

## INVESTIGACIÓN

# ¿LOS ÁCIDOS GRASOS PRESENTES EN LÍQUIDOS MATERNOS PARTICIPAN EN LA COMUNICACIÓN MATERNO- INFANTIL?

Ma. Remedios Mendoza-López<sup>1</sup> [remendoza@uv.mx](mailto:remendoza@uv.mx)

Carlos M. Contreras<sup>2,3</sup>, [ccontreras@uv.mx](mailto:ccontreras@uv.mx)

Ana G. Gutiérrez-García<sup>2,4</sup> [angutierrez@uv.mx](mailto:angutierrez@uv.mx)

Cynthia Díaz-Marte<sup>5</sup> [cynthia61@hotmail.com](mailto:cynthia61@hotmail.com)

<sup>1</sup> Unidad de Servicios de Apoyo en Resolución analítica (SARA),

<sup>2</sup> Instituto de Neuroetología, <sup>3</sup>Unidad Periférica Xalapa, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, <sup>4</sup> Facultad de Psicología, Universidad Veracruzana. <sup>5</sup> Hospital Escuela, Universidad Veracruzana.

## RESUMEN

Existe evidencia de la presencia de compuestos que participan en el reconocimiento temprano madre-hijo a través de la olfacción. Este reconocimiento podría deberse a la presencia de señaladores en líquidos biológicos que actúan en la interfase madre-hijo. Algunos estudios conductuales realizados en seres humanos muestran que existe un reconocimiento del recién nacido hacia su madre y por lo tanto una preferencia por el olor corporal de la madre. En seres humanos, de manera similar a lo reportado en otros mamíferos, se han identificado ácidos grasos presentes tanto en el líquido amniótico, como en el calostro y la leche materna que, al parecer, actúan como marcadores químicos desde el período fetal.

**Palabras clave:** ácidos grasos, feromonas, impronta intrauterina, líquido amniótico.

## **ABSTRACT**

There is evidence for the presence of compounds that participate in the early mother-infant recognition by olfaction. This recognition could be due to markers in maternal body fluids. Some behavioral studies in humans show an efficient recognition of the newborn to his/her mother and therefore a preference for their mother body odor. In humans, similarly to other mammals it has been identified fatty acids in the amniotic fluid, colostrum and maternal milk which seemingly act as chemical markers from the fetal period.

**Key words:** fatty acid, pheromones, olfactory imprinting, amniotic fluid.

A lo largo de la historia evolutiva los organismos han desarrollado estrategias de comunicación específica para identificar y atraer a sus parejas. En la mayoría de las especies la comunicación mediada por sustancias químicas regula tanto el comportamiento social como el reproductivo (Schwende et al., 1984; Novotny et al., 1985; Andreolini et al., 1987; Jemiolo et al., 1987; Novotny et al., 1990; Dominic, 1991; Brennan, 1999). Este intercambio informativo involucra la emisión y detección de moléculas llamadas feromonas que permiten la comunicación química, la cual resulta fundamental para las relaciones intra e interespecie (Gutiérrez-García y Contreras, 2002; Wyatt, 2003).

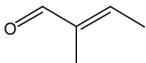
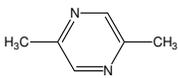
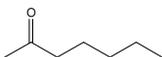
Las feromonas son compuestos químicos que transmiten información entre miembros de al menos la misma especie por la vía olfativa. Karlson y Lüscher (1959) definieron a las feromonas como sustancias secretadas al exterior por un emisor y que, al ser percibidas por un individuo receptor de la misma especie, producen una reacción específica en el sujeto receptor. En la actualidad, las feromonas se clasifican como señaladoras (Potts et al., 1991; Yamazaki et al., 2000) y moduladoras (Jacob y McClintock, 2000) y estas categorías se agregan a las originales liberadoras ("releaser") y promotoras ("primers"). Las liberadoras producen una respuesta conductual inmediata, en cambio las promotoras promueven una respuesta endocrina lenta (Aron, 1979). Las feromonas señaladoras llevan información acerca del emisor, tal como la identidad individual o de grupo, la cual podría ser importante en el

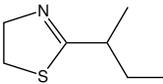
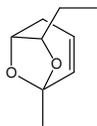
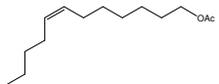
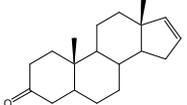
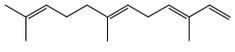
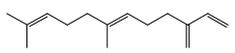
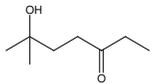
reconocimiento de las crías y en la elección de pareja (Potts et al., 1991; Yamazaki et al., 2000). Las feromonas moduladoras, influyen en el estado de ánimo y las emociones, en tanto modulan el afecto (Jacob y McClintock, 2000).

Estas sustancias han sido identificadas en muchas especies, desde insectos, hasta elefantes en donde suelen actuar, por ejemplo, como señales sexuales, de alarma o como identificadores de parentesco (tabla 1) (Wyatt, 2003).

**Tabla 1.** Resumen de feromonas en mamíferos, su estructura y su efecto.

(Novotny, 2003; Baxi et al., 2006; Gutiérrez-García et al., 2006). PM = Peso molecular. Abrev. OVN, órgano vómeronasal.

Compuesto	Estructura	PM	Especie	Efecto	Mediador
2-metilbut-2-enal		84.1	Conejo (Oryctolagus cuniculus)	Búsqueda del alimento por el recién nacido	Sistema olfativo
2,5-dimetilpirazina		108.1	Ratón (Mus musculus)	Retrasa la pubertad en hembras	OVN
2-Heptanona		114.2	Ratón (Mus musculus) rata Winstar	Amplia el estro/ inductor de ansiedad	OVN

2-sec-butil-4,5dihidrotiazol		143.3	Ratón ( <i>Mus musculus</i> )	Atraer hembras, rechazar machos; induce el efecto de Whitten	OVN
2,3-dehidro-exo-brevicomín		154.2	Ratón ( <i>Mus musculus</i> )	Atraer hembras, rechazar machos; induce el efecto de Whitten	OVN
acetato de (z)-7-dodecenilo		226.4	Elefante asiático ( <i>Elephas maximus</i> )	Atraer machos	OVN
5- $\alpha$ -Androst-16-en-3-ona		272.4	Cerdo ( <i>Sus scrofa</i> )	Favorece el acoplamiento en hembras	Sistema olfativo
E,E- $\alpha$ -farneseno		204.35	Ratón ( <i>Mus musculus</i> )	Acelera la pubertad en hembras	OVN
E- $\beta$ -farneseno		204.35	Ratón ( <i>Mus musculus</i> )	Acelera la pubertad en hembras	OVN
6-hidroxi-6-metil-3-heptanona		144.21	Ratón ( <i>Mus musculus</i> )	Acelera la pubertad en hembras	OVN

Así, en la escala filogenética se detectan semejanzas en la organización del sistema olfatorio, al menos en los procesos fisiológicos y moleculares que subyacen al proceso de percepción química (Krieger y Breer, 1999); por lo que la presencia de compuestos similares que actúan como feromonas en diferentes especies, es un claro ejemplo de una posible continuidad filogenética que permite la comunicación no

verbal. Por ejemplo, en los elefantes hembras asiáticos, algunas mariposas y polillas el componente que media sus interacciones sexuales, es el acetato de (Z)-7-dodecenilo (Relly, 1996).

En años recientes se invirtió una notable cantidad de dinero para el estudio del genoma. Los resultados obtenidos dejan un marco teórico que merece ser ampliado y utilizado para el estudio de entre otras áreas de la ciencia, la conducta. Con claras modificaciones producto del avance del conocimiento, aun se mantiene vigente la idea de que un papel de los genes es dar lugar a procesos químicos, principalmente como moduladores de reacciones enzimáticas y procesos metabólicos. Los datos obtenidos mediante el estudio del genoma humano, despejaron una duda que partió de las observaciones sobre la evolución de las especies y los procesos de adaptación que permiten la supervivencia de las especies y de los individuos. En contrario a lo esperado por muchos autores son más las analogías entre los genomas que las diferencias. Lo que esto significa es que en la naturaleza, la mayor parte de los procesos enzimáticos tienen las mismas bases químicas, en tanto funcionales y que estos procesos son compartidos por diversas especies pobladoras del planeta. Y tal incluye no sólo a las especies de reptiles, aves y mamíferos, también lo hace con las plantas.

Es posible tomar como ejemplo, los procesos químicos y enzimáticos involucrados, por ejemplo en el metabolismo de la glucosa. Se trata de un proceso general a todas las especies. De la misma manera ocurre para los procesos que regulan la división celular y la reproducción. Muchos de estos procesos son idénticos en todas las especies. Desde este punto de vista deja de sorprender el hecho de que el origen de los estudios de la fisiología neuronal, del potencial de acción, de la conducción en los axones y dendritas, se hayan realizado en especies muy distintas a los mamíferos, tales estudios fueron realizados en una especie marina, un molusco y los resultados que se obtuvieron en la primera mitad del siglo pasado, no son válidas solamente para ese molusco, lo son para todas las especies cuya conducta está regulada por redes neuronales. Entonces, para el caso de la comunicación feromonal es de esperarse que existan muchas analogías, en las sustancias involucradas y, desde luego, en sus acciones.

Es verdad que el estudio de las feromonas no se inició en mamíferos, los primeros estudios fueron realizados en insectos. Muchas especies de insectos tienen una organización social perfectamente establecida, en la cual cada miembro de una colonia dada tiene un cierto papel. Pero ¿existe alguna forma de comunicación entre

ellos? Cuando esta pregunta fue elaborada parecía que se estuviese entrando en el campo de la ciencia ficción. Se trata de animales con un grado de especialización sensorial extremadamente limitada cuando se compara, por ejemplo con los vertebrados, pero resulta ser extraordinariamente eficaz para la especie. Un insecto carece de ojos, en su lugar tiene un complejo órgano capaz de detectar luces y sombras, lo que le permite una adaptación cuasi perfecta para el medio en que viven. Sabemos que la organización de su sistema nervioso está basada en la presencia de ganglios, es decir, sitios en los que se concentran cuerpos neuronales y que estas neuronas con sus dendritas y axones forman las redes necesarias para llevar a cabo con eficiencia las funciones sensoriales y motoras que requiere la especie. Sus antenas son en realidad órganos táctiles, sensoriales, semejantes a las vibrisas (bigotes) de muchas especies de mamíferos. Sin embargo, las feromonas son sustancias químicas y deberían ser captadas por órganos especializados, receptores. No es claro que los insectos posean un sistema olfativo, el caso es que estos seres son capaces de captar información química proveniente del medio ambiente por receptores especializados que se encuentran en sus patas. Lo que llamó y aun llama la atención es que algunos insectos, por ejemplo las abejas, en su organización social existen algunos individuos que tienen el papel de explorar el entorno, detectar fuentes de alimento e *informar* al resto de la colonia sobre el sitio en que se encuentra el alimento. Lo que se vio es que son capaces de liberar sustancias trazadoras. La o las abejas exploradoras quizá sigan un curso errático y al menos en apariencia desordenado en la búsqueda de un campo útil a resto de la colonia, cuando lo encuentran algo hacen en el grupo que finalmente conduce a que el enjambre se dirija sin errores hacia la fuente de alimentos encontrada. Por supuesto que existe una analogía con los mamíferos. En una tropa de monos, existe al menos uno de los miembros que se distingue por su habilidad para localizar fuentes de alimento que llevarán al grupo a un medio propicio para lograr su forrajeo, su alimentación. Sin duda existen formas de comunicación que van más allá de la comunicación verbal y aún la corporal. El candidato número uno es el sistema olfatorio, el cual puede dar lugar a formas de comunicación extremadamente eficaces e incluso, suponemos, a formar lazos perdurables de afinidad.

### **Sistema olfativo y feromonas**

En los mamíferos existen dos sistemas quimiosensoriales independientes que transducen la información feromonal, se trata de el sistema olfativo principal y el

órgano vomeronasal (Breer et al., 2005), aunque en realidad parecen existir cinco clases de quimiorreceptores nasales. El más estudiado es el receptor olfatorio. Contiene células bipolares ciliadas localizadas en la parte superior de la mucosa olfatoria, que establecen contacto con los glomérulos del bulbo olfatorio principal (Baxi et al., 2006). El órgano vomeronasal (órgano de Jacobson) se encuentra en la parte basal de la nariz y contiene un epitelio sensorial que está presente en los mamíferos, a excepción de los cetáceos (ballenas y delfines) (Carlson, 1998; Baxi et al., 2006). La tercera clase de células son las terminales quimiorreceptoras del nervio trigémino que están relacionadas con la sensibilidad nociceptiva y táctil. Un cuarto grupo separado de receptores olfatorios se localiza sobre el septum nasal anterior del epitelio olfatorio y constituyen el órgano septal (de Maser). Finalmente, el nervio terminalis inerva la cavidad nasal y aunque su función quimiorreceptora no ha sido aclarada del todo, también parece participar en la detección de feromonas (Brunjes y Frazier, 1986).

Los mecanismos sensoriales que permiten la detección de muchas sustancias que no son volátiles, como los ácidos grasos, ha llevado a los investigadores a proponer una participación multisensorial, con la participación de los sistemas olfativo, gustativo y somatosensorial, por lo que la estimulación olfatoria también parece ocurrir a través de la vía retronasal, por ello, las neuronas en la corteza orbitofrontal de primates responden a la entrega retronasal del olor de la crema (Rolls et al., 1999) y la detección de los ácidos grasos puede ocurrir sin entradas olfativas o táctiles, es decir, gustativas (Chalé-Rush et al., 2007), lo cual es relevante en situaciones en las que el sujeto está inmerso en un ambiente líquido, como ocurre en la vida intrauterina.

En el ser humano la detección y procesamiento de los estímulos odoríferos ocurre a través del sistema olfatorio. Las moléculas odoríferas se transportan por el aire a la nariz y se unen a los receptores en las células epiteliales que recubren la cavidad nasal y desencadenan una señal eléctrica única para esa molécula. Esta señal viaja a través del nervio olfatorio al bulbo olfatorio y de ahí a la amígdala del lóbulo temporal en donde se integra el comportamiento emocional. Otras señales son enviadas al hipotálamo y otras al hipocampo, el cual está relacionado con el aprendizaje y la memoria. Así la percepción del olor depende de la manera en que varias estructuras del cerebro interpretan una variedad compleja de señales (Pendick, 1997; Carlson, 1998). El sistema vomeronasal procesa la información proveniente de feromonas vía el bulbo olfatorio accesorio, a diferencia de la información percibida por el epitelio olfatorio, que es enviada al cerebro por conexión con el bulbo olfatorio principal. Se muestra también algunos centros del sistema nervioso central de procesamiento de los mensajes olfatorios, para cada sistema de percepción.

El sistema olfativo de los mamíferos regula una amplia gama de funciones integrativas tales como la regulación fisiológica, las respuestas emocionales (ansiedad, miedo, afecto), funciones reproductivas (conducta sexual y maternal) y conductas sociales (reconocimiento de conespecíficos, familia, clan o intrusos). Las emociones *per se* son eventos transitorios, producidos en respuesta a estímulos emotivos que generan reacciones de alertamiento y cambios en la motricidad y estados sentimentales subjetivos. Los procesos emocionales son cruciales para la supervivencia (Critchley, 2003). La amígdala, juega un papel prominente en la memoria emocional (Haas y Canli, 2008) y, conviene destacar que las memorias para eventos emocionales son más persistentes e intensas que otros tipos de memorias (Phelps, 2004). La amígdala recibe información acerca de los significados emocionales de un estímulo, resultando en la codificación perceptual de eventos emocionales. Dado que el olfato es una sensación química que tiene una poderosa relación con la emoción (Herz et al., 1999), los olores tienen la propiedad de evocar vívidamente recuerdos de una experiencia particular del pasado (Chu y Downes, 2000). Un ejemplo de ello es el fenómeno Proust, que ilustra la capacidad de los olores para evocar espontáneamente memorias autobiográficas altamente vividas, con tono afectivo intenso y muy antiguas (Chu y Downes, 2000).

Los olores que se encuentran en el ambiente en un determinado contexto pueden ser codificados paralelamente con detalles del acontecimiento y ser usados consecuentemente como señales para la recuperación de esos detalles (Hughes, 2004). La eficacia de los olores en la recuperación de la memoria responde a la relación entre una activación emocional y la información asociada con tales reacciones afectivas, lo cual podría deberse a la vía directa entre el sistema olfativo y la amígdala lo que permite asociar memorias emocionales directamente con el estímulo olfativo más que con cualquier otro estímulo de otra modalidad sensorial (Hughes, 2004).

Entonces, la memoria olfativa está asociada con experiencias altamente emocionales, de hecho, también los olores pueden precipitar memorias traumáticas (Vermetten y Bremner, 2003); así, el estudio de la asociación entre los olores y la conducta emocional ha sido útil para proporcionar información sobre la conducta y los mecanismos cerebrales relacionados en la modulación de la emoción, como el miedo (Takahashi et al., 2005). En efecto, los olores de predadores como el olor de gato, son efectivos para producir miedo condicionado en roedores (Blanchard et al., 2001), con la participación de la amígdala basolateral (Takahashi et al., 2005).

Por otro lado, los olores provocan respuestas de empatía. Entre otros autores, Spinella (2002) corroboró que la relación entre la empatía y los olores puede ser debida a que la emoción y el olor son regulados por estructuras cerebrales en común. La memoria olfativa también es importante en la conducta social, puesto que muchas especies de mamíferos se basan en aromas para obtener información sobre su ambiente, particularmente el social (Sánchez-Andrade y Bronwen, 2005); por ejemplo, para el reconocimiento de las crías y de individuos de la misma especie (Lai y Johnston, 2002).

Cabe mencionar que el sistema olfatorio tiene proyecciones importantes directas hacia el sistema límbico y pocas hacia la neocorteza, es decir, la comunicación olfativa existe, aún, cuando no nos damos cuenta, lo cual sugiere que una variedad de sustancias odoríferas pueden estar asociadas a muchos estados afectivos en todos los animales incluyendo al hombre.

Existe controversia si los seres humanos adultos poseen un sistema vomeronasal funcional (Doty, 2001). El órgano vomeronasal en el ser humano adulto es una pequeña y delgada estructura, mucho más primitiva que el sistema olfativo principal. Se encuentra ubicado detrás de las fosas nasales, en el tabique de la nariz y toma su nombre del hueso vómer, donde el tabique nasal se encuentra con el paladar duro (Firestein, 2001), está recubierto por un epitelio columnar pseudoestratificado. No hay acuerdo sobre si es un vestigio evolutivo o si respondemos a su estimulación aun de manera inconsciente (Harborne, 1993; Taylor, 1997) y hay quien supone que la respuesta a las feromonas es mediada sólo por el neuroepitelio olfativo más que por el órgano vomeronasal (Bhatnagar y Smith, 2001; Meredith, 2001), el caso es que el órgano vomeronasal es funcional en el humano recién nacido y desde antes (Smith y Bhatnagar, 2000).

Se ha postulado que el órgano vomeronasal, que forma parte de un sistema olfatorio secundario, indirecto, independiente y conectado neuralmente con el hipotálamo, es capaz de captar las feromonas, diferenciándolas así de los olores comunes, los cuales son percibidos por el sistema olfatorio principal y con consciencia de su percepción. Se postula que a diferencia de los olores comunes la percepción de las feromonas no es consciente (Kohl y Francoeur, 1995).

Los trabajos realizados hasta ahora en los humanos muestran la existencia de un órgano vomeronasal funcional en la percepción de feromonas, cuyos efectos parecen ocurrir tanto si el individuo está o no consciente de la detección del

compuesto, ya que se ha descrito que los atrayentes en su mayor parte son inodoros. El hecho de que durante mucho tiempo se considerara que en el humano, el órgano vomeronasal era vestigial, y pese a que en la actualidad haya trabajos que muestren que puede ser funcional, sugiere, por pura inercia filogenética, que no se puede descartar la presencia de un órgano vomeronasal en las demás especies de primates (Cerde et al., 2000).

### **Feromonas en seres humanos**

Si bien no se ha podido probar absolutamente, se piensa que algo sucede con la comunicación química entre humanos. En algunos casos parece haber una relación clara entre los olores y algunas respuestas humanas. Las feromonas son mejor conocidas por su habilidad de atraer a miembros del sexo opuesto (algo comprobado en insectos y roedores). Se piensa que estas señales químicas también proveen a los animales con información acerca de identidades y disparan cambios hormonales que estimulan la ovulación y maduración sexual y hasta precipitan el aborto. Lo que no está claro es si los humanos tienen feromonas que pueden desencadenar respuestas similares. La mayoría de los mamíferos pueden detectar feromonas a través de su sistema olfativo como también a través del órgano vomeronasal. Existe evidencia de que la nariz humana posee un órgano vomeronasal activo y puede secretar y detectar feromonas (Cerde et al., 2000). Parece claro, que las relaciones humanas están gobernadas por mucho más que señales químicas. Pero los científicos se han intrigado por la posibilidad de que parte de nuestro comportamiento pueda estar sutilmente afectado por compuestos secretados por nuestros pares. Berliner et al. (1996) presentan evidencia que, prueba que los humanos tienen un órgano vomeronasal funcional. Han purificado varias feromonas potenciales en la transpiración y otras secreciones humanas. Una secreción, purificada de la piel del hombre, parecería afectar el estado de ánimo de la mujer. En un estudio, se aplicó la secreción o un placebo directamente al órgano vomeronasal de 40 mujeres. Las mujeres expuestas a la secreción demostraron una disminución de afecto negativo.

Como los seres humanos también son mamíferos es muy probable que tanto el comportamiento como los aspectos fisiológicos de la biología humana estén influenciados por feromonas. Sin embargo en el caso de los humanos solo

recientemente se le ha conferido importancia a las señales químicas. Todas las evidencias apuntan que el olor es muy importante en las relaciones del ser humano así como la forma en que estos olores son producidos y percibidos. A diferencia de otros primates los seres humanos y los grandes simios tienen en la axila glándulas sebáceas y apócrinas, estas glándulas emiten una gran cantidad de productos naturales que rodean al cuerpo con un complejo de compuestos volátiles (Schaal y Porter, 1991).

En los seres humanos como en otros mamíferos, la preferencia hacia la mayoría de los olores se aprende, por lo tanto la experiencia individual y cultural es un factor importante. Soussignan et al. (1997) utilizaron las expresiones faciales de los bebés recién nacidos (neonatos) para juzgar sus respuestas a los olores (por ejemplo, la sonrisa o disgusto). La respuestas de los recién nacidos a algunos olores son muy diferentes a las de los adultos y esto continúa en la primera infancia (Schaal, 1991). Socialmente las respuestas adecuadas a algunos olores pueden ser aprendidas.

Las señales químicas son importantes en dos áreas principales de la biología y el comportamiento humano: Primero para el reconocimiento de parientes y familiares y para distinguir categorías biológicas como varón y mujer y en segundo lugar en la biología y el comportamiento reproductivo.

Desde que en 1971, Marta McClintock observó la influencia de las feromonas en la sincronización de los ciclos menstruales producida en mujeres que compartían su residencia ("efecto dormitorio"), se han venido investigando las feromonas humanas y su efecto en la neurofisiología y conducta de los seres humanos. Así, se las ha estudiado en la regulación de la ovulación (Cutler et al., 1986; Russell, Switz y Thompson, 1980; Stern y McClintock, 1998; Veith, Buck, Getzlaf, Van Dalfsen y Slade, 1983), el estado de ánimo a lo largo del ciclo menstrual (Benton, 1982), la interacción hombre-mujer y mujer-hombre en su conducta social (Cowley y Brooksbank, 1991), el reconocimiento del recién nacido a su madre (Russell, 1976), la conducta sociosexual de los hombres (Cutler, Friedman y McCoy, 1998), el aumento de la testosterona en sangre (Grammer y Jutte, 1997), en la percepción estética y afectiva de los hombres hacia las mujeres (Durden-Smith y deSimeone, 1983) y en hombres de negocios (que aparecen como dominantes o intimidatorios). Se investigó la acción de feromonas cuando se rocían en objetos como sillas, casilleros (Gustavson, Dowson y Bonnett, 1987), cabinas telefónicas (Durden-Smith y deSimeone, 1983), fotografías de personas y efectos en seres animados como árboles y animales (Cowley, Johnson y

Brooksbank, 1977). De acuerdo a las investigaciones mencionadas, puede apreciarse que las feromonas ejercen efectos sobre la conducta humana y podrían representar un elemento importante a tener en cuenta al analizar los cambios conductuales y fisiológicos (Tifner et al., 2003).

Las mujeres que viven juntas sincronizan sus ciclos menstruales, probablemente por acción de alguna feromona. Algunos compuestos provenientes de la axila de mujeres que se encuentran en la fase folicular de su ciclo menstrual aceleran la ovulación y acortan el ciclo menstrual, en tanto que otros compuestos axilares liberados durante la ovulación tienen el efecto opuesto y retrasan el ciclo menstrual en la mujer receptora (Stern y McClintock, 1998). A pesar del debate sobre las feromonas en humanos, se ha demostrado que algunas feromonas masculinas (androsteno/androsteno) disueltas en el sudor tienen un impacto directo sobre el ciclo menstrual femenino y la ovulación (Berliner et al., 1996; Stern y McClintock, 1998). También han sido identificados ácidos insaturados C6-C11 como contribuyentes al olor a sudor en la axila masculina, siendo el ácido (*E*)-3-metil-2-hexenoico (3M2H) el más abundante y llega a la superficie de la piel en una forma no volátil unido a un precursor soluble en agua, donde es liberada por la acción de microorganismos aeróbicos (*Corynebacterium ssp*) que dan el olor característico a sudor (Zeng et al., 1992). Otras sustancias que han sido identificadas como posibles feromonas son las copulinas, que son ácidos carboxílicos volátiles (acético, propiónico, isobutírico, butírico e isocaproíco) y están presentes en las secreciones vaginales e inducen cambios funcionales en los hombres que perciben dichas secreciones y promueven la actividad sexual (Michael et al., 1974; 1975; Grammer y Jutte, 1997).

Bajo determinadas circunstancias las mujeres pueden secretar feromonas a través de vías diferentes a la axila (Singer, 1991). En un estudio realizado con mujeres durante la lactancia se encontró que, además de las feromonas axilares, existen otras en la leche materna y aun otras en la saliva del bebé. Su función parece estar relacionada con el reconocimiento de la madre hacia el hijo y viceversa, ya que pueden, incluso, producir cambios en el comportamiento de las personas que están cerca de la madre y el hijo (McGlone y Anderson, 2002); sin embargo, la naturaleza química de estos compuestos no ha sido aún completamente identificada.

Los seres humanos, como otros mamíferos, son capaces de reconocer a otro individuo mediante señales olfatorias. Durante los primeros minutos después del nacimiento, los olores del seno materno sirven de guía al recién nacido quien se orienta hacia la areola materna y facilita su búsqueda de alimento (Porter y Winberg,

1999) mediante una comunicación olfativa entre la madre y el neonato (Schaal y Porter, 1991). Los bebés tienen así, una predilección por el olor corporal de su madre desde la primera semana de vida extrauterina, pero aún queda la incógnita del origen biológico y la naturaleza química de las moléculas que pudieran estar actuando como feromonas de afinidad y que intervienen en la orientación de los recién nacidos (Schaal y Porter, 1991; Marlier et al., 1998; Marlier y Schaal, 2005). No existe antecedente sobre componentes volátiles en la leche materna que pudieran participar en la comunicación madre-hijo; sin embargo, se ha reconocido que en la región areolar de la glándula mamaria existen sustancias que tienen una función de comunicación olfativa entre la madre y el neonato, de acuerdo a diversos estudios conductuales (Schaal y Porter, 1991). Así la vía olfativa, parece estar desempeñando un papel en este proceso el cual pudiera estar mediado por sustancias odoríferas.

### **Naturaleza química de las feromonas de afinidad**

En mamíferos no humanos existen feromonas de afinidad en la leche materna que participan en el reconocimiento madre-hijo. En el conejo (*Oryctolagus cuniculus*), se identificó el 2-metilbut-2-enal (2M2B), el cual es sintetizado en la glándula mamaria y liberado en la leche materna (Schaal et al., 2003; Coureaud et al., 2004). En otra especie, en el cerdo (*Sus scrofa*), se identificaron algunos ácidos grasos en líquido amniótico, calostro y leche que pueden actuar como feromonas implicadas en el reconocimiento madre-hijo. Debido a su presencia en los tres líquidos biológicos analizados, estos ácidos grasos pudieran estar desempeñando el papel de feromonas de afinidad, apoyando la idea de que existe una continuidad olfativa entre los ambientes fetales y postnatales (Guiraudie-Capraz et al., 2005). El objetivo de este estudio es determinar alguna constancia de los ácidos grasos en líquidos maternos que podrían actuar como marcadores de impronta del recién nacido hacia su madre desde la vida intrauterina.

### **Recolección y manejo de las muestras**

Las muestras biológicas (líquido amniótico, calostro y leche materna) fueron tomadas de pacientes con puerperio fisiológico en el postparto eutócico, sin patologías agregadas, que acudieron al Hospital de Gineco-Obstetricia de la Universidad Veracruzana para la resolución de un evento obstétrico. Se les informó previamente por parte del médico pediatra adscrito al hospital, sobre el objetivo y desarrollo de la

presente investigación y autorizaron su consentimiento informado para participar en él de manera voluntaria. El líquido amniótico se colectó al nacimiento, en un recipiente estéril, el calostro se recolectó durante los dos días siguientes al parto y la leche materna en la primera semana después del parto (N=15). La colecta se realizó por un médico pediatra adscrito al hospital; las muestras colectadas se conservaron a  $-40^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su análisis.

En los mamíferos el reconocimiento que tiene lugar entre madre e hijo es importante para su sobrevivencia. Este reconocimiento se da al nacer y se basa en la detección de olores, que el feto aprendió cuando estuvo en el útero (Nowak et al., 2000). En busca de las señales olfatorias responsables de este reconocimiento se realizó el análisis de los diferentes fluidos maternos (líquido amniótico, calostro y leche). En el presente estudio se identificaron en los tres fluidos biológicos analizados los ácidos grasos previamente descritos como componentes de la feromona maternal en cerdo (Pageat, 2001) y que son responsables de la orientación positiva de los recién nacidos hacia su madre. La presencia de ácidos grasos en leche ha sido ampliamente demostrada (Thompson y Brownhill, 1992; Gonzales-Cordova y Vallejo-Cordova, 2001), pero solamente como elementos nutricionales (Aumaitre y Seve, 1978; Chilliard et al., 2001) y nunca como señales olfatorias.

En seres humanos (Contreras et al., en preparación) hemos identificado 19 ácidos grasos en el líquido amniótico, el calostro y la leche materna, cuya longitud de cadena va de 8 a 22 átomos de carbono, entre los que se encuentran ácidos grasos saturados e insaturados y su presencia y concentración varía de una persona a otra (tabla 2).

**Tabla 2.** Ácidos grasos identificados en líquido amniótico, calostro y leche, mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

---

**Ácidos Grasos**

Saturados	Peso Molecular (gr/mol)	Insaturados	Peso Molecular (gr/mol)
Caprílico	144.2	Miristoléico	226.4
Cáprico	172.3	Palmitoléico	254.4
Láurico	200.3	Oléico	282.4
Mirístico	228.4	Elaidico	282.4
Palmítico	256.4	Linoléico	280.4
Esteárico	284.4	Linolénico	278.4
Araquídico	312.4	Gadoléico	310.5
Behénico	340.4	11,13- eicosadienoíco	308.5
		7,10,13- eicosatriénoico	306.5
		Araquidónico	304.5
		13-docosenoíco	338.5

---

En líquido amniótico destaca particularmente el ácido palmítico (C16:0) por su abundancia, en tanto que para el calostro y la leche los más abundantes son el ácido oleico (C18:1 omega-9) y linoleico (C18:2 omega-6). La proporción de ácidos grasos encontrados en seres humanos en líquido amniótico, calostro y leche fue diferente al reportado en el cerdo (Guiraudie-Capraz et al., 2005), lo que sugiere que la proporción de ácidos grasos puede variar de persona a persona y ser característico de cada especie (Díaz-Argüelles, 2005). Sin embargo, conviene destacar aquí que nuestros resultados en el ser humano, se asemejan a lo encontrado en el cerdo, y algunos estudios en curso demuestran una analogía con otras especies de mamíferos.

En síntesis, cuando se realizó el análisis cualitativo de ácidos grasos, el ácido palmítico fue predominante en líquido amniótico y disminuyó en calostro y leche, mientras que en la leche materna predominó el ácido oleico y linoleico; al parecer hay un patrón inverso de estos ácidos; es decir mientras que uno aumenta los otros disminuyen, sin embargo el análisis cuantitativo mostró que la concentración de todos los ácidos grasos aumentó al pasar de líquido amniótico a calostro y finalmente a leche, donde la cantidad de ácidos grasos en todos los casos fue mayor. Los más abundantes fueron el ácido palmítico, oleico y linoleico y los menos abundantes fueron los ácidos grasos insaturados: palmitoleico, miristoleico y elaídico. Lo anterior coincide con lo reportado en la literatura correspondiente a la distribución en la naturaleza para los diferentes ácidos grasos, la grasa de la leche posee una composición compleja de ácidos grasos presentando altos niveles de ácidos de cadena corta y media y bajos niveles de ácidos poco comunes como los monoinsaturados y los que poseen una insaturación trans como el ácido elaídico (Gunstone, 1999).

El significado biológico es escurridizo. Aquí caben dos posibilidades, la primera es que los ácidos grasos tengan solo una función alimenticia, en ese caso entre distintas especies de mamíferos, su impacto se establecería solamente sobre el desarrollo. En la otra posibilidad, los ácidos grasos encontrados por nosotros y por otros autores tendrían una función feromonal. El que se trate de los mismos ácidos grasos en diferentes proporciones, podría explicar la afinidad que tenemos con otras especies de mamíferos, muchos de los cuales se han convertido a lo largo del tiempo en nuestras mascotas; pero en lo particular estaría relacionado con la identificación por individuos de la misma especie y en el caso que nos ocupa, es el reconocimiento madre-hijo y viceversa. En cualquiera de los dos casos, se cumple una vez más el postulado de que la ontogenia reproduce a la filogenia. Las semejanzas morfológicas entre fetos de distintas especies de mamíferos son sorprendentes.

De los 19 ácidos grasos encontramos que hay ocho de ellos que siempre están presentes en los tres líquidos (Tabla 3). Estos son los ácidos láurico, mirístico, palmitoleico, palmítico, linoleico, oleico, elaidico y esteárico.

La presencia de ocho ácidos grasos en los tres líquidos analizados abre la posibilidad que alguno de ellos o bien una mezcla de varios sean los responsables del reconocimiento madre-hijo y que funcionen como feromonas de afinidad, además del papel energético, estructural y nutricional que se les ha atribuido. Es evidente que la concentración es distinta para cada uno de los líquidos analizados. Se les encuentra en mayor abundancia en la leche materna, luego en calostro y las concentraciones

menores se encuentran en el líquido amniótico. Sin embargo, las concentraciones relativas son semejantes en los tres líquidos, excepto quizá para el ácido oleico el cual siempre es más abundante en la leche materna. Suponemos que esta constancia es la que podría servir como una especie de marcador olfativo.

**Tabla 3.** Ácidos grasos identificados en líquido amniótico, calostro y leche, mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS).

Ácidos grasos	Líquido amniótico (µg/mL)	Calostro (µg/mL)	Leche (µg/mL)
Ácido láurico	5.27	129.16	1156.81
Ácido mirístico	45.70	325.04	672.87
Ácido palmitoleico	50.87	117.85	330.57
Ácido palmítico	519.94	1864.48	1419.61
Ácido linoleico	65 .0	1198.92	2153.59
Ácido oleico	123.72	2396.91	3150.6
Ácido elaidico	20.88	228.13	267.20
Ácido esteárico	58.75	666.88	378.64

Si los ácidos grasos presentes en líquido amniótico además de nutrir al feto, participan en el reconocimiento hacia su madre, ésta pudiera ser una nueva función en la que el líquido amniótico y los ácidos grasos ayudan al reconocimiento y preparan al recién nacido para la adaptación en la vida fuera del útero. Es probable que los ácidos grasos presentes en los fluidos maternos constituyan una señal química que favorece la transición del ambiente pre-natal al post-natal. La identificación de ácidos grasos en

fluidos biológicos humanos constituye un primer acercamiento a los componentes que pudieran estar participando como estímulos odoríferos responsables del reconocimiento madre-hijo, por su presencia y permanencia tanto en el ambiente fetal como post-natal, en un tránsito del líquido amniótico hacia el calostro y la leche, respectivamente, asegurando así un enlace materno-infante.

## **Conclusión**

El sistema olfativo resulta de primordial importancia en el establecimiento de numerosas pautas conductuales encaminadas a la supervivencia de la especie y del individuo. Resulta de particular interés entender cuál es la forma en que los recién nacidos identifican a su madre y viceversa. De los 19 ácidos grasos identificados sólo 8 estuvieron presentes en el líquido amniótico, calostro y leche, lo cual abre la posibilidad que alguno de ellos o bien una mezcla de varios sean los responsables del reconocimiento madre-hijo y que funcionen como feromonas de afinidad, además del papel energético, estructural y nutricional que se les ha atribuido ya que se ha reportado que el feto humano puede adquirir información a través de estímulos olfativos, de manera similar como ocurre en otras especies, donde estos estímulos se han asociado con la ingesta de alimento, estabilidad emocional y apego a la madre durante los primeros días después del nacimiento (Schaal, 1988; Schaal et al., 2000). Nuestros resultados sugieren que los ácidos grasos presentes en los diferentes fluidos maternos constituyen una señal química que contribuye al éxito de la transición del ambiente pre-natal al post-natal. Las diferencias encontradas en cada persona sugieren que estos ácidos grasos pueden ser una marca personal de identificación. Asimismo, la longitud de la cadena de átomos de carbono del ácido graso varía de acuerdo a la muestra analizada, esta variación quizás esté en relación con las funciones nutricionales que la leche materna desempeña en las diferentes etapas de lactancia (Bitman et al., 1983). La transformación gradual de calostro a leche madura permite una adaptación progresiva del recién nacido a su nuevo ambiente, incrementando con esto su sobrevivencia (Aumaitre y Seve, 1978; Winberg y Porter, 1998; Burrin et al., 1997). La búsqueda de feromonas de afinidad estará dirigida hacia los ácidos grasos que fueron constantes en todas las muestras analizadas. La identificación y cuantificación de ácidos grasos en fluidos biológicos humanos constituye un primer acercamiento descriptivo a los componentes volátiles que pudieran estar participando como estímulos odoríferos responsables del

reconocimiento madre-hijo, por su presencia y permanencia tanto en el ambiente fetal como post-natal.

Con los datos recabados de la literatura y nuestras propias observaciones, es que sugerimos la existencia de una impronta muy temprana, intrauterina. El feto de todas las especies de mamíferos está inmerso en un medio líquido, el líquido amniótico que le proporciona una sólida protección a las agresiones físicas y cambios de temperatura. Adicionalmente, desde hace tiempo se conoce su aportación de nutrientes y de acuerdo con hallazgos recientes, también es posible suponer que le proporciona señales de identificación que el recién nacido habrá de buscar cuando nazca y que le proporcionarán el sustento necesario para su supervivencia, desde el punto de vista de la alimentación, mediante el calostro y luego la leche, ya que de encontrarse con las mismas sustancias con las que estuvo en contacto a través del líquido amniótico, será sencillo establecer una continuidad de la memoria olfativa. Entonces, mediante el reconocimiento de la fuente de estimulación olfativa, quizá también gustativa, el recién nacido buscará en el seno materno lo que haya fungido como feromona intrauterina y entonces dará inicio a un lazo duradero, que aunque en la mayor parte de las especies de mamíferos dura solamente el puerperio, en la especie humana dura toda la vida, se trata del afecto.

## **Bibliografía**

- Andreolini, F., Jemiolo, B., Novotny, M. (1987). "Dynamics of excretion of urinary chemosignals in the Mouse (*Mus musculus*) during the natural estrous cycle". *Experientia*, 43, 998-1002.
- Aron, C. (1979). "Mechanism of control of the reproductive function by olfactory stimuli in female mammals". *Physiol Rev*, 59, 229-284.
- Aumaitre, A. and Seve, B. (1978). Nutritional importance of colostrum in the piglet. *Ann. Rech. Vet.*, 9, 181-192.
- Baxi, K. N., Dorries, K. M., Eisthen, H. L. (2006). "Is the vomeronasal system really specialized for detecting pheromones?". *Trends Neurosci*, 29(1), 2-7.
- Berliner, D. L., Monti-Bloch, L., Jennings-White, C., Díaz-Sánchez, V. (1996). "The functionality of the human vomeronasal organ (VNO): evidence for steroid receptor". *J Steroid Biochem Mol Biol*, 58(3), 259-265.

- Bhatnagar, K. P., Smith, T.D. (2001). "The human vomeronasal organ. III. Postnatal development from infancy to the ninth decade". *J Anat*, 199, 289-302.
- Bitman, J.; Wood, L.; Hamosh, M.; Hamosh, P and Melna, N. (1983). Comparison of the lipid composition of breast milk from mothers of term and preterm infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 38, 300-312.
- Blanchard, R.J., Yang, M., Li, C.I., Gervacio, A., Blanchard, D.C. (2001). "Cue and context conditioning of defensive behaviors to cat odor stimuli". *Neurosci Biobehav Rev*, 25, 587-595.
- Breer, H., Hoppe, R., Kaluza, J., Levai, O., Strotmann, J. (2005). "Olfactory Subsystems in Mammals: Specific Roles in Recognizing Chemical Signals?" *Chem Senses*, 30(suppl 1), i144–i145.
- Brennan, P. (1999). *Bruce effect: Encyclopedia of reproduction Vol. 1*. New York; Academic Press. P. 433-438.
- Brunjes, P.C., Frazier, L.L. (1986). "Maturation and plasticity in the olfactory system of vertebrates". *Brain Res*, 11,1-45.
- Burrin, D.G., Davis, T.A., Ebner, S., Schoknecht, P.A., Fiorotto, M.L. and Reeds, P.J. (1997) Colostrum enhances the nutritional stimulation of vital organ protein synthesis in neonatal pigs. *J. Nutr.*, 127, 1284–1289.
- Carlson, N. R. (1998). *Physiology of Behaviour*. Boston; Allyn & Bacon. P. 219-260.
- Cerda Molina A.L., Mondragón Ceballos, R. Díaz Sánchez V. (2000). "Comunicación Química en primates". *Salud Mental* 23(6), 25-32. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Distrito federal, México.
- Chalé-Rush, A., Burges, J.R., Mattes, R.D. (2007). "Multiple routes of chemosensitivity to free fatty acids in humans". *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 292, G1206-G1212.
- Chilliard, Y., Ferlay, A. and Doreau, M. (2001). Contrôle de la qualité nutritionnelle des matières grasses du lait par l'alimentation des vaches laitières: acides gras trans, polyinsaturés, acide linoléique conjugué. *INRA Prod. Anim.*, 14, 323–335.

- Chu, S., Downes, J.J. (2000). "Odour-evoked autobiographical memories: psychological investigations of proustian phenomena". *Chem Senses*, 25:111-116.
- Coureaud, G., Langlois, D., Sicard, G., Schaal, B. (2004). "Newborn Rabbit Responsiveness to the Mammary Pheromone is Concentration-dependent". *Chem Senses*, 29, 341-350.
- Critchley, H. (2003). Emotion and its disorders. *Br Med Bull*, 65, 35-47.
- Díaz-Argüelles V. (2005). "Lactancia materna: evaluación nutricional en el recién nacido". *Revista Cubana de Pediatría*, 77(2), 1-10.
- Dominic, C. J. (1991). "Chemical communication in animals". *J Sciences Res*, 41, 157-169.
- Doty, R. (2001). "Olfaction". *Ann Rev Psychol*, 52, 423-452.
- Firestein, S. (2001). "How the olfactory system makes sense of scents". *Nature*, 413(6852),211-218.
- Grammer, K., Jutte, A. (1997). "Battle of odors significance of pheromones for human reproduction". *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 37(3), 150-153.
- Gonzalez-Cordova, A.F. and Vallejo-Cordoba, B. (2001) Quantitative determination of short-chain free fatty acids in milk using solid-phase microextraction and gas chromatography. *J. Agric. Food Chem.*, 49, 4603–4608.
- Guiraudie-Capraz, G. G., Slomianny, M.C., Pageat, P., Malosse, C., Cain, A. H., Orgeur, P., Nagnan-Le Meillour, P. (2005). « Biochemical and Chemical Supports for a Transnatal Olfactory Continuity through Sow Maternal Fluids". *Chem Senses*, 30(3), 241-251.
- Gutiérrez-García, A.G., Contreras, C.M. (2002). "Algunos aspectos etológicos de la comunicación química en ratas y ratones de laboratorio". *Revista Biomédica*, 13, 189-209.
- Gutiérrez-García, A.G., Contreras, C.M., Mendoza-López, M.R., Cruz-Sánchez, S., García-Barradas, O., Rodríguez-Landa, J. F., Bernal-Morales, B. (2006). "A single session of emocional stress produces anxiety in Wistar Rats". *Behav Brain Res*, 167, 30-35.

- Haas, B.W., Canli, T. (2008). "Emotional memory function, personality structure and psychopathology: a neural system approach to the identification of vulnerability markers". *Brain Res Rev*, 58, 71-84.
- Harborne, J.B. (1993). *Introduction to Ecological Biochemistry*. London; Academic Press. p. 36-70.
- Herz, R.S., McCall, C., Cahill, L. (1999). "Hemisphere lateralization in the processing of odor pleasantness versus odor names". *Chem Senses*, 24, 691-695.
- Hughes, M. (2004). "Olfaction, emotion and the amygdala: arousal-dependent modulation of long-term autobiographical memory and its association with olfaction: beginning to unravel the Proust phenomenon?" *Impulse: The Premier Journal for Undergraduate Publications in the Neurosciences*, 1,1-58.
- Jacob, S.M., McClintock, M.K. (2000). "Psychological state and mood affects of steroidal chemosignals in women and men". *Horm Behav*, 37, 57-78.
- Jemiolo, B., Andreolini, F., Weisler, D., Novotny, M. (1987). "Variations in Mouse (*Mus musculus*) urinary volatiles during different periods of pregnancy and lactation". *J Chem Ecol*, 13(9), 1941-1956.
- Karlson, P., Lüscher, M. (1959). "Pheromones : a new term for a class of biological active substances". *Nature*, 183, 55-56.
- Krieger, J., Breer, H. (1999). "Olfactory reception in invertebrates". *Science*, 286, 720-723.
- Lai, W.S., Johnston, R.E. (2002). "Individual recognition after fighting by golden hamsters: a new method". *Physiol Behav*, 76, 225-239.
- Marlier, L., Schaal, B. (2005). "Human Newborns Prefer Human Milk: Conspecific Milk Odor Is Attractive Without Postnatal Exposure". *Child Dev*, 76(1), 155-168.
- Marlier, L., Schaal, B., Soussignan, R. (1998). "Bottle-fed neonates prefer an odor experienced in utero to an odor experienced postnatally in the feeding context". *Dev Psychobiol*, 33,133-145.
- McGlone, J.J., Anderson, D.L. (2002). "Synthetic maternal pheromone stimulates feeding behavior and weight gain in weaned pigs". *J Animal Science*, 80, 3179-3183.

- Meredith, M. (2001). "Human Vomeronasal Organ Function: A Critical Review of Best and Worst Cases". *Chem Senses*, 26 (4), 433-445.
- Michael, R. P., Bonsal, R.W., Warner, P. (1974). "Human vaginal secretions: Volatile fatty acid content". *Science*, 186, 1217-1219.
- Michael, R.P., Bonsall, R.W., Kutner, M. (1975). "Volatile fatty acids, Copulins, in human vaginal secretions". *Psychoneuroendocrinology*, 1, 153-162.
- Novotny, M., Harvey, S., Jemiolo, B., Alberts, J. (1985). "Synthetic pheromones that promote inter-male aggression in mice". *Proc Natl Acad Sci USA*, 82, 2059-2061.
- Novotny, M., Harvey, S., Jemiolo, B. (1990). "Chemistry of male dominance in the house mouse, *Mus domesticus*". *Experientia*, 46, 109-113.
- Novotny, M.V. (2003). "Pheromones, binding proteins and receptor responses in rodents". *Biochem Soc Trans*, 31, 117-122.
- Pageat, P. (2001) Pig appeasing pheromones to decrease stress, anxiety and aggressiveness. US Patent No. 6,169,113.
- Pendick, D. (1997). "Best noses in the business". *New Scientist*, 2070, 24-29.
- Phelps, E.A. (2004). "Human emotional and memory: interaction of the amygdale and hippocampal complex". *Curr Opin Neurobiol*, 14, 198-202.
- Porter, R. H., Winberg, J. (1999). "Unique salience of maternal breast odors for newborn infants". *Neurosci Biobehav Rev*, 23(3), 439-449.
- Potts, W.K., Manning, C.J., Wakeland, E.K. (1991). "Mating patterns in seminatural populations of mice influenced by MHC genotype". *Nature*, 352, 619-622.
- Relly, D.R. (1996). "When is a Butterfly like an elephant?" *Chem Biol*, 3, 595-602.
- Rolls, E.T., Critchley, H.D., Browning, A.S., Hernadi, I., Lenard, L. (1999). "Responses to the sensory properties of fat of neurons in the primate orbitofrontal cortex". *J Neurosci*, 19,1532-1540.
- Sánchez-Andrade, G., Bronwen, M.J. (2005). "Neural Encoding of Olfactory Recognition Memory". *J Reprod Dev*, 51, 547-558.
- Schaal, B., Coureaud, G., Langlots D. (2003). "Chemical and behavioural characterization of the rabbit mammary pheromone". *Nature*, 424(3), 68-72.

- Schaal, B., Porter, R.H. (1991). "La olfacción y el desarrollo del niño". *Mundo Científico* 110(11), 172-180.
- Schewende, F.J., Wiesler, D., Novotny, M. (1984). "Volatile compounds associated with estrus in mouse urine: potential pheromones". *Experientia*, 40, 213-215.
- Smith, T.D., Bhatnagar, K.P. (2000). "The human vomeronasal organ. Part II: Prenatal development". *J Anat*, 197, 421-436.
- Singer, A.G. (1991). "A chemistry of mammalian pheromones". *Steroid Biochem Molec Biol*, 39(48), 627-632.
- Spinella, M. (2002). "A relationship between smell identification and empathy". *Int J Neurosci*, 112, 605-612.
- Stern, K., McClintock, M.K. (1998). "Regulation of ovulation by human pheromones". *Nature*, 390, 177-179.
- Takahashi, L.K., Nakashima, B.R., Hong, H., Watanabe, K. (2005). "The smell of danger: a behavioral and neural analysis of predator odor-induced fear". *Neurosci Biobehav Rev*, 29, 1157-1167.
- Taylor, R. (1997). The sixth sense. *New Scientist*. 25, 36-40.
- Thompson, G.E. and Brownhill, J. (1986) Fatty acids in the milk of goats after cessation of lactation. *Comp. Biochem. Physiol. A*, 85, 187-189.
- Tifner, S., Zanin, L., De Bórtoli M. (2003). "Efecto de la feromona androstenona sobre el estado de ánimo en una muestra de mujeres". *J. Clin. Health Psy*. 3 (1), 77-87.
- Vermetten, E., Bremner, J.D. (2003). "Olfaction as a traumatic reminder in posttraumatic stress disorder: case reports and review". *J Clin Psychiatry*, 64, 202-207.
- Winberg, J. and Porter, R.H. (1998) Olfaction and human neonatal behaviour: clinical implications. *Acta Paediatr.*, 87, 6-10.
- Wyatt, T.D. (2003). *Pheromones and Animal Behaviour Communication by Smell and Taste*. New York; Cambridge University Press.
- Yamazaki, K., Beauchamp, G.K., Curran, M., Bard, J., Boyse, E.A. (2000). "Parent-progeny recognition as a function of MHC odortype identity". *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 10500-10502.

Zeng, X., Leyden, J., Brand, J., Spielman, A., McGinley, K., Preti, G. (1992). "An investigation of human apocrine gland secretion for axillary odor precursors". *J Chem Ecol*, 18(7), 931-1286.