

Recepción 16 junio 2015 — Aceptación 22 febrero 2016

# Materiales de cacao de interés farmacológico (*Theobroma cacao* L.)

Orlando López Báez <sup>1</sup>

olopez@unach.mx • olopez\_baez@hotmail.com

Mario Noel Ballinas Gómez <sup>2</sup>

noel.gomez10@yahoo.com.mx

1 Universidad Autónoma de Chiapas, 2 Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas

Para citar este artículo:

Ballinas, M. y López, O. (2016) Materiales de cacao de interés farmacológico (*Theobroma cacao* L.) *Espacio I+D Innovación más Desarrollo* 5 (11) 84-103. doi: 10.31644/IMASD.11.2016.a05



## RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue realizar un estudio de algunos metabolitos de interés farmacológico en las semillas de cacao (*Theobroma cacao L.*); las cuales se han utilizado desde épocas precolombinas para la elaboración de chocolate (Miranda, 1962, Motamayor *et al.*, 2002 a, b). Con ello se pretende crear un interés por su preservación y aprovechamiento sustentable, tal como lo ha venido realizando la agencia universitaria para el desarrollo (AUDES) Cacao-Chocolate de la Universidad Autónoma de Chiapas (UNACH) en los estados de Tabasco y Chiapas en México (López-Báez y Ramírez-González, 2009) (Ramírez González *et al.*, 2012; 2014).

**Palabras clave:** Metabolitos, Alcaloides, Flavonoides, Antocianinas, Antioxidantes.

CACAO MATERIALS PHARMACOLOGICAL INTEREST  
(*THEOBROMA CACAO L.*)

—Abstract—

The purpose of this research was study of some metabolites of pharmacological importance in the cocoa beans (*Theobroma cacao L.*), which they have been used since pre-Columbian times to make chocolate (Miranda, 1962, Motamayor *et al.*, 2002 a, b) With this, it seeks to create an interest in its propagation and sustainable use, as it has been doing AUDES Cacao - Chocolate Department at Universidad Atonoma de Chiapas in the states of Tabasco and Chiapas in Mexico (López-Báez y Ramírez-González, 2009).

**Keywords:** Metabolites, alkaloids, flavonoids, anthocyanins, antioxidants.

Los estados de Chiapas y Tabasco, en el sureste de México, son los mayores productores nacionales de cacao con 83 mil 350 hectáreas (López-Báez y Ramírez-González, 2009). En ambas entidades la producción de cacao, ha ido disminuyendo por la edad de las plantaciones, material genético de baja calidad agronómica, plagas (*Phytophthora spp*, *Moniliophthora roreri* y *Ceratocystis fimbriata*), desvalorización del producto, exceso de intermediarios, falta de créditos y dependencia de los precios internacionales (González Lauk, 2005 y Ramírez González et al., 2014). Con todo ello se genera crisis en las familias que dependen de su cultivo.

En el presente trabajo se pretende dar a conocer algunos metabolitos presentes en las semillas de cacao que son de importancia farmacológica, de forma tal que se logre crear un interés en su preservación, propagación y uso sostenible, ya que su cultivo ofrece una nueva perspectiva social, económica y ambiental para todos los mexicanos, ya que en sí, los cacaotales constituyen agro ecosistemas semejantes al ecosistema tropical húmedo, y con ello se favorece a la conservación de los recursos naturales del trópico. El cacao, al ser cultivado en conjunto con otras especies de interés agronómico, proporciona sombra y protección al suelo, genera oxígeno, captura carbono y protege la biodiversidad.

La propagación y uso sustentable involucrando a cacaoteros e investigadores se está desarrollando en el estado de Chiapas y Tabasco por la Agencia Universitaria para el Desarrollo Cacao-Chocolate de la Universidad Autónoma de Chiapas (UNACH) (López-Báez y Ramírez-González, 2009).

## EL CACAO

*Theobroma cacao* L. es un árbol perenne que produce frutos que en su interior porta las semillas; estas al ser separadas de la pulpa son lavadas y secadas o bien fermentadas para mejorar sus propiedades sensoriales. Las semillas secas se tuestan, descascaran y muelen para obtener la pasta de cacao (Murray, 2007; Clark, 2008; Romero - Cortes, *et al.*, 2013). Esta pasta puede resultar desagradable, de ahí que se prefiera con azúcar, leche y otros componentes, lo cual comúnmente se conoce como chocolate (Tabla No. 1).

De la semilla se obtiene la manteca y el chocolate en polvo o cocoa; su uso es desde gastronómico, hasta químico, cosmetológico y farmacológico (Puentes, *et al.*, 2009); mientras que de la cáscara del fruto se obtienen pectinas, pigmentos (poliflavonoglucósido) y quitosanos para uso alimentario. La pulpa del fruto en algunas regiones se consume fresca o en jugo, y también para producir vinagre de sabor y aromas que dependen de su añejamiento

(Domínguez, 2012; Villagomez y Arguello, 2013). En la Tabla No. 2 se muestra la composición de la semilla de cacao.

**Tabla 1.** Denominación del chocolate en México.

<b>Producto</b>	<b>Manteca de cacao total</b>	<b>Cocoa desgrasada totalmente</b>	<b>Sólidos totales de cacao</b>
Chocolate	> 18.0	> 14.0	> 35.0
Chocolate amargo scuro	> 22.0	> 18.0	> 40.0
Chocolate semi amargo	> 15.6	> 14.0	> 30.0

Fuente: (MÉXICO, 2013)

**Tabla 2.** Composición de semilla de cacao lavada y secada.

<b>Componente</b>	<b>%</b>	<b>Componente</b>	<b>%</b>
Grasa	48 – 57	Teobromina	0.8 - 1.4
Humedad	2 - 5	Cafeina	0.1 - 0.07
Proteína	10 – 16	Flavonoides y Procianidinas	1.6
Carbohidratos	27 – 30	Cenizas	2.6 - 4.2
Fibra	15 – 17		

Fuente: (Garti y Widlak, 2015)

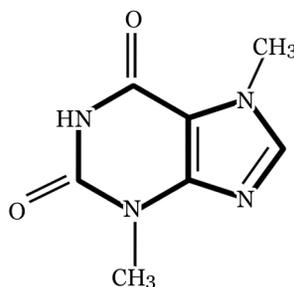
## XANTINAS

Son alcaloides de plantas se encuentran en el cacao, chocolate, mate, guaraná, etc. las principales son teobromina, cafeína y teofilina (Lorenzo, *et al.*, 2009).

**Teobromina** (Figura No. 1). Es una sustancia nitrogenada de la clase metilxantinas (Crozier, *et al.*, 2012). En la pasta de cacao se le encuentra en concentraciones alrededor de 1.2 % y en una taza de bebida de cacao habitual hay aproximadamente 0.1 gramos de teobromina (Gil, 2010).

Durante la fermentación disminuye su contenido en parte por la exudación del grano, el cual se libera por el ácido acético producido en el proceso; también se ha encontrado que influyen los tiempos y temperatura de fermentación en el contenido final de teobromina en la semilla ((Korolkovas y Burckhalter, 1983 y Portillo, *et al.*, 2011)).

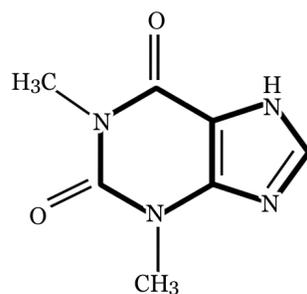
**Figura 1.** Teobromina (3, 7 – Dimetil - Xantina).



La teobromina se emplea como diurético, estimulante cardiaco, vasodilatador y relajante muscular. Su efecto en el sistema nervioso es menor que el de la cafeína (Velayos, 2009; Medrano, 2010 y Martínez-Pinilla, *et al.*, 2015).

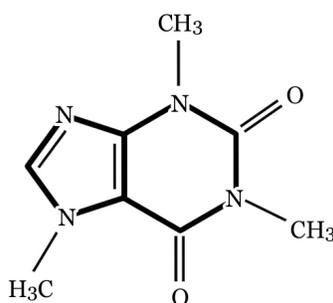
**Teofilina** (Figura No. 2). Se encuentra especialmente en el té, en las semillas de cacao se le ha reportado en trazas (Harue Wakao, 2002 y Brunetto, *et al.*, 2007). Esta sustancia se ha utilizado desde hace tiempo en tratamientos del asma; estimula el sistema nervioso central, aumenta el flujo renal, entre otros (Barnes, 2003).

**Figura 2.** Teofilina (1, 3 – Dimetil - Xantina).



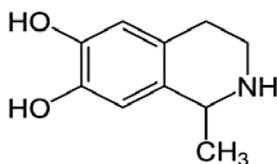
**Cafeína** (Figura No. 3). La cafeína se encuentra sobre todo en el café, el té y el cacao, en (Lorenzo, *et al.*, 2009). Sus principales efectos son psicoestimulantes, respiratorios, musculo-esqueleticos y cardiovasculares (Álvarez García *et al.*, 2007).

**Figura 3.** Cafeína (1, 3, 7 Trimetil - Xantina).

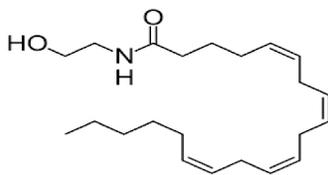


Las semillas de cacao contienen entre 0.6-0.8 % de cafeína y en una taza de chocolate aproximadamente hay 4 mg; el contenido de cafeína en el grano de cacao disminuye en la fermentación (Brunetto, *et al.*, 2007; Lorenzo, *et al.*, 2009 y Crozier, *et al.*, 2012).

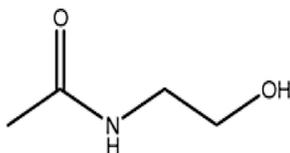
**Salsolinol** (Figura No. 4). Mediante técnicas de cromatografías de líquidos y detección electroquímica se ha logrado identificar salsolinol en cacao en polvo en niveles de  $40 \pm 4 \mu\text{g/g}$  (Riggin y Kissinger, 1976). Esta sustancia está relacionada con la adicción al chocolate (Melzig, *et al.*, 2000). Actualmente el salsolinol tiene un importante rol en el tratamiento del Parkinson. Algunos alimentos que lo contienen son: bananas secas, quesos, vinos, etc. (Naoui, *et al.*, 1997; Morris y Taren 2005 y Xie, *et al.*, 2012).

**Figura 4.** Salsolinol.

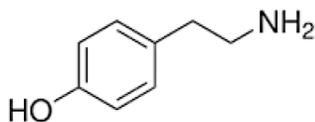
**Anandamina** (Figura No. 5). La anandamina está presente en el chocolate en mínimas cantidades aproximadamente 0.05 µg/g con una biodisponibilidad de apenas 5 % (Watson *et al.*, 2012). Esta sustancia causa sensaciones relajantes, incluso llegan a inducir sueño (Morales J, *et al.*, 2012 y García Sánchez, *et al.*, 2013). Actualmente se realizan estudios sobre sus efectos anticancerígenos en células cutáneas (Adinolfa, *et al.*, 2013) y cáncer de pecho (Laezzaa, *et al.*, 2010; Mayorga Niño y Torres Vidales, 2014).

**Figura 5.** Anadamina (Araquidonil - Etanolamida).

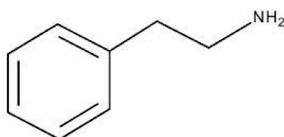
**N-acetiletanolamina, N-linoleiletanolaminas y N-oleoiletanolaminas** (Figura No. 6). Estas sustancias recientemente se han descubierto en el chocolate en polvo. Las investigaciones médicas buscan estrategias terapéuticas para ser usados como neuroprotectores (Fowler, 2003; Capasso, *et al.*, 2011 y Morales J, *et al.*, 2012).

**Figura 6.** N-acetiletanolamina.

**Tiramina** (Figura No. 7). La tiramina está presente en chocolate, cacao, vino, carne procesada, pescado seco, papaya, habichuelas, cacahuate, etc (Vasudevan y Sreekumari, 2012). Diversos estudios la relacionan con el incremento de la actividad cardíaca y la presión sanguínea, así como con la saciedad del apetito (Alkema, *et al.* (2005).

**Figura 7.** Tiramina.

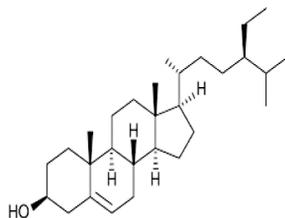
**Feniletilamina (FEA)** (Figura No. 8). Este es un compuesto común en alimentos como el vino y el queso, en el chocolate se le encuentra en niveles de 3.5 a 8.02  $\mu\text{g/g}$  (Watson *et al.*, 2012). Diversos estudios han demostrado que ejerce efectos sobre el estado anímico, su importancia dentro del campo terapéutico es por su acción antidepresiva entre otros (Greenshaw, 1989; Shimazu y Miklya, 2004).

**Figura 8.** Feniletilamina.

## FITOESTEROLES

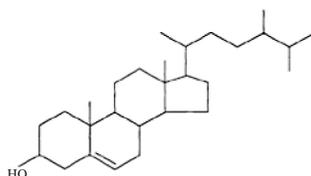
Los fitoesteroles o esteroles de las plantas se encuentran en las semillas, aceites vegetales y cereales, aguacate, cacao, chocolate etc. Estos presentan una estructura semejante al colesterol (Hung *et al.*, 2008). En las semillas de cacao alrededor de 55 % lo constituyen los lípidos, de estos el 0.3 % son insaponificables constituidos por más de 30 fitoesteroles cuyo contenido es de aproximadamente 230 mg/ 100 g, de los cuales los más abundantes son Beta-sitosterol, estigmasterol y campesterol (Gil, 2010).

**Beta-sitosterol** (Figura No. 9). Su estructura es similar con el colesterol, pero se diferencia por un grupo etilo en C24 de la cadena; por ello, este compuesto puede inhibir la absorción de colesterol en el cuerpo y reducir los niveles de él en el plasma sanguíneo; ayuda en la regulación de las funciones hepáticas y la prevención de enfermedades cardiovasculares (Ikeda, *et al.*, 1989; Plaza, 2001 y Kakade y Magdum, 2012).

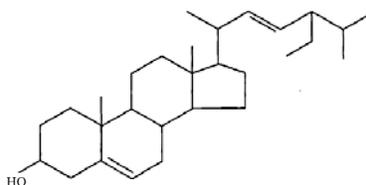
**Figura 9.**  $\beta$ -Sitosterol (3 $\beta$ )-Stigmast-5-en-3-ol.

Existen diversos estudios de los efectos del sitosterol en el tratamiento del cáncer de próstata y colon (Awad, *et al.*, 1996; Dutta, 2004 y Jourdain, *et al.*, 2006).

**Estigmasterol** (Figura No. 10). Entre sus propiedades farmacológicas se encuentran la reducción de la absorción de colesterol en el intestino, prevención de algunos tipos de cáncer y contribuir a los procesos antiinflamatorios. Actualmente se formulan alimentos con fitoesteroles con la intención de disminuir el colesterol entre la población (Ju, *et al.*, 2004, Polagruto, *et al.*, 2006; Gabay, *et al.*, 2010 y EFSA, 2012).

**Figura 10.** Estigmasterol [(3 $\beta$ )-Stigmasta-5,22-dien-3-ol].

**Campesterol** (Figura No. 11). El campesterol difiere del  $\beta$ -sitosterol en un grupo metilo en lugar del grupo etilo. Es coadyuvante en la reducción del colesterol y prevención de riesgos cardiovasculares (Ikeda, *et al.*, 1989; Plaza, 2001 y Kakade y Magdum, 2012).

**Figura 11.** Campesterol [(3 $\beta$ )-Ergost-5-en-3-ol].

La relación del contenido estigmasterol/campesterol, se usa para determinar la adulteración en manteca de cacao (Jee, 2002) (Ver Tabla No. 3). Se ha determinado que las condiciones de tostado del cacao influyen en el contenido de fitoesteroles (Oracz, *et al.*, 2014).

**Tabla 3.** Relación de estigmasterol/campesterol en manteca de cacao.

Esteroles gr/kg	% de Estigmastero / % de Campesterol
1.8	2.8 - 3.5

Fuente: (Belitz y Schierberle, 2009)

## POLIFENOLES

Son moléculas caracterizadas por poseer anillos fenólicos, estas sustancias bioactivas presentan capacidad antioxidante por su estructura molecular (Giacometti, *et al.*, 2015). El contenido de antioxidantes encontrados en las semillas de cacao es superior al del vino y el té (Rogers y Alipo, 2008). Algunos polifenoles identificados en semillas de cacao y subproductos son catequinas, flavonoides, antocianinas y procianidinas (Hammerstone *et al.*, 1999).

Se ha encontrado que el contenido de polifenoles y actividad antioxidante tiende a disminuir en los procesos de tostado del cacao en función del tiempo y la temperatura (Ioannone, *et al.*, 2015; McFarlina, *et al.*, 2015), por ello seguramente la mayor capacidad antioxidante se encuentra en cacao molido y menor en tostado (Chávez Rivera y Ordoñez, 2013; Zapata Bustamante y Tamay, 2013).

Estudios *in vitro* han demostrado que los polifenoles del chocolate tienen capacidad de controlar reacciones de oxidación del LDL o de daños oxidativos al ADN (Maydata Gutierrez, 2002).

**Flavonoides:** Los polifenoles más abundantes en la semilla de cacao son flavonoides, entre 6 y 8 % de peso seco (Grassi *et al.*, 2008). Alguno de ellos son (+) Catequina, (-) Epicatequina, (+) Galocatequina, (+)-Epilagocatequina (Rimbach, *et al.*, 2009). Los polifenoles son beneficiosos en la prevención del cáncer, la salud vascular, enfermedades cardiovasculares, el deterioro celular (Manach y Donovan, 2004). Nehlig (2013) menciona que el consumo de cacao rico en flavonoides puede ayudar a mejorar la salud vascular y aumentar el flujo sanguíneo cerebral; también inhiben la muerte

neuronal por apoptosis inducida por neurotóxicos. Otros alimentos que contienen flavonoides son la piel de frutas, vino tinto (Hara *et al.*, 1995), soya, té (López *et al.*, 2001).

**Procianidinas:** En las semillas de cacao mediante técnicas de HPLC y espectrofotometría de masas se han encontrado diversas procianidinas como la B1, B2, B3, B4, B5, C1 y D (Hammerstone *et al.*, 1999 y Marcano y Hasegawua, 2002).

El efecto de estas sustancias es de interés por su potente actividad biológica, capacidad antioxidante y reducción de riesgo de enfermedades cardiovasculares, formación de coágulos, algunos que también las contienen son: canela, semillas de uva, mora azul, etc. (Santos-Buelga y Scalbert, 2000, Rios, *et al.*, 2002; Rusconi, *et al.*, 2013).

**Antocianinas:** En el cacao se encuentran la cianidin 3- $\alpha$  -L arabinosa y la cianidin 3- $\alpha$  -L galactosa, estos son compuestos de naturaleza hidrosoluble y responsables de los colores rojo, púrpura y azul de las plantas y frutos, cuando carecen del grupo glúcido se denominan antocianidinas (Taiz y Zeiger, 2006). Análisis de antocianinas (cianidina-3-glucósido) mediante espectrofotometría UV, realizados por Chávez Rivera y Ordoñez, (2013) en semillas de cacao enteras mostraron contenidos de  $1,490 \pm 0,043$  mg/g.

En general las antocianinas son de interés industrial por su capacidad de colorear los alimentos; así como en medicina, ya que son potentes antioxidantes, antidiabéticos, anti cancerígenos y pueden mejorar la agudeza visual (Shipp y Abdel-Aal, 2010). Otros alimentos fuentes de antocianinas son el maíz morado y azul, las bayas, uvas rojas, etc. (Aguilera Ortiz, *et al.*, 2011).

**Resveratrol:** Este compuesto se ha reportado tiene propiedades antioxidantes, anti cancerígenas y cardioprotectoras (Vidavalur *et al.*, 2006). Se le ha encontrado en uvas, vino, jugos de uvas, arándanos, etc. (Wang *et al.*, 2002). Counet, *et al.* (2006) reportó que mediante HPLC ha identificado *trans*-resveratrol en licores de cacao (0.4 ppm) y chocolate oscuro (0.5 ppm) en muestras provenientes de Costa de Marfil .

## CONCLUSIONES

Las investigaciones en semillas de cacao han demostrado que contienen sustancias con potencial nutricional y farmacológicos importantes, que no se encuentran en las mismas proporciones ni con la misma actividad biológica en sus derivados ya que se pierden durante su procesamiento, por ello es necesario su extracción y purificación. Muchas de estas sustancias también se encuentran en otros alimentos como el resveratrol en las uvas y la teofilina en

el té. El conocer estas propiedades resulta de interés para fomentar su conservación y uso sustentable en sureste de México, que tiene una larga tradición chocolatera.

### ***Agradecimientos***

*Orlando Lopez Baez, Sandra I. Ramírez González,  
Ricardo Quiroga Madrigal, Lucio Escobar C., Rafael Escobar,  
Víctor M. Ballinas Cruz y Rosi Ballinas Gómez.*

## BIBLIOGRAFÍA

- Adinolfa, B., Romaninib, A., Vanni, A., Martonotti, E., Chicca, A., Fogli, S., y otros. (2013). Anticancer activity of anandamide in human cutaneous melanoma cells. *European Journal of Pharmacology*, 718, 15 October (1–3), 154–159.
- Aguilera Ortiz, M., Reza, M. d., Chew, R., & Meza, J. (2011). Funtional Properties of anthocyanins. *Biotecnia, Revista de Ciencias Biologicas y de la Salud, México*. XIII (2), 16-22.
- Alkema, M. J., Hunter-Ensor, M., Ringstad, N., & Horvitz, H. R. (2005). Tyramine Functions Independently of Octopamine. *Neuron*, 46 (April 21), 247–260.
- Álvarez García, Yolanda; Farré Albaladejo, Magí; Barral Tafalla, Diego; Pardo Lozano, Ricardo; (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones, Sin mes*, 225-238.
- Harue Wakao, S. (2002). Estudio de la variación del contenido de alcaloides en Cacao de producción nacional durante el beneficio. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
- Awad, A., Chen, Y., Fink, C., & Hennessey, T. (1996). Beta-Sitosterol inhibits HT-29 human colon cancer cell growth and alters membrane lipids. *Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't*, 16 (5A), 2797-2804.
- Barnes, P. J. (2003). Theophylline, New Perspectives for an Old Drug. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167 (6), 813-818.
- Belitz, H.-D., y Schierberle, P. (2009). *Food Chemistry* (4th revised and extended Ed.). Berlin: Springer.
- Brunetto, M. d., Gutierrez, L., Delgado, Y., Galignani, M., Zambrano, A., Gómez, A., y otros. (2007). Determination of theobromine, theophylline and caffeine in cocoa samples by a high-performance liquid chromatographic method with on-line sample cleanup in a switching-column system. *Food Chemistry*, 100, 459–467.
- Capasso, F., Pascuale, R., & Grandolini, G. (2011). *Farmacognosia: Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali* (Segunda ed.). Italia: Springer-Verlag-Italia.
- Chávez Rivera, R. E., y Ordoñez, E. S. (2013). Polifenoles Totales, Antocianinas y Capacidad Antioxidante (DPPH y ABTS) durante el procesamiento. *Revista ECIPerú*, 10 (1), 41-50.
- Clark, M. (2008). *Chocolate* (Segunda ed.). Barcelona, España: Ediciones Ceac.
- Counet, C., Callemien, D., & Collin, S. (2006). Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid. *Food Chemistry*, 98 (4), 649–657.

- Crozier, A., Hashihara, H., & Tomas-Barbéran, F. (2012). *Teas, Cocoa and Coffee: Plant Secondary Metabolites and Health* (First Publishing Ed.). U.K: Willey-Blackwell.
- Domínguez, G. (2012). Bioconversión de la cascarilla de cacao por *Aspergillus niger* para la obtención de quitosano. Recuperado el 8 de Mayo de 2015, de Repositorio Institucional de la Universidad Central de Venezuela: <http://saber.ucv.ve>
- Dutta, P. C. (2004). *Phytosterols as Functional Food Components and Nutraceuticals*. Estados Unidos de América: Marcel Dekker inc.
- EFSA. (2012). Scientific Opinion on the safety of stigmasterol-rich plant sterols as food additive. *EFSA Journal*, 10 (5), 2659.
- Fowler, C. J. (2003). Plant-derived, synthetic and endogenous cannabinoids as neuroprotective agents: Non-psychoactive cannabinoids, ‘entourage’ compounds and inhibitors of N-acyl ethanolamine breakdown as therapeutic strategies to avoid psychotropic effects. *Brain Research Reviews*, 41 (1), 26-43.
- Gabay, O., Sanchez, C., Salvat, F., Chevy, F., Breton, M., Nourissat, G., y otros. (2010). Stigmasterol: a phytosterol with potential anti-osteoarthritic properties. *Osteoarthritis Research Society International*. Published by Elsevier Inc., 18 (1), 106–116.
- García Sánchez, L. C., Benavides Melo, J. G., & Mayorga, F. (2013). Estudio teórico de endocannabinoides análogos a anandamida. *Revista Científica: Ciencia, Ingeniería y Educación Científica*, 1 (17), 94-103.
- Garti, N., & Widlak, N. R. (2015). *Cocoa Butter and Related Compounds*. Elsevier.
- Giacometti, J., Mazor Jolić, S. M., & Josić, D. (2015). Chapter 73 – Cocoa Processing and Impact on Composition. En V. Preedy (Ed.), *Processing and Impact on Active Components in Food* (págs. 605–612). San Diego: Academic Press.
- Gil, A. (2010). *Tratado de nutrición. Tomo II, Composición nutritiva de los alimentos*. (2da ed.). Madrid: Editorial Medica Latinoamericana. Cap. 13.
- González Lauk, V. (2005). *Cacao en México: competitividad y medio ambiente con alianzas (Diagnóstico rápido de producción y mercadeo)*. En Base a un documento de Gilberto Amaya para USAID (United States Agency International Development). Chemonics International Inc., 93 p. Recuperado de [http://www.fec-chiapas.com.mx/sistema/biblioteca\\_digital/cacao-en-mexico-competitividad-y-medio-ambiente.pdf](http://www.fec-chiapas.com.mx/sistema/biblioteca_digital/cacao-en-mexico-competitividad-y-medio-ambiente.pdf).
- Grassi, D., Desideri, G., Necozione, S., Lippi, C., Casale, R., Properzi, G., Blumberg, JB y Ferri, C. (2008). Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects

- after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J. Nutr.* 2008;138:1671–1676.
- Greenshaw, A. (1989). Functional interactions of 2-phenylethylamine and of tryptamine with brain catecholamines: implications for psychotherapeutic drug action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* , 13 (3-4), 431-43.
- Hammerstone JF, Lazarus SA, Mitchell AE, Rucker R y Schmitz HH. (1999) Identification of procyanidins in cocoa (*Theobroma cacao*) and chocolate using high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 1999;47:490–496.
- Hara, Y., Luo SJ., Wickremasinghe, RL. y Yamanishi T. (1995). Special issue on tea. *Food Reviews International.* 11:371–542.
- Hung B, Falero A, Pérez C, Tirado S, Balcinde Y, Pineda M. (2008). Fitosteroles. Parte 2: Fuentes de obtención, formas de uso y posición actual en el mercado. *Rev CENIC Ciencias Biológicas,* 2008; 39(2):97-103
- Ikedda, I., Tanabe, Y., & Sugano, M. (1989). Effects of sitosterol and sitostanol on micellar solubility of cholesterol. *Journal Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* , Aug;35 (4), 361-9.
- Ioannone, F., Di Mattia, C., De Gregorio, M., Sergi, M., Serafini, M., & Sacchetti, G. (2015). Flavanols, proanthocyanidins and antioxidant activity changes during cocoa (*Theobroma cacao* L.) roasting as affected by temperature and time of processing. *Food Chem,* 1 (174), 256-6.
- Jee, M. (2002). *Oil and fat Authentication* (Quinta Ed.). Boca Raton, Florida, USA: CRC press LLC.
- Ju, Y. H., Clausen, L. M., Allred, K. F., Almada, A. L., & Helferich, W. G. (2004). Beta-Sitosterol, Beta-Sitosterol Glucoside, and a Mixture of Beta-Sitosterol and Beta-Sitosterol Glucoside Modulate the Growth of Estrogen-Responsive Breast Cancer Cells In Vitro and in Ovariectomized Athymic Mice . *Journal of Nutrition* , 1145-1151, 1145-1151.
- Kakade, A. N., y Magdum, C. S. (2012). *Int. J. of Pharm. & Life Sci. (IJPLS).* HPLC analysis of  $\beta$ -sitosterol in herbal medicine and vegetable oil, 3 (May) (5), 1666-1669.
- Korolkovas, A., & Burckhalter, J. H. (1983). *Compendio esencial de química farmaceutica* (en español ed.). Barcelona: Reverte, S.A.
- Laezzaa, C., D'Alessandro, A., Paladino, S., Malfitano, A. M., Proto, M. C., Gaggero, P., y otros. (2012). Anandamide inhibits the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway in human breast cancer MDA MB 231 cells. *European Journal of Cancer* , 48, November 2012 (16), 3112–3122.
- López - Báez, O. y Ramírez - González, S. I. (2009). Mejoramiento genético y propagación como estrategia para la sustentabilidad del *Theobroma cacao* L. en México. *En Congreso Internacional de Cacao en Investiga-*

- ción, Transferencia de Tecnología, Comercialización: Presente y Futuro*. 21 de octubre del 2009. Bucaramanga, Colombia.
- Lorenzo, P., Landero, J. M., Leza, J. C., & Lizasoain, I. (2009). Drogo dependencias (Tercera ed.). Madrid, España: Editorial Médica Panamericana S.A.
- Manach, C., y Donovan, J. (2004). Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans. *Free Radic Res*, Aug; 38 (8), 771-85.
- Marcano, D., y Hasegawua, M. (2002). *Fitoquímica Organica* (Segunda ed.). Venezuela: Torino.
- Martínez-Pinilla, E., Oñatibia-Astibia, A., & Franco, R. (2015). The relevance of theobromine for the beneficial effects of cocoa consumption. *Frontiers in Pharmacology*, Feb. 20; 6 (30).
- Maydata Gutiérrez, B. A. (2002). Chocolate, Polifenoles y Protección a la Salud. *Acta Farm. Bonaerense*, 21 (2), 149-52.
- Mayorga Niño, F., & Torres Vidales, G. (2014). *Revista Mexicana de Oncología*, 26 (3), 158-174.
- McFarlina, B., Venable, A. S., Henning, A. L., Prado, E. A., Best Sampsona, J. N., Vingrena, J. L., y otros. (2015). Natural cocoa consumption: Potential to reduce atherogenic factors? *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26 (6), 626-632.
- Medrano, J. (2010). Reflexiones nerviosas. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 30 (107), 498-507.
- Melzig, M. F., Putscher, I., Henklein, P., & Habera, H. (2000). In vitro pharmacological activity of the tetrahydroisoquinoline salsolinol present in products from *Theobroma cacao* L. like cocoa and chocolate. *Journal of Ethnopharmacology*, 73 (1-2), 153-15.
- MÉXICO. (2013). Norma Oficial Mexicana, NOM-186-SSA1/SCFI-2013, Cacao, chocolate y productos similares, y derivados del cacao. Especificaciones sanitarias. Denominación comercial. Métodos de prueba. Publicado el 8 de abril de 2013 en el Diario Oficial de la Federación; México, D.F.
- Miranda, F. (1962). Wild cacao in the Lacandona forest, Chiapas, México. *Cacao* (Turrialba), 7:7. CATIE: Costa Rica.
- Morales J, J. d., García J, A., & Méndez B, E. (2012). ¿Qué sabe usted acerca de...Cacao? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43 (4), 79-81.
- Morris, K., & Taren, D. (2005). Chocolate, Brain Metabolism. *Gazette Karger*, The Karger Gazette, provided free to the biomedical community, appears once a year, highlighting a specially selected topic in biomedicine. , November (68), 5-7.
- Murray, J. (2007). *Cocoa bean to chocolate* (Segundo Ed.). Minnesota: ABDO Publishing Company.

- Motamayor, J. C., Riesterucci A-M., Lopez P.A. y Lanaud, C. (2002a). The impact molecular analysis on interpretations concerning the origin and domestication of *Theobroma cacao L.* In International conference on Science and Technology for managing plant genetic diversity in the 21 st century, IPGRY, PORIM, Rome: IPGRY, Resume.
- Motamayor, J.C., Riesterucci, A.M., López, P. A., Ortiz, C.F., Moreno, A. y Lanaud, C. (2002b). Cacao domestication I: the origin of the cacao cultivated by the Mayas. *Heredity*, 89(5), 380-386. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.hdy.6800156>
- Naoi, M., Maruyama, W., Dostert, P., & Hashizume, Y. (1997). N-methyl-(R) salsolinol as a dopaminergic neurotoxin: from an animal model to an early marker of Parkinson's disease. *J Neural Transm , Suppl.* 1997;50 (50), 89-105.
- Nehlig, A. (2013). The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. *British Journal of Clinical Pharmacology* , 75 (3), 716–727,.
- Orazc, J., Nebesny, E., & Żyżelewicz, D. (2014). Effect of roasting conditions on the fat, tocopherol, and phytosterol content and antioxidant capacity of the lipid fraction from cocoa beans of different *Theobroma cacao L.* cultivars. *European Journal of Lipid Science and Technology* , 116 (8), 1002-1014.
- Plaza, I. (2001). Los fitosteroles, el colesterol y la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* , 13 (5), 209-18.
- Polagruto, J., Wang-Polagruto, J., Braun MM, M., Lee, L., Kwik-Urbe, C., & Keen, C. (2006). Cocoa flavanol-enriched snack bars containing phytosterols effectively lower total and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Diet Assoc.* , 106 (11), 1804-13.
- Portillo, E., Fuenmayor, D., Rodríguez, B., y Díaz, R. (2011). La fermentación sobre el contenido de purinas en cacao Criollo e Híbrido (*Theobroma cacao L.*) del Sur del Lago de Maracaibo. *Luz Repositorio Académico, Revista de la facultad de agronomía*, 28 (1), 228-237.
- Puentes, O., Dávila, M., Minorta, Y., Sulbarán, M., & Cárdenas, J. (2009). Alternativa Socioeconómica del uso del cacao en la elaboración del Muffin. *Revista Científica Juvenil, VII -VIII (2008-2009)*, 201-202.
- Ramírez González, S. I., López Báez, O., y Ruíz Rojas, J. L. (2012). Agencias universitarias para el desarrollo e innovación: propuesta de la UNACH ante los problemas del sector agropecuario chiapaneco. *ESPACIO I + D, Revista Digital de la Universidad Autónoma de Chiapas*, 1(1), 1-28.
- Ramírez González, S. I., López Báez, O., Espinosa Zaragoza, S., Hernández Márquez, I. E., y García Gómez, S. (2014). Implementación de la meto-

- dología de selección participativa de Cacao en el municipio de Tecpatán, Chiapas- México. Espacio I +D, Revista digital de la Universidad Autónoma de Chiapas, 3(6), 11-29
- Riggin, R. y Kissinger, P. (1976). Identification of salsolinol as a phenolic component in powdered cocoa and cocoa-based products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1976 24 (4), 900-900. DOI: 10.1021/jf60206a043
- Rimbach, G., Melchin, M., Moehring, J., & Wagner, A. E. (2009). Polyphenols from Cocoa and Vascular Health—A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(10), 4290–4309. <http://doi.org/10.3390/ijms10104290>
- Rios, L. Y., Bennett, R. N., Lazaru, S. A., Révész, C., Scalbert, A., & Will, G. (2002). Cocoa procyanidins are stable during gastric transit in humans. *American Journal Clinical Nutrition*, 76, 1106–10.
- Rogers, M., y Alipo, T. (2008). *Sweet Gratitude: A New World of Raw Desserts*. Berkeley, California: North Atlantic Book.
- Romero-Cortes, T., Salgado-Cervantes, M. A., García-Alamilla, P., García-Alvarado, M. A., Rodríguez-Jiménez, G. d., Hidalgo-Morales, M., y otros. (2013). Relationship between fermentation index and other biochemical changes evaluated during the fermentation of Mexican cocoa (*Theobroma cacao*) beans. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93 (10), 2596-2604.
- Rusconi, M., Pinorini, M. T., & Conti, A. (2013). Proanthocyanidins of Cocoa: Bioavailability and Biological Activities. En K. G. Ramawat, & J. M. Merillon (Edits.), *Natura Products* (págs. 2311-2332). Berlin: Springer-Verlag.
- Santos-Buelga, C., & Scalbert, A. (2000). Proanthocyanidins and tannin-like compounds – nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J. Sci. Food Agric.* , 80 (7), 1094–1117.
- Shimazu, S., & Miklya, I. (2004). Pharmacological studies with endogenous enhancer substances: B-phenylethylamine, tryptamine, and their synthetic derivatives. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* , 28, 421 – 427.
- Shipp, J., & Abdel-Aal, E.-S. M. (2010). Food applications and physiological effects of anthocyanins as functional food ingredients. *Open Food Science Journal*, 4, 7-22.
- Taiz, L., & Zeiger, E. (2006). *Fisiología vegetal* (III ed., Vol. Volumen I). Castello de la plana: Universitat Jaume I. Publications.
- Vasudevan, D. M., y Sreekumari, S. (2012). *Texto de Bioquímica para Estudiantes de Medicina*. JP Medical Ltd.

- Velayos, J. L. (2009). Medicina del sueño (Primera edición ed.). Madrid: Panamericana. Pag 64.
- Vidavalur, R., Otani, H., Singal, P. K., & Maulik, N. (2006). Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Experimental & Clinical Cardiology*, 11(3), 217–225.
- Villagomez, S., y Arguello, Y. (2013). Optimización y Aprovechamiento Del Residuo (Exudado Del Mucílago) De La Almendra Fresca Del Cacao (*Theobroma cacao L.*) En La Elaboración De Vinagre, Tesis de grado. Quito: Universidad Tocológica Equinoccial.
- Wang, Y., Catana, F., Yang, Y., Roderick, R. y Van Breemen, R. B. (2002). An LC-MS method for analysing total resveratrol in grape juice, cranberry juice and wine. *Journal of agricultural and food chem.* 48, 253,256.
- Watson, R., Preedy, V. R., & Zibadi, S. (2012). *Chocolate in Health and Nutrition*. Springer Science & Business Media.
- Xie, G., Hipólito, L., Zuo, W., Polache A, G. L., & Granero, L. K. (2012). Sal-solinol stimulates dopamine neurons in slices of posterior ventral tegmental area indirectly by activating  $\mu$ -opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* , Apr; 341 (1), 43-50.
- Zapata Bustamante, S., Tamayo Tenorio, A., & Rojano, B. A. (2013). Efecto de la fermentación sobre la actividad antioxidante de diferentes clones de cacao colombiano. *Rev Cubana Plant Med* , 18 (3).