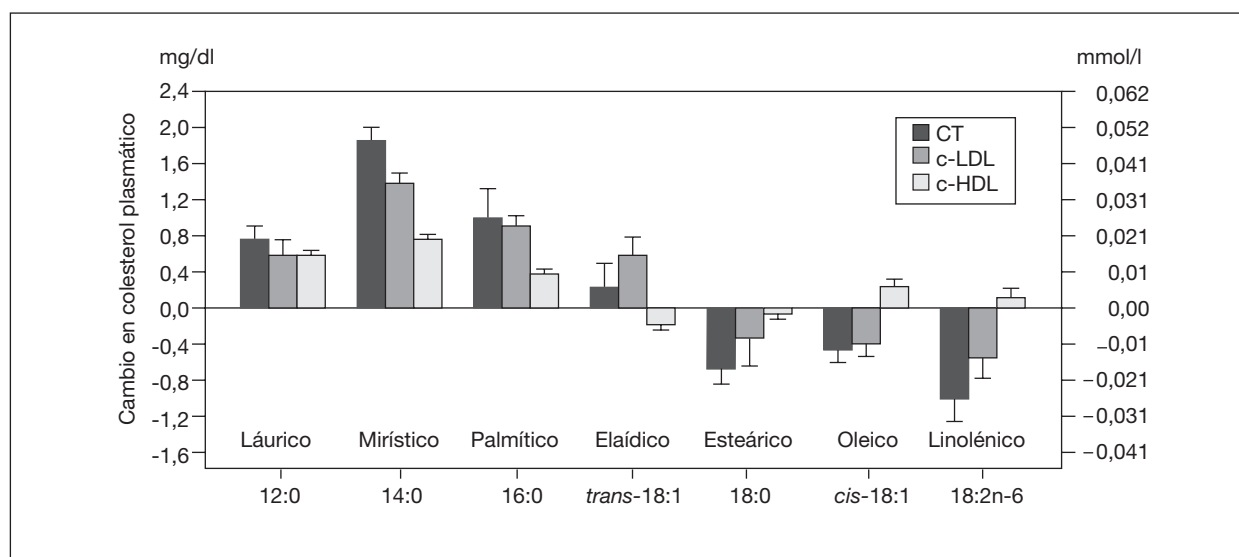


Figura 3. Efecto sobre el colesterol plasmático total (CT), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de un incremento energético del 1% aportado por diferentes ácidos grasos a la dieta³.

noides y, por tanto, puede afectar a sus propiedades antioxidantes. Así, entre los flavanoles, la epicatequina presenta una reducción mayor (67%) que la catequina (38%), y, en el caso de los flavonoles, la quercetina presenta la pérdida más elevada (86%)¹⁸. Como ya se ha comentado, mediante una nueva técnica de tratamiento de las semillas o habas de cacao en la elaboración del polvo de cacao, se logra en éste un contenido mayor en procianidinas y en epicatequina, por lo que de su consumo frente al de un polvo de cacao convencional se deriva una biodisponibilidad mayor, ya que la concentración plasmática de glucorónido de epicatequina (un metabolito derivado de los flavonoides) era 5 veces mayor entre los voluntarios sanos que habían consumido el polvo de cacao rico en flavonoides en comparación con los que habían ingerido el convencional, y también se encontró aumentada la excreción urinaria de sus metabolitos derivados¹. Como ya hemos reseñado, el cacao presenta una concentración alta de monómeros de flavanoles: la epicatequina y la catequina, y, a su vez, un contenido alto de oligómeros (dímeros, trímeros, etc.) de estos monómeros, denominados procianidinas¹⁹.

Además, las semillas del cacao contienen otros polifenoles²⁰ que pueden comprender un número muy elevado de unidades monoméricas de flavanoles (hasta tetradecámeros)²¹ que se denominan "proantocianidinas", dado que liberan antocianidinas en medio ácido, por ruptura de sus uniones in-

termonoméricas.

La antocianina o antocianidina (del griego *·Órifi* (*anthos*): 'flor' + *Î·Ófi* (*kyános*): 'azul') pertenece al grupo de los bioflavonoides y es un pigmento rojo-azulado que protege a las plantas, sus flores y sus frutas contra la luz ultravioleta (UV) y, por su propiedad antioxidante, evita la producción de radicales libres.

El término antocianina fue propuesto por Marquart en 1835 para describir el pigmento azul de la col lombarda (*Brassica oleracea*). Actualmente, las antocianinas engloban a los pigmentos rojos, violetas y azules de las plantas. En el caso concreto de las antocianinas, se produce el efecto batocrómico, que consiste en que al cambiar la acidez, es decir el pH, se pasa del rojo anaranjado en condiciones ácidas, como el de la pelargonidina (R, R' = H), al rojo intenso-violeta de la cianidina (R = OH, R' = H) en condiciones neutras, y al rojo púrpura-azul de la delfinidina (R, R' = OH), en condiciones alcalinas. Willstätter fue el primero en describir el cambio de color de las antocianinas.

En la figura 4 aparecen los diferentes tipos de flavonoides y su estructura química²².

Los flavonoides

Son moléculas planas y sus variaciones estructurales derivan de las modificaciones de:

- Hidroxilación.
- Metoxilación.

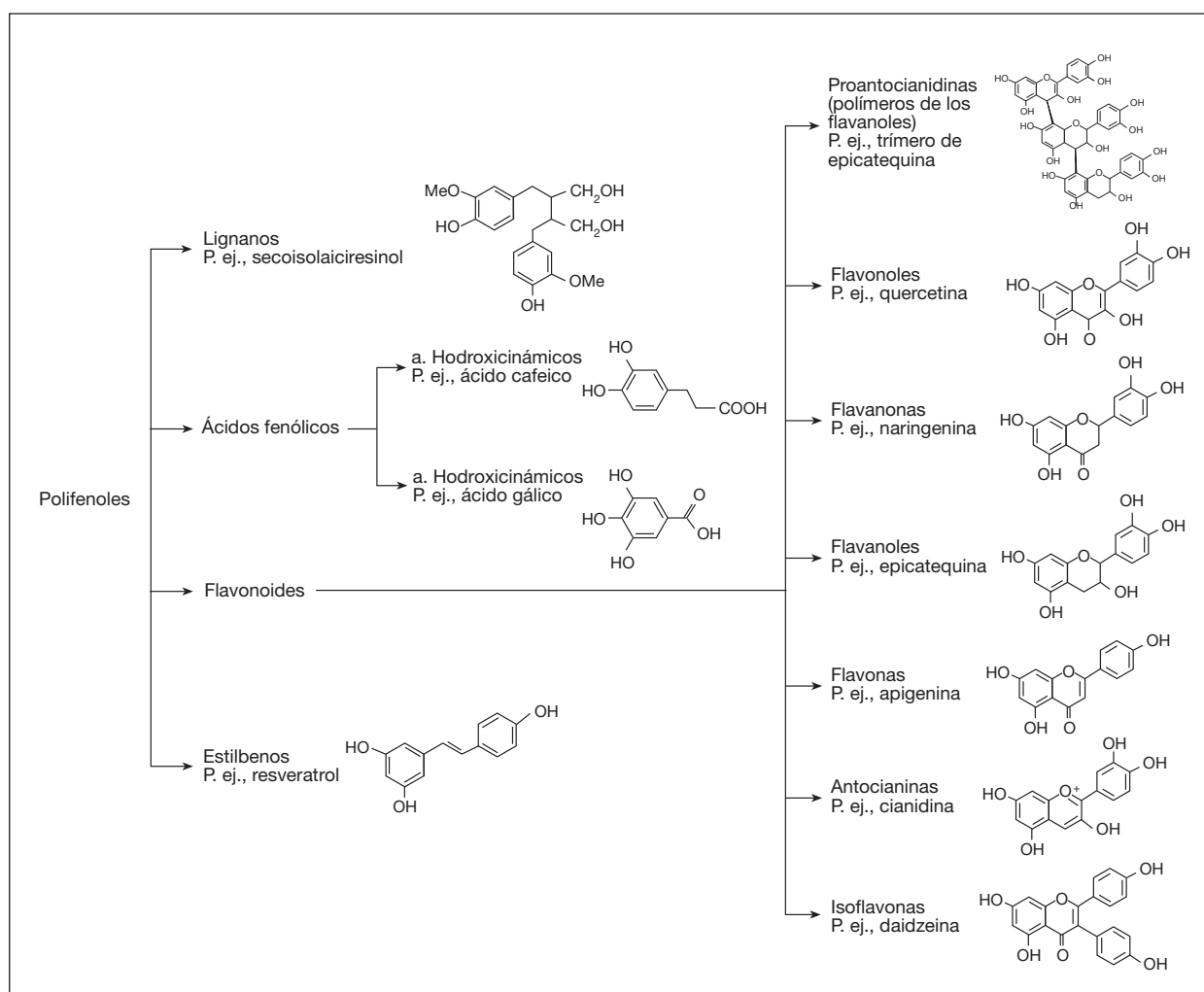


Figura 4. Diferentes clases de polifenoles y de flavonoides, con su estructura química²².

Las estructuras que han perdido la glucosa, denominadas formas agliconas, de los flavonoides son:

- Flavonas: grupo carbonilo en el carbono C-4.
- Flavonoles: un grupo OH en el carbono C-3.
- Flavanonas: enlace simple entre C-2 y C-3.
- Flavanoles: combinación de un grupo no carbonilo en el carbono C-4 con un grupo OH en el carbono C-3.

Además, los flavonoides incluyen a las proantocianinas que son polímeros de los flavanoles.

Cacao, marcadores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares

El papel de algunos alimentos, patrones o modelos de alimentación o ingredientes en la mejora del riesgo cardiovascular es evidente, a partir de los estudios epidemiológicos^{23,24}.

Dietas ricas en flavonoides mejoran la salud cardiovascular; así, un grupo étnico como son los indios kuna que habitan en el archipiélago de San Blas, en la costa del Caribe de Panamá, son conocidos por consumir grandes cantidades de cacao y tener un riesgo cardiovascular bajo, que se ha atribuido a su ingesta alta de flavonoides del cacao²⁵. En cambio, no disfrutaban del mismo grado de salud cardiovascular los kuna que han emigrado a los suburbios de la Ciudad de Panamá, los cuales presentan una prevalencia mayor de hipertensión arterial. Se ha comparado la dieta de los indios kuna en Ailigandi, su lugar de origen, con la de los que han emigrado, encontrándose que el kuna en Ailigandi consumía 10 veces más cacao, 4 veces más pescado y 2 veces más fruta que el kuna urbano, de forma significativa ($p < 0,05$). La sal añadida en la dieta

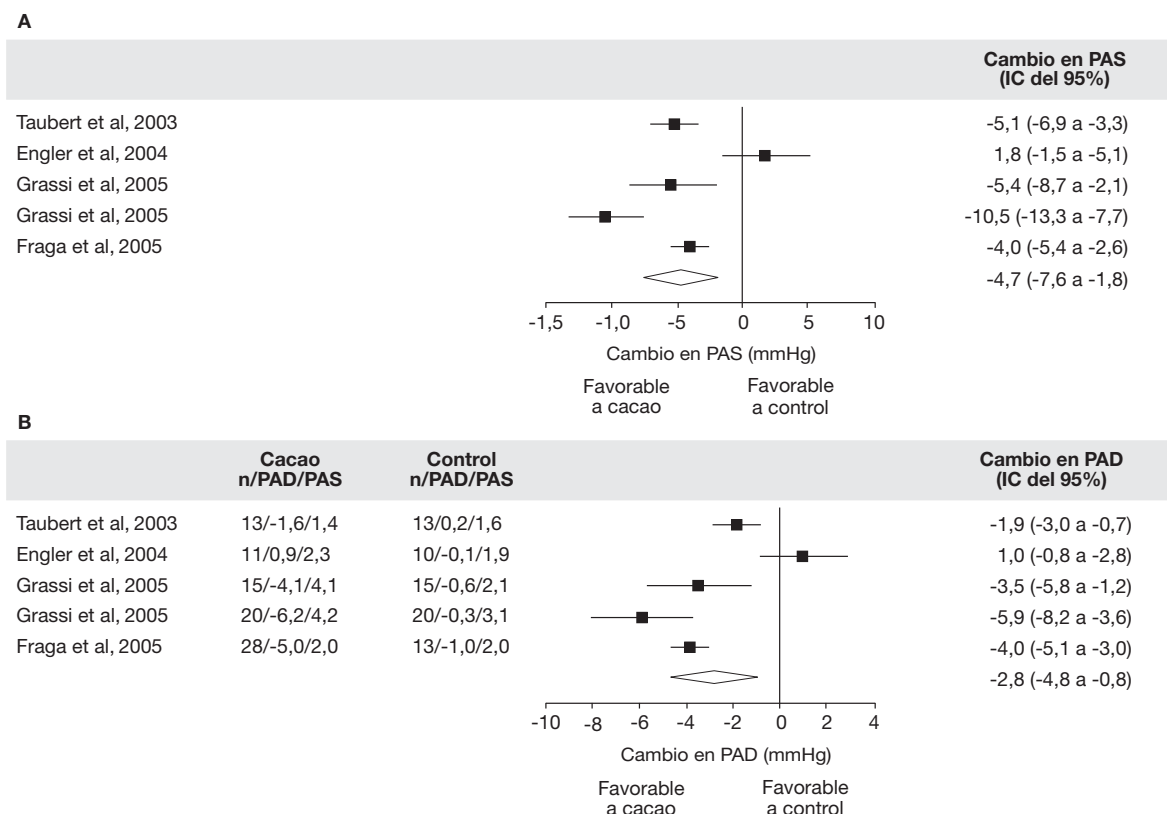


Figura 5. Resultados del metaanálisis de estudios dietéticos aleatorizados que relaciona el consumo de alimentos ricos en cacao con la reducción de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD)⁴¹.

era en ambos grupos abundante y presentaban valores de sodio similares en orina²⁶. En este mismo sentido, los análisis de orina de los moradores kuna de las zonas insular y continental revelaron que la orina de los habitantes de la isla tenía un nivel de óxido nítrico urinario 2 veces mayor que el de sus homólogos continentales²⁵. Un grado más elevado de óxido nítrico implica una vasodilatación mayor y un efecto beneficioso cardiovascular.

Numerosos estudios de intervención dietética también son indicativos de que la ingesta de alimentos ricos en flavonoides puede ejercer un efecto cardioprotector²⁷ a través de los mecanismos que se describen en la tabla 3²⁸.

Muchos de los beneficios de los flavonoides se han relacionado, clásicamente, con su capacidad antioxidante²⁹ y en la modulación del estrés oxidativo; sin embargo, se han propuesto otros mecanismos de acción (tabla 3)^{30,31}. En un metaanálisis de reciente publicación, en el que se incluyen 133 estudios y se revisa el papel de los flavonoides y de

Tabla 3. Mecanismos de los flavonoides del cacao involucrados en su efecto cardioprotector

Efecto de inhibición de la oxidación de las partículas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
Efecto antihipertensivo y de disminución de la presión arterial en prehipertensos
Efecto vasorregulador y de mejora de la disfunción endotelial
Efecto inhibidor de la función plaquetaria (antiagregante)
Efecto antiinflamatorio y regulador de la respuesta inmunitaria

sus fuentes dietéticas en la enfermedad cardiovascular y en los factores de riesgo, se encuentra que la ingesta de chocolate rico en flavonoides reduce la presión arterial sistólica y la diastólica. Además, aumenta el flujo vascular, ya sea tanto tras un consumo regular, como puntual de cacao³¹ y un mecanismo propuesto es a través de la inhibición de la

enzima de conversión de la angiotensina³⁰. Los posibles mecanismos de acción de los flavonoides del cacao están interrelacionados entre ellos y explican los efectos cardioprotectores²⁰.

Los flavonoides (catequinas y procianidinas) derivados del cacao han manifestado capacidad para inhibir la oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la aterogenia. La exposición de células endoteliales humanas a epicatequina eleva los valores celulares de óxido nítrico y guanósil monofosfato cíclico y protege contra el estrés oxidativo³². En un estudio en 160 individuos de 4 semanas de duración, tras la ingesta de cacao (13, 19,5, y 26 g/día) frente al placebo, se encuentra una disminución de la concentración plasmática del colesterol LDL, de las partículas LDL oxidadas y de apolipoproteína (Apo) B y un aumento de los valores plasmáticos del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL)³³. En la misma línea, otro estudio de 12 semanas de duración valora una oxidación menor de las partículas LDL y un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas del colesterol HDL, en el grupo de ingesta de cacao, con una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de colesterol HDL y la de las partículas LDL oxidadas³⁴.

En los efectos antioxidantes de los polifenoles, parece estar implicada la inhibición de la mieloperoxidasa, una enzima proaterogénica que actúa como mediador en el proceso de modificación oxidativa de las partículas LDL.

Los estudios de intervención dietética a corto plazo son indicativos que una ingesta rica en cacao puede reducir la presión arterial, debido a la acción de sus polifenoles. En un estudio se asignó de forma aleatorizada a los participantes para recibir durante 18 semanas 6,3 g (30 kcal) al día de chocolate negro que contenía 30 mg de polifenoles o chocolate blanco libre de polifenoles. El objetivo primario era evaluar el cambio en la presión arterial después de 18 semanas. La ingesta de chocolate negro redujo la presión arterial sistólica 2,9 mmHg ($p < 0,001$) y la diastólica 1,9 mmHg ($p < 0,001$). También mejoró la formación de óxido nítrico, sin que se apreciaran cambios en el peso corporal. En cambio, el chocolate blanco no causó ningún cambio³⁵. En otro estudio³⁶, el consumo de chocolate negro disminuyó la presión arterial y la resistencia a la insulina en individuos sanos, lo cual muestra los mismos efectos en pacientes con hipertensión esencial. Otros hallazgos recientes apuntan en la misma dirección³⁷, e incluso en pacientes con hipercolesterolemia el consumo regular durante 8 semanas de chocolate negro enriquecido con esteroides vegetales

redujo tanto la presión arterial sistólica (-5,8 mmHg; $p < 0,05$), como la colesterolemia ($p < 0,05$)³⁸.

Nuestro grupo está estudiando los efectos de una crema de cacao y de otra crema de cacao con avellanas en los marcadores de riesgo cardiovascular³⁹. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado, paralelo, han participado 56 adultos, con riesgo cardiovascular bajo, 23 varones y 33 mujeres, de 20-56 años, que, de acuerdo con la clasificación del VII informe del Joint National Comité (JNC) de los Estados Unidos de Norteamérica, presentaban prehipertensión o hipertensión de estadio 1. Los participantes siguieron una dieta isocalórica baja en grasa saturada (menos del 10% de la energía total), que incluía 6 unidades diarias (13 g por unidad, que aportaban un total de 465 kcal/día) de cada uno de los 2 productos de cacao o de cacao con avellanas (que añadía a la dieta 30 g/día de avellanas). Las 2 cremas tenían un aporte calórico similar (a pesar de que a una de ellas se le añadían avellanas), un mismo contenido en cacao de cada crema (1 g/unidad), mientras que el producto sin avellanas tenía un aporte más elevado de ácidos grasos poliinsaturados del tipo omega 6 (3 frente a 1,3 g/unidad). Las cremas se consumieron durante 4 semanas. Los resultados han mostrado que, comparado con la situación basal, la dieta baja en grasa saturada suplementada con el producto de cacao con avellana, reducía el perímetro de la cintura -1,8 cm (media; intervalo de confianza [IC] del 95%, -3,2 a 0,3; $p = 0,02$) y la presión arterial diastólica en los participantes con hipertensión en estadio 1 (-5,8 mmHg; IC del 95%, -11,0 a -0,6; $p = 0,03$). En el grupo que consumieron el producto de cacao, disminuyó tanto la presión arterial sistólica (-8,7 mmHg; IC del 95%, -12,8 a -4,6), como la diastólica en los participantes prehipertensos (-7,3 mmHg; IC del 95%, -11,2 a -3,4; $p < 0,01$), respectivamente. Además, en este grupo que tomó el producto de cacao, disminuyó la concentración plasmática de LDL oxidada (-0,04 mU/l; $p < 0,05$). Durante todo el estudio, el peso se mantuvo estable³⁹.

En otros estudios se ha mostrado que el consumo de cacao tiene una relación inversa con la presión arterial, y muy importante con la mortalidad cardiovascular total en el seguimiento de una cohorte de 470 varones sanos⁴⁰.

Asimismo, en un metaanálisis de estudios dietéticos aleatorizados se encuentra que el consumo de alimentos ricos en cacao puede reducir la presión arterial, mientras que la ingesta de té, un alimento rico en otros polifenoles, parece no tener efecto⁴¹

(fig. 5). Un aspecto que se debe controlar con el consumo de chocolate es mantener un aporte adecuado de energía. La ingesta de chocolate negro en el contexto de una dieta sana puede aportar beneficios en pacientes hipertensos.

El aporte de chocolate negro a la dieta mejora la función endotelial en adultos sanos⁴², beneficio corroborado recientemente en un estudio realizado durante 2 semanas en el que, frente a la ingesta de chocolate blanco, se demuestra su capacidad para mejorar la circulación coronaria evaluada por ecocardiografía transtorácica no invasiva⁴³. También durante 6 semanas se ha estudiado la relación entre la ingesta de una bebida de cacao rica en flavanoles y la disfunción endotelial en mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia, y se ha encontrado que el flujo sanguíneo de la arteria braquial aumentó de forma significativa un 76% ($p < 0,05$) en el grupo que había consumido la bebida rica en flavanoles, frente al aumento no significativo que se conseguía con la bebida de cacao de contenido bajo en flavanoles. El mecanismo implicado en esta mejora de la reactividad vascular podría ser la correlación estrecha entre el consumo de la bebida de cacao rica en flavanoles y los menores valores plasmáticos de moléculas de adhesión vascular (VCAM) 1, que aumentan en la disfunción vascular como respuesta inflamatoria en la superficie del endotelio⁴⁴.

La disfunción endotelial se caracteriza por una bioactividad menor del óxido nítrico y un deterioro de la vasodilatación, y se manifiestan mejoras en la disfunción endotelial tanto después de una ingesta simple, como con el consumo diario de una bebida de cacao rica en flavanoles⁴⁵. Ésta produce elevaciones en las concentraciones plasmáticas de óxido nítrico, y se pueden identificar a la epicatequina y su metabolito, el epicatechin-7-O-glucuronido, como predictores independientes de los efectos de mejora en la microcirculación. La administración oral de epicatequina químicamente pura emuló los efectos vasculares conseguidos con la ingesta de cacao. El concepto de que una ingesta crónica de dietas ricas en flavanoles está asociada con un aumento de la síntesis de óxido nítrico también se apoya en datos indicativos de una relación directa entre el consumo crónico de cacao y el aumento de la excreción urinaria de los metabolitos derivados del óxido nítrico⁴⁶.

En pacientes obesos⁴⁷ y diabéticos⁴⁸, también se ha puesto de manifiesto la eficacia de una intervención dietética basada en la ingesta diaria de cacao para mejorar la función vascular, e incluso se plantea como una medida dietética prometedora para

reducir el riesgo cardiovascular entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁴⁹. Por otra parte, en animales de experimentación (ratones obesos diabéticos), el suplemento dietético de una bebida de cacao rica en procianidinas fue capaz de reducir la presión arterial y la glucemia⁵⁰.

El suplemento de la dieta con flavonoides del cacao inhibe la agregación plaquetaria⁵¹. En un estudio reciente doble-ciego, se ha evaluado el efecto en el flujo vascular coronario de la ingesta de chocolate negro, comparado con otra de control sin cacao en 22 destinatarios de trasplante cardíaco. A las 2 h de su ingesta, el chocolate negro inducía vasodilatación coronaria, con el aumento significativo del diámetro de la arteria coronaria (de $2,36 \pm 0,51$ a $2,51 \pm 0,59$ mm; $p < 0,01$), a la vez que disminuía la agregación plaquetaria (de $4,9 \pm 1,1\%$ a $3,8 \pm 0,8\%$; $p = 0,04$) sin que hubiera cambios en el grupo de control. Estos efectos beneficiosos estaban correlacionados con una reducción significativa del estrés oxidativo del suero y con un incremento en la concentración de epicatequina sérica⁵². En otro estudio con adultos sanos ($n = 1.535$), en el que también se evaluaba la función plaquetaria, se concluye que el consumo de cantidades modestas de chocolate tiene efectos antiagregantes importantes⁵³.

La hipótesis de que la ingesta de flavonoides y otros polifenoles del cacao pueda tener efectos antiinflamatorios se ha evaluado en un reciente estudio en una población sana italiana, que halla en las personas que ingieren regularmente cantidades moderadas de chocolate negro (20 g cada 3 días) unas concentraciones séricas de proteína C reactiva ultrasensible, un 17% más bajas que en las personas que no eran consumidoras ($p < 0,0001$). Sin embargo, no se apreció una reducción mayor de la proteína C reactiva con un consumo superior a esa cantidad de chocolate negro. Así pues, la relación entre la ingesta de chocolate negro y las concentraciones séricas de proteína C reactiva se comporta como una curva en J, apareciendo el mayor efecto antiinflamatorio cuando se consumen cantidades pequeñas de chocolate negro, por lo que quizás el incremento del aporte calórico inherente al consumo de mayores cantidades pueda contrarrestar los beneficios de los polifenoles en la inflamación⁵⁴.

Otros efectos antiinflamatorios inherentes a la ingesta de chocolate rico en polifenoles se atribuyen a la disminución de las concentraciones plasmáticas de marcadores inflamatorios, que se consigue dada su capacidad de inhibir la 5-lipoxigenasa, enzima que interviene en la síntesis de leucotrienos⁵⁵.

La capacidad de los polifenoles del cacao para influir en la respuesta inmunitaria se ha evaluado

en diferentes estudios en experimentación animal. En ellos se ha encontrado que las procianidinas del cacao estimulan el sistema inmunológico⁵⁶ y que una dieta rica en cacao modula la función linfocitaria y la secreción de citocinas, interfiriendo la actividad proinflamatoria, con una reducción de la secreción del factor de necrosis tumoral alfa por parte de los macrófagos⁵⁷. También, en otro estudio realizado in vitro, indica que los polifenoles del cacao presentan efectos inmunorreguladores de una manera dependiente de la dosis, a través de la inhibición de la proliferación de los linfocitos T, de la disminución de la secreción de la interleucina 2 y de la reducción de la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B⁵⁸.

Además, se ha confirmado la hipótesis de que el consumo regular de chocolate y de otros productos derivados del cacao, en pequeñas cantidades (unos 2 g/día de cacao, durante más de 15 años), puede reducir el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares⁴⁰.

El chocolate negro se incluye como parte de la polidieta o *polymeal*, con el objeto de dotar a la dieta de un mejor perfil cardiosaludable⁵⁹. En su ingesta dentro del marco de una alimentación saludable, se debe tener en cuenta que el chocolate tiene una densidad energética alta, debido tanto a su contenido graso (35 g/100 g, aproximadamente), como a la presencia de azúcares (45 g/100 g, el equivalente a 3-4 sobres individuales de azúcar). De hecho, 100 g de chocolate aportan unas 500 kcal. Sin olvidar que el consumo de chocolate junto al de zumos comerciales, derivados lácteos y confitería, en una población infantil aparece como uno de las fuentes principales de sacarosa añadida a la dieta⁶⁰.

En adultos con sobrepeso, aunque si bien se produce una mejora de la función endotelial y una reducción de la presión arterial inmediatamente después de ingerir tanto chocolate negro como cacao líquido, estos efectos beneficiosos se ven atenuados con el consumo de presentaciones más ricas en azúcares⁶¹.

Por otro lado, la mayoría de productos derivados del cacao no tienen más del 50% de cacao puro, con lo que el efecto antioxidante de éste disminuye por la menor riqueza en flavonoides. Además, la absorción de la epicatequina se ve dificultada en los chocolates con leche añadida, o en el chocolate negro tomado con leche¹⁷.

Todos los estudios comentados muestran que el chocolate contribuye a controlar el colesterol con una alimentación saludable, y el chocolate con más del 75% de cacao y sin grasas *trans* aparece como un alimento que se puede consumir con modera-

ción, hasta 2-3 veces a la semana⁶², cuando anteriormente se consideraba un alimento no recomendable⁶³.

Conclusiones

En definitiva, los efectos beneficiosos del cacao y de sus productos derivados en la salud cardiovascular, asociados a su consumo regular, en cantidades pequeñas, se deben en gran parte a su contenido en flavanoles y procianidinas. Los mecanismos de acción propuestos son su actividad inhibitoria de la oxidación de las partículas de colesterol LDL, vasorreguladora y de mejora de la disfunción endotelial, antiagregante, antihipertensiva, antiinflamatoria y moduladora de la respuesta inmunitaria.

De hecho, en el consumo de alimentos que contengan cacao, un aspecto clave es que el producto presente una concentración elevada de cacao (más del 75%) que aporte a la dieta una riqueza mayor en algunos tipos de polifenoles. Asimismo, el cacao tiene otros componentes prometedores.

La mayoría de productos derivados del cacao que se encuentran en el mercado presentan añadidos, azúcares simples y aceites vegetales (que pueden adicionar a su composición grasas saturadas y parcialmente hidrogenadas *trans*), con el resultado de que las bondades descritas del cacao pueden convertirse para el chocolate más en un problema que en un beneficio cardiosaludable. Por lo tanto, uno de los retos actuales es la elaboración de productos del cacao con una composición saludable.

Así, los derivados del cacao y el chocolate hay que consumirlos en el contexto de una dieta sana, con moderación y con la mayor concentración de cacao puro posible.

Bibliografía

1. Tomas-Barberan FA, Cienfuegos-Jovellanos E, Marín A, Muguerza B, Gil-Izquierdo A, Cerda B, et al. A new process to develop a cocoa powder with higher flavonoid monomer content and enhanced bioavailability in healthy humans. *J Agric Food Chem*. 2007;55:3926-35.
2. Thijssen MA, Mensink RP. Small differences in the effects of stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on the serum lipoprotein profile of humans. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:510-6.
3. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:5-19.
4. Geleijnse JM, Hollman PC. Flavonoids and cardiovascular health: which compounds, what mechanisms? *Am J Clin Nutr*. 2008;1:12-3.
5. Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:19-34.
6. Hertog MGL, Feskens ELM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease. The Zutphen Elderly Study. *Lancet*. 1993;342:1007-11.
7. Mehrinfar R, Frishman WH. Flavanol-rich cocoa: a cardioprotective nutraceutical. *Cardiol Rev*. 2008;6:109-15.

8. Natsume M, Osakabe N, Yamagishi M, Takizawa T, Nakamura T, Miyatake H, et al. Analyses of polyphenols in cacao liquor, cocoa, and chocolate by normal-phase and reversed-phase HPLC. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2000;64:2581-7.
9. Mehrinfar R, Frishman WH. Flavanol-rich cocoa: a cardioprotective nutraceutical. *Cardiol Rev*. 2008;16:109-15.
10. Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, Fraga CG, Schmitz HH. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1 Suppl):298S-303S.
11. Dreosti I. Antioxidant polyphenol in tea, cocoa, and wine. *Nutrition*. 2000;16:692-6.
12. Lee YA, Cho EJ, Yokozawa T. Effects of proanthocyanidin preparations on hyperlipidemia and other biomarkers in mouse model of type 2 diabetes. *J Agric Food Chem*. 2008;56:7781-9.
13. Spencer J, Chaudry F, Pannala A, Strai K, Debnam E, Rice-Evans C. Decomposition of cocoa procyanidins in the gastric milieu. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;272:236-41.
14. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods. Disponible en: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Flav/flav.pdf>
15. Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF, Beecher G, Holden J, Haytowitz D, et al. Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J Nutr*. 2004;134:613-7.
16. Steinberg FM, Bearden MM, Keen CL. Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health. *J Am Diet Assoc*. 2003;3:215-23.
17. Serafini M, Bugianesi R, Maiani G, Valtuena S, De Santis S, Crozier A. Plasma antioxidants from chocolate. *Nature*. 2003;424:1013.
18. Andres-Lacueva C, Monagas M, Khan N, Izquierdo-Pulido M, Urpi-Sarda M, Permanyer J, et al. Flavanol and flavonol contents of cocoa powder products: influence of the manufacturing process. *Agric Food Chem*. 2008;56:3111-7.
19. Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:41-9.
20. Jalil AM, Ismail A. Polyphenols in cocoa and cocoa products: is there a link between antioxidant properties and health? *Molecules*. 2008;13:2190-219.
21. Kelm MA, Johnson JC, Robbins RJ, Hammerstone JF, Schmitz HH. High-performance liquid chromatography separation and purification of cacao (*Theobroma cacao* L.) procyanidins according to degree of polymerization using a diol stationary phase. *J Agric Food Chem*. 2006;54:1571-6.
22. Spencer JP, Abd El Mohsen MM, Minihaue AM, Mathers JC. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *Br J Nutr*. 2008;99:12-22.
23. Bang HO, Dyerberg J, Sinclair HM. The composition of the Eskimo food in North Eastern Greenland. *Am J Clin Nutr*. 1980;32:657-61.
24. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PH, et al. Modified Mediterranean diet an survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:991-7.
25. Bayard V, Chamorro F, Motta J, Hollenberg NK. Does flavanol intake influence mortality from nitric oxide-dependent processes? Ischemic heart disease, stroke, diabetes mellitus, and cancer in Panama. *Int J Med Sci*. 2007;4:53-8.
26. McCullough ML, Chevaux K, Jackson L, Preston M, Martinez G, Schmitz HH, et al. Hypertension, the Kuna, and the epidemiology of flavanols. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(Suppl 2):S103-9.
27. Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, Fraga CG, Schmitz HH. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1 Suppl):298S-303S.
28. Engler MB, Engler MM. The emerging role of flavonoid-rich cocoa and chocolate in cardiovascular health and disease. *Nutr Rev*. 2006;64:109-18.
29. Duffy SJ, Vita JA. Effects of phenolics on vascular endothelial function. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:21-7.
30. Actis-Goretti L, Ottaviani JJ, Keen CL, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by flavan-3-ols and procyanidins. *FEBS Lett*. 2003;555:597-600.
31. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:38-50.
32. Schewe T, Steffen Y, Sies H. How do dietary flavanols improve vascular function? A position paper. *Arch Biochem Biophys*. 2008;476:102-6.
33. Baba S, Natsume M, Yasuda A, Nakamura Y, Tamura T, Osakabe N, et al. Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentrations are altered in normo- and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder. *J Nutr*. 2007;137:1436-41.
34. Baba S, Osakabe N, Kato Y, Natsume M, Yasuda A, Kido T. Continuous intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effects on plasma HDL-cholesterol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:709-17.
35. Taubert D, Roesen R, Lehmann C, Jung N, Schömig E. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:49-60.
36. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:611-4.
37. Erdman JW Jr, Carson L, Kwik-Uribe C, Evans EM, Allen RR. Effects of cocoa flavanols on risk factors for cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(Suppl 1):284-7.
38. Allen RR, Carson L, Kwik-Uribe C, Evans EM, Erdman JW Jr. Daily consumption of a dark chocolate containing flavanols and added sterol esters affects cardiovascular risk factors in a normotensive population with elevated cholesterol. *J Nutr*. 2008;138:725-31.
39. Solà R, Valls RM, Godàs G, Perez G, Ribalta J, Girona J, et al. Effects of dietary supplements of cocoa plus hazelnut cream on cardiovascular risk factors. A Randomized Trial.
40. Buijsse B, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:411-7.
41. Taubert D, Roesen R, Schömig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167:626-34.
42. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Alexopoulos N, Economou E, Andreadou I, Stefanadis C. Effect of Dark Chocolate on Arterial Function in Healthy Individuals. *Am J Hypertens*. 2005;18:785-91.
43. Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Murayama T, Nakamura K, Wakatsuki Y, et al. Acute effect of oral flavonoid-rich dark chocolate intake on coronary circulation, as compared with non-flavonoid white chocolate, by transthoracic Doppler echocardiography in healthy adults. *Int J Cardiol*. 2009;131:424-9.
44. Wang-Polagruto JF, Villablanca AC, Polagruto JA, Lee L, Holt RR, Schrader HR, et al. Chronic consumption of flavanol-rich cocoa improves endothelial function and decreases vascular cell adhesion molecule in hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(Suppl 2):S177-86.
45. Heiss C, Finis D, Kleinbongard P, Hoffmann A, Rassaf T, Kelm M, et al. Sustained increase in flow-mediated dilation after daily intake of high-flavanol cocoa drink over 1 week. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;49:74-80.
46. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, et al. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:1024-9.
47. Davison K, Coates AM, Buckley JD, Howe PR. Effect of cocoa flavanols and exercise on cardiometabolic risk factors in overweight and obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:1289-96.
48. Balzer J, Rassaf T, Heiss C, Kleinbongard P, Lauer T, Merx M, et al. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients: a double-masked, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2141-9.
49. Campia U, Panza JA. Flavanol-rich cocoa: a promising new dietary intervention to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2150-2.
50. Tomaru M, Takano H, Osakabe N, Yasuda A, Inoue K, Yanagisawa R, et al. Dietary supplementation with cacao liquor proanthocyanidins prevents elevation of blood glucose levels in diabetic obese mice. *Nutrition*. 2007;23:351-5.
51. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, Francis MA, Moriarty H, Pike MJ, et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from

- cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1466-73.
52. Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, Hermann M, Cooper KA, et al. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation*. 2007;116:2376-82.
 53. Bordeaux B, Yanek LR, Moy TF, White LW, Becker LC, Faraday N, et al. Casual chocolate consumption and inhibition of platelet function. *Prev Cardiol*. 2007;10:175-80.
 54. Di Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Centritto F, Zito F, De Curtis A, Costanzo S, et al. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy italian population. *J Nutr*. 2008;38:1939-45.
 55. Sies H, Schewe T, Heiss C, Kelm M. Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(1 Suppl):304S-312S.
 56. Kenny TP, Keen CL, Schmitz HH, Gershwin ME. Immune effects of cocoa procyanidin oligomers on peripheral blood mononuclear cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232:293-300.
 57. Ramiro-Puig E, Pérez-Cano FJ, Ramírez-Santana C, Castellote C, Izquierdo-Pulido M, Permanyer J, et al. Spleen lymphocyte function modulated by a cocoa-enriched diet. *Clin Exp Immunol*. 2007;149:535-42.
 58. Sanbongi C, Suzuki N, Sakane T. Polyphenols in chocolate, which have antioxidant activity, modulate immune functions in humans in vitro. *Cell Immunol*. 1997;177:129-36.
 59. Franco OH, Bonneux L, De Laet C, Peeters A, Steyerberg EW, Mackenbach JP. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ*. 2004;329:1447-50.
 60. Erkkola M, Kronberg-Kippilä C, Kyttälä P, Lehtisalo J, Reinivuo H, Tapanainen H, et al. Sucrose in the diet of 3-year-old Finnish children: sources, determinants and impact on food and nutrient intake. *Br J Nutr*. 2008;28:1-9.
 61. Faridi Z, Njike VY, Dutta S, Ali A, Katz DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:58-63.
 62. Pérez-Jiménez F, Ros E, Solá R, Godas G, Perez-Heras A, Serra M, et al. Consejos para ayudar a controlar el colesterol con una alimentación saludable. *Clin Invest Arterioscler*. 2006;3:104-10.
 63. Mata P, De Oya M, Pérez-Jiménez F, Ros E. Dieta y enfermedades cardiovasculares. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscler*. 1994;6:43-61.