

Chocolate, café, té y otros estimulantes: bebidas energéticas avant la lettre (I)¹

Eduardo López Briz* y Ricardo Giner García**

*Servicio de Farmacia. HUP La Fe (Valencia). CASP España

**CC Adicciones (Valencia)

Recibido: 23/09/2013 · Aceptado: 15/11/2013

Resumen

Las bebidas estimulantes naturales con metilxantinas (chocolate, café y té entre otras) vienen usándose desde la más remota antigüedad por sus propiedades para eliminar la fatiga, aumentar la alerta y combatir el sueño. En el presente artículo se revisan las principales características botánicas, historia, composición, procesamiento, formas de uso y efectos sobre la salud de estas bebidas, así como los principales aspectos farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos del principio activo responsable de sus efectos estimulantes, la cafeína. Dado que los polifenoles juegan también un papel importante en los efectos sobre la salud de estas bebidas, se hace también hincapié en su relevancia en la prevención de enfermedades crónicas.

Palabras Clave

Café, té, cacao, chocolate, mate, guaraná, metilxantinas, historia, composición, efectos sobre la salud.

Abstract

Natural stimulant beverages containing methylxanthines (chocolate, coffee and tea, among others) have been used since earliest times because of their properties for avoiding fatigue, enhancing alertness and fighting sleepiness. In this paper we review the main botanical characteristics, the history, composition, processing, use and health effects of these natural beverages as well as the main pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological aspects of caffeine, the active ingredient responsible for their stimulant effects. Polyphenols play an important role in the health effects of these beverages, attention is also paid to their relevance in chronic disease prevention.

— Correspondencia a: _____
Eduardo López Briz
Email: lopez_edubri@gva.es

¹ Este trabajo se ha estructurado en 2 artículos: la primera parte se publica en el número actual y la segunda parte se publicará en el siguiente número.



Key Words

Coffee, cocoa, chocolate, tea, mate, guarana, methylxantines, history, composition, health effects.

INTRODUCCIÓN

La búsqueda y utilización de sustancias psicoactivas provenientes de la naturaleza acompaña a la historia de la Humanidad desde la más remota antigüedad. Ya sea con fines religiosos (ciertos alucinógenos, alcohol), terapéuticos (opio) o puramente sociales (té, café), la modificación voluntaria de las funciones cerebrales más nobles por parte de los humanos hunde sus raíces en la noche de los tiempos. Se tiene constancia de la utilización de plantas activas sobre el sistema nervioso central (tabaco, opio, efedra, cánnabis, solanáceas) prácticamente en todos los continentes y desde hace varios milenios (Guerra Doce, 2006; Merlin, 2003).

La evolución de estas sustancias psicoactivas a lo largo de los siglos ha sido tan variada como pintoresca. Gran parte de ellas se han incorporado al mundo de la farmacoterapia, en ocasiones sin perder su carácter recreativo o de abuso aunque bajo la consideración de ilegales; algunas otras han quedado reducidas a un uso religioso marginal, y por fin un muy pequeño número han sido integradas entre los hábitos alimenticios, culturales o recreativos de las sociedades modernas. En este último grupo situaríamos, además del tabaco (objeto de otro artículo en este monográfico), a las que podemos considerar los antecesores directos de las bebidas energéticas, es decir, a las bebidas estimulantes clásicas: café, té y chocolate.

Estas bebidas comparten una serie de características que se irán viendo más adelante, pero entre ellas nos interesa destacar precisamente su capacidad estimulante. Bajo este nombre se incluyen, desde el punto de vista farmacológico, un variado grupo de sustancias que comparten acciones dosis-dependientes que se inician con un aumento de la sensación de alerta para continuar con nerviosismo, ansiedad y, en grado extremo, convulsiones (Taylor, 1997). Uno de los grupos que forman parte de esta categoría terapéutica son las llamadas xantinas, principios activos contenidos en las bebidas estimulantes que hemos mencionado y que serán justamente el objeto de las siguientes páginas.

XANTINAS (CAFEÍNA, TEOFILINA, TEOBROMINA): ESTRUCTURA, MECANISMO DE ACCIÓN, EFECTOS Y TOXICIDAD

Con el nombre de xantinas, metilxantinas o bases xánticas se conocen un grupo de principios activos alcaloídicos de origen natural derivados de la purina y en el que se incluyen sustancias como la cafeína (1,3,7-trimetilxantina), la teobromina (3,7-dimetilxantina) y la teofilina (1,3-dimetilxantina) (Figura 1). Se trata de sustancias que se distribuyen en la naturaleza de manera peculiar, ya que aparecen únicamente en 6 géneros de plantas que pertenecen a 5 familias completamente diferentes y no relacionadas entre sí (Tabla 1). En general, la cafeína suele ser el componente más importante en estas plantas, aunque la



teobromina puede predominar en alguna de ellas (Lean et al., 2012).

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las xantinas sobre el SNC ha sido muy investigado y al menos dos posibles mecanismos han sido postulados. El primero implica el antagonismo competitivo de los receptores A1 y A2a de la adenosina, que trae como consecuencia la inhibición de la fosfodiesterasa con aumento de las concentraciones de AMP y GMP cíclicos, activación de los canales de potasio e inhibición de los canales de calcio de tipo N. Esta compleja serie de acciones provoca la liberación de algunos neurotransmisores (GABA, glutamato, acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina) en áreas cerebrales diversas (hipocampo, córtex, núcleo caudado). El segundo de los mecanismos sugeridos está relacionado con los canales de cloro, donde las xantinas com-

petirían por el receptor de las benzodiazepinas actuando como los analépticos clásicos (Daly & Fredholm, 2004; Taylor, 1997).

Efectos sobre el SNC

Aunque la potencia relativa de las metilxantinas puede variar (Figura 1), todas poseen una manifiesta y bien conocida acción estimulante del SNC que justifica su utilización social (Daly & Fredholm, 2004) y que se traduce en disminución de la fatiga, restauración de la sensación de alerta, mejora del rendimiento durante la privación de sueño, aumento de la concentración, de la velocidad y claridad de pensamiento y mayor coordinación corporal (Smit, 2011). Recientemente se ha cuestionado la capacidad estimulante de la teobromina en un estudio doble ciego (Judelson et al., 2013) por lo que su capacidad estimulante habría que atribuírsela a la cafeína presente en los preparados de cacao, pero

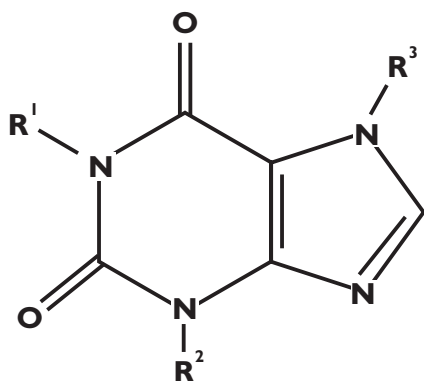
Tabla I. Origen y composición de las principales bebidas estimulantes con xantinas

Nombre	Origen (Familia)	Contenido en xantinas*	Parte utilizada	Observaciones
Café	<i>Coffea arabica</i> <i>C. robusta</i> (Rubiáceas)	Cafeína 1,2-2,4% (Teobromina y teofilina trazas)	Semillas	
Té	<i>Camellia sinensis</i> (Teáceas)	Cafeína 3-4%	Hojas	
Cacao/chocolate	<i>Theobroma cacao</i> (Esterculiáceas)	Teobromina 2,2-2,8% Cafeína 0,6-0,8%	Semillas	
Mate	<i>Ilex paraguariensis</i> (Aquifoliáceas)	Cafeína 1-1,5% Teobromina 0,1%	Hojas	
Yáupon, cassina	<i>Ilex cassine</i> <i>Ilex vomitoria</i> (Aquifoliáceas)	¿?	Hojas, bayas	No cultivadas
Nuez de cola	<i>Cola acuminata</i> (Esterculiáceas)	Cafeína 1-2,5% (Teobromina y teofilina trazas)	Semillas	
Guaraná	<i>Paullinia cupana</i> (Sapindiáceas)	Cafeína 2-4,5% (Teobromina y teofilina trazas)	Semillas	
Yoco	<i>Paullinia yoco</i> (Sapindiáceas)	Cafeína 2,7% (Teobromina y teofilina trazas)	Corteza	

*En peso seco de la parte utilizada.



Figura I. Estructura química de las principales xantinas



R ¹	R ²	R ³	Nombre	Potencia estimulante sobre el SNC
-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Cafeína	++
-CH ₃	-CH ₃	-H	Teofilina	+++
-H	-CH ₃	-CH ₃	Teobromina	+
-CH ₃	-H	-CH ₃	Paraxantina*	++

* La paraxantina es un metabolito de la cafeína; no se encuentra como tal en fuentes vegetales.

estos hallazgos deben ser confirmados. La dosis de metilxantinas necesaria para producir los efectos estimulantes es muy variable y depende, entre otros factores, del peso corporal y del grado de tolerancia desarrollado.

Uno de los mitos frecuentemente asociados al uso de las bebidas con xantinas es la creencia de que pueden ocasionar trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños. Sin embargo, las evidencias disponibles tanto en animal de experimentación (Prediger et al., 2005) como en humanos (O'Connor, 2001) apuntan precisamente en dirección contraria. En efecto, tanto la evidencia empírica como la publicada parecen señalar a la cafeína como un agente capaz de emular los efectos de los estimulantes más potentes, como metilfenidato, en TDAH, aunque su dosis y manejo requieren de más investigación (O'Connor, 2001).

Efectos sobre otros órganos

Las xantinas tienen un efecto característico sobre el músculo cardíaco, provocando un aumento tanto de la frecuencia como de la fuerza contráctil del corazón (cronotropismo e inotropismo positivos) y careciendo de acción sobre la conducción y, por tanto, sobre la generación de trastornos del ritmo (Frost & Vestergaard, 2005; Riksen et al., 2011). Sobre los vasos, las xantinas producen en general un aumento del tono con vasoconstricción tanto central como periférica, lo que se traduce en un incremento (al menos temporal) de la tensión arterial (Riksen et al., 2011). Los efectos a largo plazo sobre ésta están algo menos claros; existen pruebas epidemiológicas tanto de aumento (Riksen et al., 2011) como de ausencia de efecto sobre la tensión arterial (Uiterwaal et al., 2007) de las bebidas con cafeína, pero lo que sí parece claro es el efecto reductor de la ingesta de cacao (Taubert et al., 2007).



Otras acciones de las xantinas sobre la economía corporal incluyen una notable acción broncodilatadora, especialmente útil con la teofilina, aumento de la diuresis (frente al que se desarrolla rápida tolerancia), incremento de la secreción gástrica, disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y estimulación de las contracciones de la vesícula biliar (Pardo Lozano et al., 2007).

Efecto sobre el rendimiento deportivo

La cafeína tiene un efecto ergogénico positivo, retrasando la aparición de fatiga en los ejercicios de resistencia, mejorando el rendimiento en los de alta intensidad y corta duración y con efecto controvertido en los supramáximos (Palacios Gil-Antuñano et al., 2008). Parece que la optimización del efecto de la cafeína requiere que su ingesta se produzca preferentemente en forma de suplementos o de bebidas refrescantes y no en forma de café, 1 h antes del ejercicio, repitiendo la ingesta a las 6 h si éste va a durar más de este tiempo, y a dosis de 1-9 mg/kg en función del grado de tolerancia del usuario (Palacios Gil-Antuñano et al., 2008).

Farmacocinética

En general, las metilxantinas tienen una farmacocinética muy similar. Tras una rápida absorción intestinal, aunque un 20% de cafeína puede absorberse en el estómago, se distribuyen fácilmente por toda el agua corporal, atravesando la barrera hematoencefálica y la placenta en su caso y pasando a la leche de las madres lactantes. La semivida de eliminación suele ser corta (alrededor de 5 h

para la cafeína, 6 h para la teofilina y 7 h para la teobromina). El metabolismo depende del sistema del citocromo P450, fundamentalmente de las isoformas CYP1A2, CYP2E1 y CYP3A4, dando lugar a paraxantina, a formas progresivamente desmetiladas y a derivados del ácido úrico que se eliminan por vía renal (Arnaud, 2011).

Dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia

Las sustancias psicoactivas están frecuentemente relacionadas con fenómenos de dependencia, por lo que no es de extrañar que la cafeína, la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo, se haya visto también implicada en estas cuestiones². Desde un punto de vista puramente neurofarmacológico, la cafeína aumenta la liberación de dopamina en el núcleo caudado pero no en el núcleo accumbens, lo que la aleja de las drogas de abuso clásicas en su acción sobre los centros de recompensa (Nehlig, 2011). Sin embargo, desde el punto de vista clínico, las cosas no están tan claras. De acuerdo con la CIE-10 (Tabla 2), son necesarios tres o más de los seis criterios establecidos para definir la dependencia a sustancias. Es difícil pensar en la cafeína cuando se consideran algunos puntos (por ejemplo el 5) pero otros (1,2,6) requerirían un análisis más personalizado. El síndrome de abstinencia y la tolerancia (puntos 3 y 4) permiten un estudio más objetivo.

2 No se conocen casos de dependencia con teofilina o con teobromina, por lo que nos referiremos únicamente en este apartado a la dependencia a la cafeína. La denominada "adicción al chocolate" será estudiada en el apartado dedicado al cacao.



En humanos, el síndrome de abstinencia a la cafeína es bien conocido. De 12 a 24 h tras el cese abrupto de la ingesta aparecen cefaleas, debilidad, cansancio, somnolencia, falta de concentración, dificultad para trabajar, depresión, ansiedad, irritabilidad, tensión muscular y ocasionalmente temblores, náuseas o vómitos así como sensación de privación. El máximo de la sintomatología se alcanza a las 20-48 h tras la abstinencia y pueden durar 1 semana. Los síntomas no parecen estar relacionados con la cantidad de cafeína ingerida diariamente y no ocurren cuando la disminución de la ingesta es gradual. Se ha descrito también síndrome de abstinencia a cafeína en niños recién nacidos cuyas madres eran grandes consumidoras durante el embarazo. El conjunto de síntomas descritos desaparece rápidamente tras

la ingesta de cafeína (Morelli & Simola, 2011; Nehlig, 2004).

La tolerancia es el fenómeno farmacológico por el cual la dosis de una sustancia debe ser aumentada continuamente para alcanzar y mantener el mismo efecto. Este fenómeno ha sido descrito en humanos para algunos de los efectos de la cafeína, como la hipertensión, el aumento de la diuresis o la taquicardia, pero no para otros, especialmente los relacionados con la acción sobre el SNC, por lo que se habla de una tolerancia parcial e incompleta (Morelli & Simola, 2011; Nehlig, 2004).

Toxicidad

Existe poca información acerca de la toxicidad de la teobromina y de la teofilina cuando

Tabla II. Criterios diagnósticos de la dependencia del consumo de sustancias en la CIE-10 (WHO, 1992)

Para **establecer el diagnóstico de dependencia** es necesario que durante el año anterior hayan estado presentes en algún momento tres o más de los siguientes criterios:

- 1) **Deseo intenso o compulsivo** de consumir la sustancia.
- 2) **Dificultades para controlar el consumo** de la sustancia, sea con respecto a su inicio, a su finalización o a su magnitud.
- 3) Estado fisiológico de abstinencia al detener o reducir el consumo de la sustancia, puesto de manifiesto por el **síndrome de abstinencia** característico de esa sustancia o por el consumo de la misma sustancia (u otra muy parecida), con la intención de evitar o aliviar los síntomas de abstinencia.
- 4) Presencia de **tolerancia**, que hace que sean necesarias mayores dosis de la sustancia psicoactiva para lograr los efectos producidos originalmente por dosis menores.
- 5) **Abandono progresivo de otras fuentes de placer y de diversión** a causa del consumo de la sustancia psicoactiva y aumento del tiempo necesario para obtener o tomar la sustancia, o para recuperarse de sus efectos.
- 6) **Persistencia en el consumo de la sustancia**, pese a la existencia de pruebas evidentes de sus consecuencias manifiestamente perjudiciales, como los daños hepáticos causados por el consumo excesivo de alcohol, los estados de ánimo depresivos consecutivos al gran consumo de una sustancia o el deterioro de la función cognitiva relacionado con el consumo de una sustancia. Debe investigarse si el consumidor es o podría llegar a ser consciente de la naturaleza y gravedad de los perjuicios.



son usadas fuera de un contexto terapéutico. Por contra, la toxicidad de la cafeína cuando se ingiere en forma de bebidas estimulantes (café, refrescos) es mejor conocida.

La sobredosis de cafeína ocurre tras la ingestión de grandes cantidades de la sustancia, generalmente en forma de bebidas que la contienen (Tabla 3). Por lo normal se da en personas que no la consumen habitualmente, pero también puede darse en consumidores habituales de altas dosis de cafeína. La sintomatología se corresponde con la extensión de sus efectos farmacológicos estimulantes del SNC: taquicardia, inquietud, nerviosismo, temblor, insomnio, irritabilidad y logorrea. En casos más graves y con dosis mayores, usualmente asociadas al consumo de cafeína pura, puede darse edema de pulmón, arritmias,

rabdomiolisis e infarto agudo de miocardio (Pardo Lozano et al., 2007).

La dosis necesaria para producir la intoxicación depende en gran medida de la tolerancia del usuario, pero la mayor parte de las ocasiones ocurre con dosis superiores a los 500 mg en una sola vez. La dosis letal se desconoce, pero se estima en torno a los 10 g en un adulto, aunque se han dado muertes con 6,5 g y supervivencias con 24 g (Nawrot et al., 2003). Traducido a unidades de consumo, serían necesarios 10 L de café expreso o más de 36 L de bebidas de cola para alcanzar la dosis letal de cafeína.

Efectos en embarazo y lactancia

Como se ha visto antes, las xantinas son capaces de atravesar bien las barreras del

Tabla III. Contenido en cafeína de algunas bebidas habituales con metilxantinas

Bebida	Cantidad total de cafeína (mg)	Volumen tipo (ml)	Concentración de cafeína (mg/100 ml)
Café expreso	100	100	100
Café americano	115-175	200	57,5-87,5
Café instantáneo	27-72	100	27-72
Café descafeinado	5-15	200	2,5-7,5
Té negro	50	180	28
Té verde	30	180	17
Chocolate a la taza*	1,8-88	180	1-49
Bebidas de cola	93-122	333	28-36,6
Bebidas energéticas	12-145	250-500	4,8-42
Mate	85	236	36

*El chocolate en tableta contiene cantidades de cafeína variables. Mientras que el chocolate blanco carece de ella, el chocolate negro viene a tener entre 17 y 118 mg por 100 g y el chocolate con leche entre 1 y 38 mg por 100 g.



organismo, lo que incluye la barrera placentaria. Por tanto, el consumo de bebidas que las contengan tendrá capacidad potencial de afectar al feto. La mayor parte de los datos disponibles se refieren a la cafeína, que, por otra parte, es la xantina más consumida, por lo que nos limitaremos a ella. El consumo de cafeína durante el embarazo no parece incrementar el riesgo de malformaciones, abortos o retraso de crecimiento fetal incluso cuando se consume en grandes cantidades (Brent et al., 2011). Sin embargo, las limitaciones metodológicas de los estudios en los que se basa esta conclusión hacen recomendable reducir la ingesta de cafeína durante el embarazo a no más de 200 mg /día (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010).

Por lo que se refiere al consumo de xantinas en la madre lactante, las consideraciones son similares a las que se han visto para el embarazo. Tanto cafeína, como teofilina o teobromina se encuentran presentes en la leche materna tras su consumo y pueden acumularse en el neonato debido a la inmadurez de sus sistemas metabólicos (Adén, 2011). La concentración de cafeína en la leche materna es aproximadamente un 80% de la concentración plasmática, y el pico se alcanza aproximadamente a los 0,75-2 h de la ingesta (Stavchansky et al., 1988), pero los efectos objetivos sobre el lactante pueden ser muy variables.

CACAOY CHOCOLATE

“La bebida divina, que aumenta la resistencia y combate la fatiga. Una taza de esta preciosa bebida permite al hombre caminar durante un día entero sin comer”. (Hernán Cortés, 1485-1547)

El cacao es el fruto de la *Theobroma cacao*, un árbol de la familia de las Esterculiáceas y a partir del cual se elabora el chocolate. Originario de la América central y meridional, en la actualidad se cultiva comercialmente entre los 20° de latitud norte y los 20° de latitud sur; zonas en la que la temperatura media es superior a los 27°C y la humedad procedente de las lluvias muy alta. El árbol del cacao mide de 12 a 15 m de altura, posee hojas perennes de hasta 30 cm y las flores, y posteriormente los frutos, se desarrollan tanto en las ramas como en el tronco; usualmente inician la floración al segundo o tercer año pero se necesitan 6-7 años para que la producción de cacao sea óptima. Se conocen tres variedades, el llamado *criollo*, el *forastero* y el *trinitario*, este último híbrido de los dos anteriores, aunque el 90% de la producción mundial corresponde a la segunda variedad (Beckett, 2000).

El cultivo del cacao se centra en África Occidental, sudeste de Asia y Sudamérica. Casi el 40% de la producción mundial se da en Costa de Marfil, país al que siguen Ghana con el 14% e Indonesia con una cantidad similar. El sabor del cacao depende no sólo de la variedad sino también del clima y del suelo, por lo que países como Ecuador o Papúa Nueva Guinea producen cacao de la variedad *criollo* muy apreciada por sus características. Con la manteca de cacao ocurre algo similar: cuanto más cerca del ecuador se cultiva la planta más blanda es la grasa, lo que permite escoger el origen en función del destino que se vaya a dar al chocolate (helados, bombones, etc.) (Beckett, 2000).



Historia

Las primeras plantaciones de cacao conocidas se datan hacia el año 600 de nuestra Era en el sur de la península del Yucatán (México), aunque se tienen noticias del uso de bebidas similares al chocolate por parte de los mayas en el 600 antes de Cristo (Hurst et al., 2002). Tanto los mayas como los aztecas y los incas cultivaban la planta, y sus semillas alcanzaban tan alto valor que eran utilizadas como moneda y también para confeccionar una bebida conocida como *cacahuatl* o *xocolatl*, que se obtenía tostando y triturando las semillas e interponiéndolas a continuación en agua caliente a la que se añadía vainilla, especias o miel. Estos pueblos otorgaban al árbol del cacao un origen divino, que Linneo respetó cuando adjudicó a la planta el género *Theobroma*, que significa el "alimento de los dioses". Se dice que el emperador Moctezuma consumía 50 tazas de esta bebida al día. Aunque Cristóbal Colón llevó a España frutos del cacao, el verdadero introductor de la bebida fue Hernán Cortés, que la dio a conocer en nuestro país hacia 1520. Aquí se le añadió azúcar y permaneció desconocida para el resto del mundo casi 100 años. En 1606 se introdujo en Italia y algo más tarde en Francia a través de Ana de Austria, esposa de Luis XIII, aunque su elevado precio la hacía exclusiva de las clases más aristocráticas. Durante los siglos XVII y XVIII se propugnó el uso de cacao como remedio medicinal de un amplio abanico de enfermedades; de hecho, los primeros fabricantes de chocolate fueron en su origen farmacéuticos que disponían del aparatage necesario para manipular el cacao. En 1828, el holandés Van Houten desarrolló un procedimiento para eliminar parte de la grasa

del cacao mediante el prensado de las semillas, lo que conseguía un residuo con el 50% de la grasa inicial y que permitía ser dispersado mejor en agua o leche o ser triturado (Beckett, 2000; Bond, 2012; Grivetti, 2005; Lippi, 2013).

Composición

La semilla de cacao es una matriz compleja con una composición muy rica. Al menos 84 componentes volátiles confieren al cacao su característico olor. Aparte de grasa (35-50%), almidón (15%), proteínas (15%) y xantinas (teobromina 2,2-2,8%, cafeína 0,6-0,8%), las semillas son muy ricas en flavanoles, tanto en sus formas monoméricas (epicatequina, catequina) como poliméricas (procianidinas). Así como las xantinas se conservan durante el proceso de manufactura, los flavanoles se pierden en cantidad variable durante la fermentación y el prensado; la cantidad en estas sustancias puede variar, por tanto, hasta 10 veces en los cacaos o chocolates comerciales. El cacao contiene también otras sustancias fenólicas derivadas del ácido cafeico, antocianinas, flavonoles y resveratrol (Tomás-Barberán et al., 2012).

Recientes estudios han puesto de manifiesto la presencia en el chocolate de ciertas sustancias minoritarias pero de interesante actividad, como el resveratrol. Otra de ellas es la anandamida, un cannabinoide endógeno, a la que acompañan N-aciletanolaminas capaces también de emular su efecto. Algunos han creído ver en estas sustancias las responsables del *craving* inducido por chocolate y de la sensación de bienestar asociada a su consumo; sin embargo, serían necesarias inmensas cantidades de chocolate (¡hasta 11 kg!) para poder apreciar sus efectos (Morris & Taren, 2005).



Otras sustancias interesantes detectadas en el chocolate son la tiramina y la feniletilamina (0,4-6,6 mcg/g). Esta última es un neurotransmisor habitualmente presente en el cerebro y parece estar relacionada con los fenómenos de enamoramiento, por lo que se ha creído ver en ella la causa de un presunto poder afrodisíaco del chocolate así como de efectos similares a los de las anfetaminas (Morris & Taren, 2005).

Además de las xantinas, el chocolate contiene además otros alcaloides de acción peculiar recientemente aislados, como las tetrahydrobetacarbolinas (THBC) y las tetrahydroisoquinolinas (THIQ). Las THBC se encuentran también presentes en algunas bebidas alcohólicas y se han asociado con el alcoholismo, tal vez a través de su acción inhibitoria de la monoaminooxidasa. Las THIQ presentes en el chocolate incluyen a la salsolina y al salsolinol, agonistas dopaminérgicos que podrían ser responsables de activar los circuitos de recompensa. Si bien la cantidad de salsolinol en el chocolate es pequeña, los efectos cerebrales pueden ser significativos, especialmente en combinación con algunas de las otras sustancias presentes (Herraiz, 2000; Melzig et al., 2000).

Procesamiento y formas de consumo

Los frutos de cacao, que llegan a medir 35 cm y a pesar hasta 1 kg, son abiertos en la plantación y las semillas son separadas a mano de la pulpa en la que se encuentran. Estas semillas se dejan fermentar varios días para favorecer el proceso de desarrollo del sabor, tras lo cual son secadas al aire o en hornos. Tras el secado, los cotiledones de la semilla son tostados y posteriormente descascarillados y triturados para dar lugar a la masa de cacao, que posee

un 50-55% de grasa ("manteca"). Esta masa es prensada para eliminar parte de la grasa (aproximadamente el 50%) y el remanente se tritura de nuevo para obtener el cacao en polvo, al que se pueden añadir ya otros componentes: el chocolate negro contiene, además de la masa de cacao, manteca de cacao y azúcar; el chocolate con leche incorpora además sólidos de leche, sabores y, en ocasiones, otras grasas como aceite de coco; el chocolate blanco es similar al chocolate con leche pero carece de masa de cacao. Para refinar esta masa de cacao, el chocolatero suizo Lindt desarrolló en 1878 el proceso denominado concheado, que permite obtener una masa fluida que se utilizará como base para obtener los distintos productos del cacao mediante la adición de manteca y la manipulación de la temperatura para modificar las formas metaestables de ésta (Beckett, 2000).

No es objeto de este trabajo relacionar pormenorizadamente los distintos preparados de cacao o chocolate, que, por otra parte, son de sobra conocidos. Baste mencionar, para dar una idea del volumen de consumo, que entre 2007 y 2008 se usaron 3,7 millones de toneladas de semillas de cacao, un 10% más que en el año anterior, y que en algunos países europeos (Alemania, Bélgica, Suiza) se consumieron 10 kg de chocolate por persona y por año, el doble que en los EEUU (Donovan et al., 2012).

Efectos sobre la salud

Pocos alimentos han sufrido tan ondulante consideración a través de los tiempos como el cacao y sus derivados, principalmente el chocolate. Tras ser considerado regalo de los dioses en sus orígenes y poco menos que



panacea tras su incorporación a los hábitos y costumbres occidentales en el siglo XVI, pasó a ser demonizado por su contenido en grasas y azúcares en los siglos XIX y XX para ser reconsiderado nuevamente saludable en los últimos años (Donovan et al., 2012). La mayor parte de la literatura se centra en los beneficios del cacao sobre la esfera cognitiva y el sistema cardiovascular, y serán estos los aspectos que desarrollaremos brevemente a continuación.

Un reciente artículo (Messerli, 2012) relacionaba de manera lineal el consumo de chocolate *per cápita* en los distintos países y el número de premiados con el Nobel. Aunque esta correlación pueda parecer un tanto artificiosa y sujeta a un buen número de sesgos, como los propios autores reconocen, las evidencias que asocian la ingesta de cacao o sus productos con una mejora en la circulación cerebral y un efecto neuroprotector y ralentizador del deterioro neurocognitivo son numerosas (Donovan et al., 2012; Sorond et al., 2013) y debidas posiblemente a su contenido en flavanoles (Nehlig, 2012). Sin embargo, la amplia variabilidad en el contenido en estos polifenoles como consecuencia de los procesos de manufactura hace difícil actualmente determinar cómo pueden estos beneficios traducirse tangiblemente en la clínica (Anónimo, 2005).

En el área cardiovascular las cosas parecen algo más claras y una revisión sistemática basada en estudios observacionales ha demostrado que el consumo de chocolate parece disminuir de manera sustancial el riesgo de desórdenes cardiometabólicos, incluyendo ictus, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, diabetes y síndrome metabólico (Buitrago-López et al.,

2011). También en este caso parecen ser los flavanoles los agentes responsables del beneficio, tal vez a través de su acción de disminución de leucotrienos y aumento de prostaciclina a la que se añadirían su capacidad de aumento del NO (óxido nítrico) y su efecto antiagregante plaquetario (Donovan et al., 2012).

En la parte negativa del uso del chocolate se sitúan su elevado aporte calórico cuando se ingiere asociado a leche y azúcares (como en el chocolate con leche o el chocolate blanco) con el consiguiente efecto sobre el peso corporal, y su poder cariogénico por el mismo mecanismo. La relación tradicional del chocolate con el acné no parece tener un fundamento sólido, pero la asociación descrita entre el consumo de cacao y la incidencia de cáncer testicular merece ser aclarada (Donovan et al., 2012).

Por otra parte, el chocolate se sitúa clásicamente entre los alimentos asociados con la producción de migrañas, creencia firmemente asentada tanto entre pacientes como entre profesionales de la salud. El contenido del chocolate en feniletilamina sería el responsable teórico de la migraña en aquellos pacientes con baja actividad de la monoaminooxidasa cerebral incapaces de metabolizarla. Sin embargo, la evidencia aportada por los tres ensayos clínicos llevados a cabo es contradictoria: mientras que dos de ellos no fueron capaces de probar la relación entre ingesta de chocolate y migraña, un tercero demostró una asociación en el límite de la significación estadística. Por tanto, y de acuerdo con las evidencias publicadas, es prematuro afirmar la relación entre migraña e ingesta de chocolate y serán necesarios más estudios para verificar o refutar esta hipótesis (Savi, 2004).



CAFÉ

¡Ah, qué agradable es el aroma del café!

*Más sabroso que mil besos
y más dulce que el vino moscatel.*

*Café, café necesito tenerlo,
y quien quiera complacerme
que me regale café.*

Cantata del café. Picander (letra),
J. S. Bach (música)

Denominamos café a la bebida preparada con las semillas tostadas principalmente de la *Coffea arabica*, *C. robusta* (*C. canephora*) y *C. liberica*, arbustos pertenecientes a la familia de las Rubiáceas, de una altura de 2-8 m, con hojas anchas, brillantes y perennes, y flores blancas. Los frutos son pequeños, de 1,5 cm, usualmente verdes y que se hacen amarillos y luego rojos o morados al madurar, carnosos, comestibles y de sabor dulce. En su interior albergan 2 o más semillas de forma característica (Anónimo, 2013) y que conocemos como "grano de café".

El cultivo del cafeto requiere de unas características climatológicas y de suelo que se dan únicamente en algunas zonas de Iberoamérica, Caribe, Indonesia, Península Arábiga y África. Económicamente, las especies más importantes son *C. arabica* y la *C. robusta*, que representan respectivamente el 70% y el 30% de la producción mundial. Mientras que la primera crece en lugares altos, con mayores fluctuaciones en temperatura y precipitaciones, como Iberoamérica y África Oriental, la segunda requiere de condiciones más estables similares a las que se dan en

África y Asia. Se conocen diversas variedades de ambas con características de aroma, sabor y contenido en cafeína diferentes y cuya mezcla proporciona los distintos tipos de café que consumimos habitualmente (Villanueva, 2011; Naturland, 2000). Los mayores productores mundiales de café son Brasil (34%) y Vietnam (18%), sumando entre ambos 75 millones de sacos de 60 kg (United States Department of Agriculture, 2013).

Historia

Aunque hasta las fuentes más acreditadas recogen el origen del café basándose en la leyenda de las inquietas cabras del pastor Kaldi, que ingirieron unas bayas que les hicieron mantenerse despiertas toda la noche, ello no deja de ser uno de tantos mitos relacionados con esta bebida milenaria (Lascasas Monreal, 2010). En realidad, el café era ya utilizado como bebida estimulante por los *oromo*, una tribu del suroeste de Etiopía, hace 3500 años. Parece que de aquí lo recogieron Avicena y Razes para incorporarlo a sus farmacopeas, donde le dieron el nombre primitivo de *bunchum* o *buncho*. Más tarde los *suffies* de Etiopía percibieron las cualidades estimulantes del café, lo que les permitía mantenerse más despiertos para poder dedicarse a la oración, y lo extendieron por Yemen y el resto del mundo árabe, llegando a Estambul a mediados del siglo XVI, donde se establece el primer establecimiento en el que se servía café y donde ya aparece el nombre de *kahveh*, de etimología árabe pero incierta, aplicado a la bebida (Lewin, 1998; Lascasas Monreal, 2010).

La primera mención al café de un occidental tuvo lugar en 1573 y procede del médico ale-



mán Rauwolf, quien lo conoció en Alepo (Siria). No fue, sin embargo, hasta casi 100 años más tarde cuando empezó a popularizarse y a mencionarse en distintos textos franceses, españoles e ingleses. Fue Carlos II el Hechizado el primer monarca español en probar el café, al que fue invitado por Luis XIV, rey de Francia. El siglo XVIII vio la difusión del café por toda Europa, en la que causó furor; y desde la que se extendió a las colonias españolas de América gracias al impulso de los franciscanos, jesuitas y capuchinos, que llevaron los primeros plantones para cultivar a Sao Paulo y Rio de Janeiro. A principios del siglo XIX, con la explosión de las técnicas químicas analíticas, se empiezan a aislar los primeros alcaloides de las plantas; a la cafeína le toca el turno en 1820, de la mano de Friedlieb F. Runge. Grandes consumidores de café fueron Goethe, Voltaire, Balzac, Beethoven y Kafka entre otros. El café descafeinado apareció inicialmente a principios del siglo XX (Bond, 2012; Lewin, 1998; Lascasas Monreal, 2010).

Composición

El grano de café verde tiene básicamente una composición muy similar a la de otras semillas. Un abundante contenido de hidratos de carbono (cerca del 50% en peso seco), principalmente sacarosa, un contenido en grasas cercano al 12% y una baja cantidad de proteínas constituyen los macronutrientes principales de la semilla. Lo interesante, sin embargo, del café viene dado por otro tipo de sustancias, tales como la cafeína o los polifenoles. La cantidad de la xantina en las semillas es variable y depende de la especie; mientras que *C. arabica* suele tener alrededor de 1,2%

de cafeína, *C. robusta* puede llegar al 2,3%. Con respecto a los polifenoles del grano de café verde, los principales son los llamados ácidos clorogénicos (ACG), que suponen entre el 6 y el 10% del peso seco. Su estructura básica deriva del ácido quínico con distintos sustituyentes y se conocen más de 72 compuestos diferentes de este tipo presentes en el café verde (Kölling-Speer & Speer, 2013; Stalmach et al., 2012).

El tostado cambia la composición del grano de café, no sólo por disminución del agua presente sino también produciendo otras modificaciones. Los ACG, por ejemplo, disminuyen en un 8-10% por cada 1% de humedad perdida, sufriendo además transformaciones en su estructura química. La cafeína, por su parte, es sublimable, lo que ocasiona también pérdidas durante el proceso. El característico aroma del café tostado es debido a más de 800 sustancias volátiles, fundamentalmente ésteres, furanos y tiofenos, de entre las que cabe destacar el kahweofurano como la más evocadora (Stalmach et al., 2012).

El café sin embargo es consumido por sus propiedades estimulantes, debidas como sabemos a la cafeína. Ya se describió en la Tabla 3 el contenido en cafeína de algunos tipos de cafés pero esto es evidentemente muy variable. Desde un punto de vista nutritivo, tiene más interés su contenido en ACG, ya que para muchos consumidores el café es la mayor (si no la única) fuente de estas sustancias. Una "ración" puede contener entre 20 y 675 mg de ACG y la ingesta diaria puede acercarse en un consumidor regular a 1 g (Stalmach et al., 2012).



Procesamiento y formas de consumo

El cafeto comienza a dar frutos a los dos años, pero para alcanzar su producción óptima se necesitan 2-3 años más. Una vez el fruto ha madurado, se recolectan a mano (*picking*) o ayudándose de dispositivos mecánicos (*stripping*) y se someten a la siguiente fase, la de la extracción de los granos de café. Para ello se dispone de dos métodos: el húmedo y el seco. El primero permite obtener un café más suave; los frutos se despulpan mecánicamente y tras ello se someten a fermentación en cubas, a un lavado que elimina los restos de pulpa remanentes, a un secado final al sol durante unas 30 horas y a un descascarillado final previo a su ensacado. El método seco se inicia con el secado al sol de los frutos maduros durante 2-3 semanas y un descascarillado posterior directo trillando o simplemente golpeando los frutos secos; el café así obtenido es de mayor fuerza. Sea cual sea el procedimiento de secado, el grano debe ser tostado para alcanzar sus propiedades organolépticas óptimas. Este proceso se lleva a cabo mediante máquinas tostadoras que aumentan la temperatura progresivamente hasta 200-300° durante 8-12 minutos para ser enfriados después de manera rápida mediante aire o agua. El grano así tostado está ya en disposición de ser mezclado con otras variedades para alcanzar las distintas mezclas antes de ser envasado (Cortijo, 2013).

El café descafeinado fue ideado por el alemán Ludwig Roselius a principios del siglo XX y se lleva a cabo sobre el café verde, es decir, antes del tostado. Tras realizar un pretratamiento con vapor de agua para aumentar la humedad hasta el 40%, se realiza la extracción

de la cafeína mediante agua o mediante disolventes orgánicos, eliminándose a continuación los restos de disolventes y secando de nuevo los granos. La legislación europea establece un contenido máximo en cafeína en los descafeinados de 0,12% en el café tostado y de 0,3% en el café soluble (Ortiz Hurtatis, 2007).

Los diferentes procesos de manufactura conforman los tipos de café y sus tipos de consumo: el *tostado natural*, el *torrefacto* (al que se añade hasta un 15% de azúcar en el proceso de tostado para hacerlo más fuerte y aromático) el *descafeinado*, el *café soluble* (obtenido por extracción industrial del café tostado y posterior evaporación del agua por aire caliente) y el *café soluble liofilizado* (similar al anterior pero sometido al proceso de liofilización para garantizar la conservación óptima de sabor y olor (Cortijo, 2013).

El café llamado *kopi luwak* (café de Luwak) sigue un proceso peculiar, ya que se obtiene a partir de las semillas que proceden de la digestión de las bayas que previamente ha ingerido la civeta asiática de Indonesia y que son recolectadas a mano por los nativos. Este proceso produce un café mucho menos amargo y que alcanza en el mercado precios superiores a los 800 € por kilo (Cortijo, 2013).

Cada segundo se consumen en el mundo 2,6 millones de tazas de café (Daviron & Ponte, 2005). En peso de granos de café verde, la Unión Europea es la mayor consumidora (2.655 millones de kilos al año), seguida de EEUU (1.368 millones) y Brasil (1.237 millones), lo que sumado supone el 63% del consumo mundial. En datos del 2004 *per cápita*, el mayor consumidor es Finlandia, con 11,8 kg/persona y año, seguida de Samoa, Suecia, Países



Bajos, Noruega y Dinamarca, con cantidades algo menores (Ortiz Hurtatis, 2007; United States Department of Agriculture, 2013). En España, el consumo es de alrededor de 4 kg/persona y año (International Coffee Organization, 2011).

Efectos sobre la salud

Es fácil suponer que, como veíamos con el cacao y el chocolate, siendo el café una bebida de tal difusión mundial los estudios epidemiológicos acerca de sus beneficios y perjuicios se multipliquen para llenar páginas y páginas de la literatura biomédica. Intentar aquí exponer, siquiera resumidamente, todo lo publicado sería imposible. Por ello, nos limitaremos a lo más relevante o mejor contrastado.

De acuerdo con varios meta-análisis de estudios observacionales, existe una relación inversa muy robusta entre el consumo regular de café y el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. El café descafeinado también tiene un efecto protector, por lo que es posible que sean los polifenoles los responsables de esta acción. Esta asociación se ha demostrado también con estudios de intervención, lo que la convierte en particularmente sólida. Es complicado siempre interpretar las cifras, pero algún estudio ha puesto de manifiesto que el consumo diario de al menos tres tazas de café (o té) redujo el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 de casi el 42% (Williamson, 2012). Es posible que esta reducción se vea aumentada por efectos paralelos como pérdida de peso o aumento de la termogenia (Riobó & González, 2008).

La ingesta de café ha sido tradicionalmente asociada con un aumento de la morbimorta-

lidad cardiovascular pero esta creencia no se apoya en evidencias consistentes. Es necesario cuando se llevan a cabo estudios epidemiológicos separar muy bien la influencia del café de la de otros agentes que suelen asociarse al consumo de éste (tabaco, alcohol, sedentarismo) así como conocer el tipo de café consumido; se sabe que los terpenos cafestol y kahweol, presentes en el café hervido y no filtrado, incrementan el riesgo cardiovascular mientras que los polifenoles lo disminuyen. Un meta-análisis de 21 estudios de cohortes mostró sin embargo un efecto protector cardiovascular en mujeres con consumo moderado de café. En el ictus el efecto no es tan manifiesto y el consumo de café a largo plazo no parece estar relacionado con una disminución del riesgo (Williamson, 2012).

Ya se ha hablado antes de los efectos estimulantes de la cafeína y las bebidas que la contienen sobre el SNC, pero más allá de sus efectos sobre la atención, la alerta o el rendimiento cognitivo, el café parece ejercer un efecto protector tanto sobre el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson como de enfermedad de Alzheimer (Franco, 2009).

Sobre el sistema hepatobiliar, las evidencias experimentales parecen soportar el hecho de que el consumo moderado de café tiene efectos beneficiosos sobre la litiasis biliar y sus complicaciones, la cirrosis hepática y el desarrollo y evolución del carcinoma hepatocelular. Sería necesario, sin embargo, determinar los mecanismos causales de este efecto protector y llevar a cabo estudios de intervención para corroborar los hallazgos (De la Figuera von Wichmann, 2008).



Gran interés reviste también el posible efecto protector del café sobre la enfermedad neoplásica. Más de 500 artículos publicados acerca de esta cuestión permiten hacerse una idea razonable acerca del papel del café. Las evidencias provenientes de estudios observacionales han mostrado una más o menos fuerte relación de protección frente a los cánceres de hígado, endometrio y colorrectal; no se ha encontrado efecto protector frente a tumores de mama, páncreas, riñón, ovario, próstata o estómago pero sí se ha encontrado un efecto causal de cáncer de vejiga en los consumidores de grandes cantidades de café (Franco, 2008; Williamson, 2012).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adén, U. (2011). Pharmacokinetics and Metabolism of Natural Methylxanthines in Animal and Man. En: Fredholm BB (ed). *Methylxanthines. Handbook of Experimental Pharmacology 200*. Heidelberg: Springer Verlag, 373-389.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2010). Moderate caffeine consumption during pregnancy. Committee Opinion No. 462. *Obstet Gynecol*, 116: 467-468.
- Anónimo (2005). Chocolate: more a food than a medicine. *Lancet*, 366 (9486): 608.
- Anónimo (2013). *Coffea arabica*. Disponible en <http://www.kew.org/plants-fungi/Coffea-arabica.htm> (acceso julio de 2013).
- Arnaud, J. (2011). Pharmacokinetics and Metabolism of Natural Methylxanthines in Animal and Man. En: Fredholm, B.B. (ed.), *Methylxanthines. Handbook of Experimental Pharmacology 200*. Heidelberg: Springer Verlag, 35-91.
- Beckett, S.T. (2000). *The science of chocolate*. Cambridge: RSC Paperbacks, 8-30.
- Bond, T.J. (2012). The origins of tea, coffee and cocoa as beverages. En: Crozier, A., Ashihara, A., Tomás-Barberán, F. (eds.), *Teas, cocoa and coffee. Plant secondary metabolites and health*. Oxford: Wiley-Blackwell, 1-24.
- Brent, R.L., Christian, M.S., Diener, R.M. (2011). Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects Res (Part B)*, 92 (2): 152-187.
- Buitrago-Lopez, A., Sanderson, J., Johnson, L., Warnakula, S., Wood, A., Angelantonio, E., Franco, O.H. (2011). Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 343:d4488 doi: 10.1136/bmj.d4488.
- Clifford MN, Crozier A (2012). Phytochemicals in tea and tisanes and their bioavailability. En: Crozier A, Ashihara A, Tomás-Barberán F (eds). *Teas, cocoa and coffee. Plant secondary metabolites and health*. Oxford: Wiley-Blackwell, 46-98.
- Cortijo, J.D. (2013). El mundo del café. Disponible en <http://www.josedanielcortijo.com/cafe.pdf> (acceso julio 2013).
- Daly, J.W., Fredholm, B.B. (2004). Mechanism of action of caffeine on the Central Nervous System. En: Nehlig, A. (ed.), *Coffee, tea, chocolate and the brain*. Boca Raton: CRC Press, cap. 1.
- Daviron, B., Ponte, S. (2005). Overall introduction to the coffee industry. Disponible en http://www.toughroad.dk/media/cms_page_media/18/Overall%20introduction%20to%20the%20Coffee%20industry.pdf (acceso julio 2013).



- De la Figuera von Wichmann, M. (2008). Consumo de café y sistema hepatobiliar. *Med Clin (Barc)*, 131 (15): 594-597.
- Donovan, J.L., Holes-Lewis, K.A., Chavin, K.D., Egan, B.M. (2012). Cocoa and health. En: Crozier, A., Ashihara, A., Tomás-Barberán, F. (eds.), *Teas, cocoa and coffee. Plant secondary metabolites and health*. Oxford: Wiley-Blackwell, 219-246.
- Franco, R. (2008). Café y cáncer. *Med Clin (Barc)*, 131 (16): 633-635.
- Franco, R. (2009). Café y salud mental. *Aten Primaria*, 41 (10): 578-581.
- Frost, L. Vestergaard, P. (2005). Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr* 81 (3): 578-582.
- Grivetti, L.E. (2005). From aphrodisiac to health food: a cultural history of chocolate. *Karger Gazette*, 68: 1-4.
- Guerra Doce, E. (2006). Evidencias del consumo de drogas en Europa durante la Prehistoria. *Trastornos Adictivos*, 8 (1): 53-61.
- Herraiz, T. (2000). Tetrahydro-beta-carbolines, potential neuroactive alkaloids, in chocolate and cocoa. *J Agric Food Chem*, 48 (10): 4900-4904.
- Hurst, W., Tarka, S.M., Powis, T.G., Valdez, F., Hester, T.R. (2002). Cacao usage by the earliest Maya civilization. *Nature*, 418: 218-290.
- International Coffee Organization (2011). Disponible en <http://www.ico.org/countries/spain.pdf> (acceso julio de 2013).
- Judelson, D.A., Preston, A.G., Miller, D.L., Muñoz, C.X., Kellogg, M.D., Lieberman, H.R. (2013). Effects of theobromine and caffeine on mood and vigilance. *J Clin Psychopharmacol*, 33 (4): 499-506.
- Kölling-Speer, I., Speer, K. Raw bean composition.
- Lascasas Monreal, S. (2010). Biografía del café. Cuadernos de Aragón nº 43. Instituto Fernando el Católico, Diputación de Zaragoza. Disponible en http://ifc.dpz.es/recursos/publicaciones/30/21/_ebook.pdf (acceso julio 2013).
- Lean, M.E.J., Ashihara, H., Clifford, M.N., Crozier, A. (2012). Purine alkaloids: a focus on caffeine and related compounds in beverages. En: Crozier, A., Ashihara, A., Tomás-Barberán, F. (eds). *Teas, cocoa and coffee. Plant secondary metabolites and health*. Oxford: Wiley-Blackwell, 25-44.
- Lewin L (1998). *Phantastica. A classic survey on the use and abuse of mind altering plants*. Rochester (Vermont): Park Street Press (traducción de la 2ª ed. alemana).
- Lippi, D. (2013). Chocolate in History: food, medicine, medi-food. *Nutrients*, 5: 1573-1584.
- McKay DL, Miller MG, Blumberg JB (2012). Teas, tisanes and health. En: Crozier A, Ashihara A, Tomás-Barberán F (eds). *Teas, cocoa and coffee. Plant secondary metabolites and health*. Oxford: Wiley-Blackwell, 99-142.
- Melzig, M.F., Putscher, I., Henklein, P., Haber, H. (2000). In vitro pharmacological activity of the tetrahydroisoquinoline salsolinol present in products from *Theobroma cacao* L. like cocoa and chocolate. *J Ethnopharmacol*, 73 (1-2): 153-159.
- Merlin, M.D. (2003). Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use



in the Old World. *Economic Botany*, 57 (3): 295-323.

Messerli, F.H. (2012). Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. *New Engl J Med*, 367 (16): 1562-1564.

Morelli, M., Simola, N. (2011). Methylxanthines and drug dependence: A focus on interactions with substances of abuse. En: Fredholm, B.B. (ed.), *Methylxanthines. Handbook of Experimental Pharmacology 200*. Heidelberg: Springer Verlag, 483-507.

Morris, K., Taren, D. (2005). Eating you way to happiness: chocolate, brain metabolism, and mood. *Karger Gazette*, 68: 5-7.

Naturland (2000). Coffee. Organic farming in tropics and subtropics. Disponible en <http://www.naturland.de/fileadmin/MDB/documents/Publication/English/coffee.pdf> (acceso julio 2013).

Nawrot, P., Jordan, S., Eastwood, J., Rotstein, J., Hugenholtz, A., Feeley, M. (2003). Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam*, 20 (1): 1-30.

Nehlig, A. (2004). Dependence upon coffee and caffeine: an update. En: Nehlig, A. (ed.), *Coffee, tea, chocolate and the brain*. Boca Raton: CRC Press, cap. 9.

Nehlig, A. (2012). The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. *Br J Clin Pharmacol*, 75 (3): 716-727.

O'Connor, E. (2001). A sip into dangerous territory. *Monitor on Psychology*, 32 (6). Disponible en <http://www.apa.org/monitor/jun01/dangersip.aspx> (acceso julio de 2013).

Ortiz Hurtatis, A.L. (2007). Café. Disponible en <http://www.ilustrados.com/documentos/cafe-240807.pdf> (acceso julio 2013).

Palacios Gil-Antuñano, N., Iglesias-Gutiérrez, E., Úbeda Martín, N. (2008). Efecto de la cafeína en el rendimiento deportivo. *Med Clin (Barc)*, 131 (19): 751-755.

Pardo Lozano, R., Álvarez García, Y., Barral Tafalla, D., Farré Albadalejo, M. (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones*, 19 (3): 225-238.

Prediger, R.D., Pamplona, F.A., Fernandes, D., Takahashi, R.N. (2005). Caffeine improves spatial learning deficits in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), the spontaneously hypertensive rat (SHR). *Int J Neuropsychopharmacol*, 8 (4): 583-94.

Riksen, N.P., Smits, P., Rongen, G.A. (2011). The Cardiovascular Effects of Methylxanthines. En: Fredholm, B.B. (ed.), *Methylxanthines. Handbook of Experimental Pharmacology 200*. Heidelberg: Springer Verlag, 413-437.

Riobó, P., González, E. (2008). Café y diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*, 131 (17): 670-5.

Savi, L. (2004). Is there a relationship between chocolate consumption and headache? En: Nehlig, A. (ed.), *Coffee, tea, chocolate and the brain*. Boca Raton: CRC Press, cap. 16.

Smit, H.J. (2011). Theobromine and pharmacology of cocoa. En: Fredholm BB (ed.), *Methylxanthines. Handbook of Experimental Pharmacology 200*. Heidelberg: Springer Verlag, 201-234.

Sorond, F.A., Hurwitz, S., Salat, D.H., Greve, D.N., Fisher, N.D.L. (2013). Neurovascular coupling, cerebral white matter



integrity, and response to cocoa in older people. *Neurology*, 81: 1-6.

Stalmach, A., Clifford, M.N., Williamson, G., Crozier, A. (2012). Phytochemicals in coffee and the bioavailability of chlorogenic acids. En: Crozier, A., Ashihara, A., Tomás-Barberán, F. (eds.), *Teas, cocoa and coffee. Plant secondary metabolites and health*. Oxford: Wiley-Blackwell, 143-168.

Stavchansky, S., Combs, A., Sagraves, R., Delgado, M., Joshi, A. (1988). Pharmacokinetics of caffeine in breast milk and plasma after single oral administration of caffeine to lactating mothers. *Biopharm Drug Dispos*, 9 (3): 285-299.

Taubert, D., Roesen, R., Schömig, E. (2007). Effect of Cocoa and Tea Intake on Blood Pressure. A Meta-analysis. *Arch Intern Med*, 167 (7): 626-634.

Taylor, D.A. (1997). Central Nervous System Stimulants. En: Craig, C.R., Stitzel, R.E. (eds). *Modern Pharmacology with clinical applications*. 5ª ed. Boston: Little Brown, 348-354.

Tomás-Barberán, F., Borges, G., Crozier, A. (2012). Phytochemicals in cocoa and flavan-3-ol bioavailability. En: Crozier, A., Ashihara, A., Tomás-Barberán, F. (eds.), *Teas, cocoa and coffee. Plant secondary metabolites and health*. Oxford: Wiley-Blackwell, 193-217.

Uiterwaal, C.S.P.M., Verschuren, W.M.M., Bas Bueno-de-Mesquita, H., Ocké, M., Geleijnse, J.M., Boshuizen, H.C. et al. (2007). Coffee intake and incidence of hypertension. *Am J Clin Nutr*, 85 (3): 718-23.

United States Department of Agriculture (2013). Coffee: world markets and trade. Disponible en <http://www.fas.usda.gov/psdonline/circulars/coffee.pdf> (acceso julio 2013).

Villanueva, V. (2011). Aroma, sabor y color Las mujeres en la producción del café. Disponible en <http://www.manuela.org.pe/wp-content/uploads/2011/01/54076298-Aroma-sabor-y-color-Las-mujeres-en-la-produccion-del-cafe.pdf> (acceso julio 2013).

WHO (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Disponible en http://www.who.int/substance_abuse/terminology/ICD10ClinicalDiagnosis.pdf (acceso julio de 2013).

Williamson, G. (2012). Coffee and health. En: Crozier A, Ashihara A, Tomás-Barberán F (eds). *Teas, cocoa and coffee. Plant secondary metabolites and health*. Oxford: Wiley-Blackwell, 169-192.

El primer firmante (ELB) quiere dedicar este artículo a la memoria del Dr. Juan Ezquer Borrás, farmacéutico del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valencia fallecido recientemente. El Dr. Ezquer formó a innumerables promociones de estudiantes y de residentes en el respeto, el trabajo bien hecho y el amor a una profesión en la que destacó especialmente. Los que tuvimos la suerte de que nuestras vidas se cruzaran, nos sentimos orgullosos de haber disfrutado de su amistad y de sus enseñanzas. Descansa en paz, Juan.