

## Revisión clínica

Medwave 2017 May;17(4):e6960 doi: 10.5867/medwave.2017.04.6960

# Hacia una comprensión neurobiológica de la alexitimia

## Towards a neurobiological understanding of alexithymia

**Autores:** Nicolás Meza-Concha[1], Marcelo Arancibia[2,3], Felicia Salas[1], Rosa Behar[4], Germán Salas[1], Hernán Silva[5], Rocío Escobar[1]

### Filiación:

[1] Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

[2] Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

[3] Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile

[4] Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

[5] Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

**E-mail:** [marcelo.brsh@gmail.com](mailto:marcelo.brsh@gmail.com)

**Citación:** Meza-Concha N, Arancibia M, Salas F, Behar R, Salas G, Silva H, et al. Towards a neurobiological understanding of alexithymia. *Medwave* 2017 May;17(4):e6960 doi: 10.5867/medwave.2017.04.6960

**Fecha de envío:** 26/12/2016

**Fecha de aceptación:** 20/4/2017

**Fecha de publicación:** 29/5/2017

**Origen:** no solicitado

**Tipo de revisión:** con revisión por cuatro pares revisores externos, a doble ciego

**Palabras clave:** neurobiology, affective symptoms, brain, genetics

## Resumen

Si bien la literatura especializada sobre la etiología de la alexitimia es controvertida, la investigación neurobiológica sobre el fenómeno ha demostrado importantes avances. El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia disponible en relación a las bases neurofisiológicas de la alexitimia. Se realizó una revisión exhaustiva de artículos disponibles en MEDLINE/PubMed, EBSCO y SciELO. Inicialmente, se vinculó a la alexitimia con una conexión cerebral interhemisférica reducida. Desde la perspectiva traumática infantil, la corteza prefrontal derecha y la red neuronal por defecto experimentarían alteraciones, primero hipermetabólicas (desregulación dopaminérgica y glutamatérgica) y luego hipometabólicas-disociativas (desregulación serotoninérgica y opioide), resultando en una consciencia interoceptiva y emocional distorsionada. Las neuronas espejo son el sustrato neurobiológico fundamental de la teoría de la mente y la cognición social, intrínsecamente vinculadas con la alexitimia, involucrando cortezas como la parietal, la temporal, la premotora, la cingulada y el giro frontal inferior. Otras estructuras involucradas son amígdala (expresión facial y reactividad emocional), ínsula (interocepción, integración emocional y empatía) y cerebelo (cerebelo límbico y consciencia somatosensorial). La genética molecular ha detectado polimorfismos en el gen del transportador de serotonina, en los genes de las enzimas del metabolismo dopaminérgico y del factor neurotrófico derivado del cerebro, mientras que el rol de la oxitocina es controvertido. En conclusión, numerosos estudios demuestran contundentemente la existencia de una neurobiología subyacente a la alexitimia. Sin embargo, la investigación es aún poco concluyente y debe considerar los factores ambientales, traumáticos, sociales y psicológicos que contribuyen al origen del fenómeno.

## Abstract

Although the specialized literature on the etiology of alexithymia is controversial, neurobiological research has shown relevant advances. The aim of this review is to analyze the available evidence regarding the neurophysiological bases of alexithymia. A comprehensive review of available articles from Medline/PubMed, EBSCO and SciELO was conducted. Previously, alexithymia was linked to a reduced interhemispheric brain connection. From a childhood traumatic perspective, the right prefrontal cortex and the default mode network would experience alterations, first hypermetabolic (dopaminergic and

glutamatergic dysregulation) and then hypometabolic-dissociative (serotonergic and opioid dysregulation), resulting in a distorted interoceptive and emotional awareness. Mirror neurons are the essential neurobiological substrate of theory of mind and social cognition, intrinsically linked to alexithymia, involving parietal, temporal, premotor, and cingulate cortices, and inferior frontal gyrus. Other structures involved are the amygdala (facial expression and emotional reactivity), the insula (interoception, emotional integration and empathy) and the cerebellum (limbic cerebellum and somatosensory awareness). Molecular genetics has detected polymorphisms in genes of the serotonin transporter, in the enzyme genes of dopaminergic metabolism and brain-derived neurotrophic factor, while the role of oxytocin is controversial. To sum up, we found several studies demonstrating the overwhelming evidence of a neurobiological basis underlying alexithymia; nevertheless, research is still inconclusive and must include environmental, traumatic, social, and psychological factors that contribute to the origin of the alexithymia.

## Introducción

El término “alexitimia”, acuñado por Sifneos hace más de cuatro décadas [1], hace referencia en su sentido etimológico a una “falta de palabras para la expresión emocional”. El concepto fue concebido a partir de la observación de pacientes con síntomas psicósomáticos que no respondían a psicoterapia. Se ha estimado una prevalencia de 10% en la población general, siendo más frecuente en hombres [2],[3] y en portadores de trastornos psicósomáticos, grupo donde alcanza hasta 60% [4]. Asimismo, se ha categorizado como factor de riesgo para condiciones como trastornos depresivos, ansiosos, de la conducta alimentaria, por abuso de sustancias, entre otros [5],[6],[7],[8],[9].

Paralelamente, se ha relacionado a enfermedades como asma bronquial, hipertensión arterial, diabetes mellitus, psoriasis, patologías inmunomediadas [10],[11],[12],[13],[14] y trastornos digestivos funcionales [15], con mayor probabilidad. Esto, debido a la dificultad que las personas con alexitimia tienen para distinguir entre sentimientos y sensaciones corporales vinculadas a la activación fisiológica, siendo así más vulnerables al desarrollo de trastornos psicósomáticos.

Clásicamente, el constructo implica cuatro dimensiones principales. Estas son: dificultad para identificar y/o describir sentimientos, dificultad para distinguir sentimientos de las sensaciones corporales de la activación emocional, reducción o ausencia de pensamiento simbólico, y un estilo cognitivo orientado hacia lo externo y concreto [16]. A su vez, se ha sugerido que la alexitimia se despliega en un plano afectivo (disminución de la respuesta emocional ante estímulos extrapersonales y una imaginación reducida) y otro cognitivo (falta de habilidad para identificar, analizar y verbalizar sentimientos) [17]. Sobre esta base, Bermond [18] distinguió distintos subtipos de alexitimia, planteando correlaciones a nivel neurobiológico. De acuerdo al autor, el tipo I se caracteriza por una afectividad disminuida y un bajo desarrollo cognitivo en cuanto a lo emocional. En el tipo II los portadores de alexitimia pueden presentar una dimensión afectiva normal o incluso más desarrollada, pero exhibir un detrimento en lo cognitivo. Por último, la alexitimia tipo III se distingue por un buen desenvolvimiento de la dimensión cognitiva, pero se acompaña de una experiencia afectiva menor.

En la actualidad la investigación etiológica en alexitimia es controvertida, dado el gran número de investigaciones que la vinculan con distintos factores. De acuerdo a ellas, correspondería al resultado de alteraciones en estructuras cerebrales involucradas en el procesamiento emocional [19], el que podría tener una base genética, traumática, e incluso presentar un patrón hereditario [20],[21],[22].

El objetivo del presente trabajo es analizar y discutir los estudios disponibles, en las bases de datos revisadas y acorde a la búsqueda realizada, que evidencian los fenómenos a nivel neurofisiológico y genético que conformarían la neurobiología subyacente a la alexitimia.

## Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos mediante las bases de datos MEDLINE/PubMed, EBSCO y SciELO, además de cinco textos de consulta especializados. Se consideraron 117 trabajos en total, publicados desde 1973 hasta la actualidad (2016). Se incluyeron aquellos cuyo contenido era relativo a las bases neurobiológicas de la alexitimia y que fueron catalogados como más relevantes por su aporte a la temática, según el común consenso de los autores. De acuerdo a este catálogo, 72 trabajos eran de investigación, 37 de revisión y tres fueron metanálisis. Como términos de búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave: *alexithymia*, *brain*, *imaging*, *insula*, *amygdala*, *cingulate cortex*, *cerebellum*, *frontal cortex*, *corpus callosum*, *gene* y *polymorphism*. La información extraída de cada artículo fue incluida de acuerdo al consenso de los autores del manuscrito.

## Resultados

En relación a la perspectiva neurofisiológica de la alexitimia, a continuación se puntualizan los principales hallazgos fundamentados por la evidencia tanto clínica como básica.

### Dimensión traumática del origen de la alexitimia

Se ha situado la génesis de la alexitimia en etapas tempranas y críticas del desarrollo (conceptualizándose por algunos autores como “alexitimia secundaria” [23]), asociada con el trauma psíquico que emerge desde

experiencias de negligencia, maltrato psicológico, físico y abuso sexual infantil.

En el último tiempo también ha adquirido relevancia el trauma ambiental que amenaza la integridad física y/o mental [24], generándose finalmente cierto tipo de patrones de procesamiento cognitivo-emocionales en el afrontamiento situacional precoz [25]. Por tanto, los eventos traumáticos constituirían una diátesis a diversos desórdenes psiquiátricos, vistos desde la perspectiva clínica tanto a nivel dimensional como categorial [26],[27].

Algunos autores localizan en la corteza prefrontal derecha el sustrato neurobiológico del inconsciente humano, debido a su función en la comunicación no verbal y en la regulación del estrés y la afectividad. Así, el trauma mental infantil interferiría en el desarrollo cortical derecho al desencadenar una respuesta regulatoria, luego alterada, en orden de mantener la homeostasis.

Esta reacción se caracteriza por un estado hipermetabólico precoz, que implica la activación del sistema nervioso autónomo simpático mediante la puesta en marcha del eje neuroendocrino comandado por el factor liberador de corticotropina, el aumento de la actividad catecolaminérgica y mineralocorticoide, paralelo a una desregulación dopaminérgica y glutamatérgica [27].

Una segunda respuesta emerge como reactiva a la anterior, observada fenomenológicamente mediante la disociación mental. Su finalidad sería provocar una desconexión de los estímulos externos y compensar, a través de un estado hipometabólico, la hiperactividad primera, reforzándose la respuesta parasimpática. Este montaje psicobiológico posterior se ha asociado a alteraciones en los sistemas serotoninérgicos y de opioides endógenos [27].

Como consecuencia del trauma, se han definido estados de falta de integración de la experiencia sensoriomotora temprana, de reacciones y funciones que interfieren significativamente la representación individual del *self* (sí mismo), con repercusiones en el futuro desarrollo de la personalidad [28]. Así, una evolución cortical derecha deficitaria se expresaría por medio de la falta de reconocimiento y procesamiento de los estímulos externos, y de su integración con los internos. Es decir, una distorsión en la consciencia interoceptiva. En este sentido, la red neuronal por defecto, un grupo de regiones cerebrales (corteza prefrontal, cingulada anterior, cingulada posterior, medial prefrontal e inferior parietal y giro angular bilateral) [29], ha sido implicada en el procesamiento auto referencial [30]; vale decir, cómo el individuo piensa sobre sí mismo. La red se vería particularmente dañada durante el trauma precoz, resultando en una falta de consciencia emocional que provoca una dificultad en la identificación y expresión emocional verbal, propia y ajena, ambas dimensiones fundamentales de la alexitimia [31],[32].

### Neuronas espejo y teoría de la mente

El principal rol de las neuronas espejo, involucradas intrínsecamente en el constructo conocido como "teoría de la mente", es la modulación de la interacción social

mediante el entendimiento y la predicción de las acciones, emociones, motivaciones, creencias e intenciones de un otro. Por lo tanto, brindan una explicación neurofisiológica plausible de las formas complejas de cognición e interacción social, representada por una habilidad meta-cognitiva con el otro [33], mediada por su activación ante la percepción de una acción ajena [34]. De esta forma, se lograría "mentalizar" el contenido de la mente de un otro.

En humanos, se ha vinculado su actividad con áreas del lóbulo parietal inferior y corteza premotora ventral, así como con el giro frontal inferior [35]. Además, se sugiere la activación de las neuronas espejo ante diferentes expresiones faciales. Esto supondría que ciertos sustratos neurales ligados a ellas pudiesen involucrarse en condiciones en las cuales la interacción social se ve perturbada, como los trastornos del espectro autista y la alexitimia, pero con menor severidad y profundidad en esta última. Efectivamente, se ha verificado una actividad hemodinámica deficitaria en regiones del sistema de neuronas espejo en portadores de autismo al observar o imitar expresiones faciales, así como también una disminución de la función neuronal ante pruebas relacionadas con la teoría de la mente [36]. Cabe destacar que se ha preconizado que este tipo de pacientes exhiben altos niveles de alexitimia [34], con resultados similares en la evaluación de personas con alexitimia sin rasgos del espectro autista.

Al evaluar distintas expresiones faciales y al efectuar pruebas de mentalización (áreas que poseerían propiedades de neuronas espejo [19]), se ha corroborado una menor activación en la corteza premotora dorsal, parietal superior e inferior, y en el área motora suplementaria durante el procesamiento de estímulos emocionales negativos.

Moriguchi y colaboradores [37], al estudiar la relación entre alexitimia y neuronas espejo, hallaron que el grupo con altos grados de alexitimia presentó una activación incrementada de la corteza premotora y parietal superior e inferior, en comparación con el grupo con bajo grado. Estos resultados indican compromiso de las mismas regiones neuronales asociadas con el circuito de las neuronas espejo, pero en este caso con una actividad aumentada. Así, se sugiere un eventual mecanismo de compensación que podría fallar durante el procesamiento emocional y la generación de empatía en individuos con alexitimia [19].

La teoría de la mente, originalmente circunscrita al estudio del espectro autista, ha adquirido relevancia al abarcar el amplio espectro de la cognición social [33]. Se trata de un proceso complejo que posibilita la representación del entorno social [38]. Se ha aseverado que las zonas cerebrales responsables serían regiones temporales, como el giro fusiforme y el área adyacente al surco temporal superior (las que operan junto con la amígdala), la corteza orbito frontal, cingulada anterior, posterior y somatosensorial derecha (alterada en su desarrollo al suceder un evento traumático temprano).

El procesamiento de la información se conduciría hacia un sistema efector compuesto por regiones de los núcleos basales, la corteza motora y el hipotálamo, generándose la conducta social. Es así que, tanto clínica como etiológicamente, el compromiso de la naturaleza de los procesos de mentalización evoca a la alexitimia.

Por otra parte, algunos investigadores afirman que corresponde a una capacidad codificada en módulos genéticos activados por claves ambientales como el lenguaje, aspecto fundamental en el curso alexitímico [39]. Conjuntamente, desde la neurofisiología se ha involucrado a la amígdala en el reconocimiento de la prosodia emocional, convocando afectos como ira, temor, asco, rabia y tristeza, en orden de montar respuestas de retirada [40],[41]. Paralelamente, se ha demostrado una activación de la región temporo-parietal bilateral y del giro prefrontal medial en tareas visuo-verbales que implican la atribución emocional [42].

## Estructuras cerebrales

### Rol de los hemisferios cerebrales

Inicialmente se vinculó a la alexitimia con una conexión interhemisférica reducida, lo que imposibilitaría una integración adecuada entre el procesamiento del hemisferio derecho (información inconsciente, no verbal, afectiva) con el izquierdo (procesamiento verbal, lógico-analítico) [43],[44]. Esta situación fue observada en sujetos con agenesia del cuerpo caloso [45].

Simultáneamente, otros autores sostuvieron que la alexitimia se relacionaría también con una "comisurotomía funcional" [46]. Así, Zeitlin y colaboradores [47] verificaron mediante pruebas de topognosia digital, una gran asociación entre una comunicación interhemisférica bidireccional deficitaria y la alexitimia. Este hecho fue reafirmado por Romei y colaboradores, quienes a través de la mensuración por estimulación magnética transcraneana, proporcionaron nueva evidencia [48].

Goerlich-Dobre y colaboradores, proponen que distintos subtipos de alexitimia presentan diferentes patrones volumétricos a lo largo de las estructuras involucradas en el procesamiento emocional. Ellos reportan que en los tipos II y III, si bien hay una notoria reducción de la sustancia gris en distintas áreas cerebrales, el cuerpo caloso es más voluminoso que en "alexitímicos" [49]. No obstante, todavía no se conocen de forma precisa los mecanismos de este fenómeno [50].

A su vez, otras exploraciones han establecido un vínculo entre la presencia de lesiones en el hemisferio derecho y alexitimia. Jessimer y Markham concluyeron que niveles altos de alexitimia se asociaban a una respuesta reducida del hemisferio derecho, y a una menor capacidad para reconocer expresiones faciales emocionales [51]. Luego, al examinar con tomografía por emisión de positrones durante la observación de expresiones faciales emocionales, se determinó que en personas con alexitimia hay un menor flujo sanguíneo en el hemisferio derecho que en aquéllas que no la presentan. Empero, en numerosos estudios se

han reportado diferencias según sexo [52],[53],[54]. Mientras que en hombres predominaría la asociación de altos niveles de alexitimia con un hemisferio derecho alterado, en mujeres dichos grados se vincularían con alteraciones bihemisféricas [54]. Incluso, la evidencia ha mostrado un predominio cerebral izquierdo en la alexitimia femenina [52].

### Amígdala: expresión facial y reactividad emocional

La amígdala, estructura subcortical que forma parte del sistema límbico, se conoce por su participación en el procesamiento, significancia [55],[56] y reactividad emocional [57]. Algunas exploraciones señalan que la amígdala está involucrada en el reconocimiento de expresiones faciales, particularmente de amenaza [58],[59],[60].

No obstante, un trabajo señala una falta de diferencias significativas en relación al funcionamiento emocional entre un grupo de pacientes con lesiones amigdalinas y uno control, concluyendo que, aunque es poco discutible que la amígdala es reclutada en el procesamiento emocional, su participación no es crítica para la producción de estados afectivos [61]. En consecuencia, los estudios que involucran a la alexitimia con la función amigdalina son limitados.

Algunos análisis la vinculan con una hipofunción amigdalina durante el procesamiento de expresiones faciales [62],[63]. Por otro lado, Goerlich-Dobre y colaboradores reportaron que en el tipo I y II de alexitimia existe una reducción en el volumen de sustancia gris de la amígdala izquierda, notificándose simultáneamente que la dimensión cognitiva de la alexitimia se relaciona con un menor volumen de la amígdala derecha, entre otras estructuras (ínsula posterior izquierda, hipocampo, parahipocampo, núcleo caudado y precúneo) [49]. Asimismo, en una revisión de exploraciones primarias neuroimagenológicas, se propone que el fenómeno anteriormente descrito, en concomitancia con una disminución de la actividad de la ínsula y la corteza cingulada anterior, implicaría una disrupción en la actividad emocional ante estímulos externos en individuos con alexitimia [64]. Por ende, se podría plantear la hipótesis de que una alteración morfológica y/o funcional amigdalina podría desencadenar rasgos alexitímicos.

### Corteza cingulada anterior

La corteza cingulada anterior es una formación cortical que se sitúa en torno al cuerpo caloso, participando principalmente en el procesamiento emocional y el comportamiento orientado hacia objetivos [65].

En una serie de estudios se observa un detrimento de su función en personas con alexitimia [66]. Kano y colaboradores [67] demostraron mediante tomografía por emisión de positrones, una menor activación de la corteza cingulada anterior en un grupo de individuos con alexitimia durante la visualización de rostros con expresión de enojo. De la misma forma, Karlsson y colaboradores [68] reportaron en mujeres una asociación entre alexitimia y una activación disminuida de la corteza

cingulada anterior bajo inducción emocional (positiva, negativa o neutra), a través de la visualización de obras cinematográficas. Se observó además una mayor activación cortical somatosensorial y motora, lo que podría explicar la alta frecuencia de somatización entre personas con alexitimia.

Por otra parte, en una exploración de imágenes por resonancia magnética se encontró una correlación positiva entre el tamaño de la corteza cingulada anterior derecha y el grado de alexitimia en hombres, mientras que en mujeres se asoció a tendencia al retraimiento [69]. Cabe resaltar que, entre los hallazgos de Goerlich-Dobre y colaboradores, la alexitimia afectiva se correspondería con un mayor volumen de la corteza cingulada anterior subgenual (área 25 de Brodmann) [49].

### Ínsula

La ínsula se divide en una región anterior y otra posterior. La región anterior tiene gran importancia en los procesos interoceptivos, su integración emocional [70],[71],[72],[73] y los fenómenos vinculados a la empatía [73]. En consecuencia, múltiples investigaciones sugieren que anomalías en la corteza insular anterior son un sustrato para la alexitimia. En ellas se informa que una disminución en su actividad detectada mediante imágenes por resonancia magnética funcional, se correlaciona con altas puntuaciones alexitímicas en pacientes con trastorno del espectro autista de alto funcionamiento emocionalmente inducidos [74]. Asimismo, los portadores de alexitimia mostrarían una hipoactividad insular en respuesta a la visualización de rostros con expresión de enojo [67].

Sin embargo, otras investigaciones reportan mayor actividad insular derecha en respuesta a la imaginación traumática [75] y a la estimulación visceral (distensión colónica) [76]. En la misma línea, Karlsson y colaboradores [68] concluyen la existencia de una hiperfunción insular izquierda en mujeres con alexitimia. Al respecto, Goerlich-Dobre y colaboradores evidenciaron una asociación entre un menor volumen insular posterior izquierdo, entre otras estructuras, y la alexitimia cognitiva [49].

### Corteza prefrontal

Se compone por las cortezas lateral, medial y orbitofrontal [77], reconociéndose su participación en procesos cognitivos superiores y en algunas funciones afectivas [78],[79]. Si bien la corteza orbitofrontal es importante en la regulación emocional y posee múltiples conexiones con el hipotálamo y la amígdala [80],[81],[82], pocos estudios la relacionan con la alexitimia. Kano y colaboradores informaron que en reacción a estímulos negativos se aprecia una activación disminuida en la corteza orbitofrontal derecha [67], pero en un análisis de Mantani y colaboradores no se pesquisaron diferencias significativas entre un grupo con alexitimia y otro control en cuanto a su actividad [83].

### Cerebelo

El cerebelo integra una gran variedad de vías sensitivas y motoras, siendo además vinculado con el procesamiento

cognitivo y emocional debido a sus conexiones con el sistema límbico, la corteza prefrontal y la región temporoparietal [84],[85].

Algunos análisis dan cuenta de una activación cerebelar durante los procesos de toma de decisiones bajo la forma de "detector de errores" [86],[87],[88]. Bajo este presupuesto, Clausi y colaboradores concluyeron que el cerebelo participa en el reconocimiento consciente de sentimientos negativos consecutivos a un sentimiento de auto-responsabilidad ante una decisión incorrecta [89]. Tal ha sido la importancia de los hallazgos en torno al procesamiento emocional cerebelar, que en sus esquematizaciones topográfico-funcionales más recientes se ha descrito el "cerebelo límbico", compuesto por los lóbulos VI, VII, VIIb, VIII, Crus 1 y Crus 2 [90],[91].

En efecto, se ha reconocido el síndrome cerebeloso cognitivo-afectivo, caracterizado por disfunción ejecutiva, desinhibición del comportamiento y aplanamiento afectivo [92]. Así, diversas indagaciones neuroimagenológicas han exhibido alteraciones cerebelares en depresión, ansiedad y trastornos de personalidad [93],[94],[95], aunque la evidencia de su conexión con la alexitimia es aún insuficiente.

Resultados de Kano y colaboradores verifican un incremento en el flujo sanguíneo cerebelar izquierdo en portadores de alexitimia [67]. En contraste, Moriguchi y colaboradores reportaron una disminución de la función cerebelosa en el mismo contexto [37],[96].

Recientemente, Laricchiuta y colaboradores [97], sostienen la existencia de una correlación positiva entre el volumen de sustancia gris cerebelar bilateral en el lóbulo Crus 1 y el nivel de alexitimia. Según los autores, este hallazgo podría estar relacionado con un proceso de corporalidad alterado, dando paso a emociones cognitivamente no interpretadas. Este fenómeno está íntimamente relacionado con el concepto de "alexisomia", que describe la dificultad para construir un estado de consciencia somatosensorial [64]. Este constituiría un nivel primitivo de alteración emocional, la antesala de la alexitimia.

### Consideraciones genéticas

A fines de la década de 1970, Heiberg documentó los primeros hallazgos que sugirieron la posibilidad de que la génesis de la alexitimia estuviera influida por factores hereditarios [22]. En 2001, Valera y Berenbaum se aproximaron al problema mediante una exploración en gemelos, pero con un tamaño muestral limitado [20]. Posteriormente, se publicó un trabajo más acabado que incluía a una mayor población de gemelos, el que concluyó la existencia de una asociación entre los puntajes de alexitimia obtenidos en la Escala de Alexitimia de Toronto-20, sus dimensiones y factores genéticos [21]. Actualmente, las prospecciones buscan precisar qué variaciones genéticas explicarían el origen de un fenotipo alexitímico mediante el análisis de diversos polimorfismos genéticos.



Se ha sugerido que la dopamina juega un papel importante en la modulación de las redes neuronales que interconectan estructuras cerebrales involucradas en el procesamiento emocional y cognitivo (corteza prefrontal, corteza cingulada anterior, entre otros), ya que existe una vasta presencia de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra [98],[99]. De hecho, se ha sugerido que la presencia de polimorfismos relevantes respecto de la dopamina (BDNF Val66Met y DRD2/ANKK Taq IA), se relaciona con un menor volumen de la corteza cingulada anterior [100]. Por tanto, se sugiere el aporte dopaminérgico en la alexitimia.

Se conoce que el polimorfismo Val(108/158)Met en el gen de la enzima catecol-O-metiltransferasa, que participa de la degradación y liberación de dopamina, se asocia a la alexitimia [99]. Por otro lado, el polimorfismo Val66Met en el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (crítico en la plasticidad sináptica [101],[102] y poseedor de un rol en las vías dopaminérgicas [103],[104],[105], como también en los procesos de recompensa, aprendizaje y motivación [106]), en interacción con el polimorfismo Taq IA del receptor de dopamina DRD2/ANKK1, se asocia a un volumen disminuido de la sustancia gris en corteza cingulada anterior y alexitimia [107].

Se ha planteado que la oxitocina en personas con alexitimia posee un efecto pronunciado en el reconocimiento de emociones complejas [108] y que produciría un aumento en la sensación de complacencia al compartir emociones [109]. Pese a esto, una investigación realizada en una muestra de afectados por trastorno obsesivo-compulsivo, encontró que variaciones en el gen del receptor de la oxitocina no guardaban relación con la alexitimia [110].

La neuroimagenología ha dilucidado la relación entre polimorfismos de la región promotora del gen del transportador de serotonina y el procesamiento emocional. Así, los portadores del alelo corto mostrarían una hiperreactividad amigdalina durante el procesamiento de rostros con expresión de temor [111]. Esta variante alélica también tiene efectos sobre la interacción entre la amígdala y el giro cingulado [112]. Por lo tanto, la evidencia que asocia a la alexitimia con las variaciones genéticas que regulan la disponibilidad cerebral de serotonina es controvertida.

En un principio, se sugirió que los polimorfismos genéticos de la enzima catecol-O-metiltransferasa se relacionaban con alexitimia, descartando la existencia de una asociación de esta última con variaciones alélicas en la región promotora del transportador de serotonina [99]. Contrariamente, Kano y colaboradores reportaron que la disminución de la actividad de los transportadores de serotonina en el contexto de una disminución sináptica dada por un polimorfismo en la región promotora antes referida, está ligada al establecimiento de la alexitimia [113]. Igualmente, polimorfismos en el receptor de serotonina del subtipo 1A se correlacionaron con el desarrollo de características alexitímicas [114]. Actualmente, se ha determinado que portadores de la variante larga de los alelos para el transportador de

serotonina HTR1A-G y 5-HTTLRP, presentarían una mayor susceptibilidad de generar alexitimia [115].

Simultáneamente, existen hallazgos particulares que dan cuenta de una relación entre alexitimia y polimorfismos en los genes ABCB4, TP53AIP1, ARHGAP32 y TMEM88B, cuyos roles no son claros [116].

## Discusión

La alexitimia es un constructo que nace desde el referente psicoanalítico para describir características esencialmente psicósomáticas. No obstante, su naturaleza ha sido progresivamente puesta en discusión a partir de la evidencia surgida desde la neurobiología. Si bien se relacionó en un comienzo la falta de comunicación cerebral interhemisférica con la alexitimia [43],[44],[45],[46],[47],[48],[49], es probable que ciertas redes neuronales encargadas de determinadas funciones cerebrales se localicen preferentemente en algún hemisferio, ya que actualmente se considera que el cerebro es un órgano plástico que no presenta, irrevocablemente, lateralización [117]. Por lo tanto, se prefiere observar los fenómenos cerebrales desde una perspectiva más funcional y dinámica, sobre todo a la luz de la creciente investigación en plasticidad neuronal.

Diversos estudios neuroimagenológicos sugieren que la amígdala participaría como sustrato neural de la alexitimia, presentando una hipoactividad en la activación emocional ante diferentes estímulos extra personales [62],[63],[64]. De igual forma, muestra una reducción de su volumen en los subtipos I y II de alexitimia y en su plano cognitivo [49]. No obstante, aún se necesita mayor investigación en el procesamiento emocional amigdalino y en la relación entre su alteración morfofuncional y la alexitimia.

Por otra parte, estructuras corticales como la corteza cingulada anterior [67],[68], la ínsula [73] y la corteza orbitofrontal [67], se relacionarían de manera general con la alexitimia al existir una hipofunción en cualquiera de ellas. Sin embargo, ciertas indagaciones contradicen esta noción. Por ejemplo, se ha reportado una hiperfunción insular en portadores de alexitimia en los contextos de imagería traumática [75] y estimulación visceral [76].

Debido a conceptualizaciones como la de "cerebelo límbico", es que la evidencia en torno a la implicancia cerebelar en el procesamiento emocional es cada vez más reconocida. Por este motivo, en un principio podría formularse la hipótesis en torno a su vínculo intrínseco con la alexitimia. No obstante, los hallazgos son aún limitados y contraproducentes, pues, si bien la función cerebelar se alteraría en personas con alexitimia, no existe consenso acerca de la direccionalidad de esta alteración (híper o hipofunción) [67],[37],[96].

Otros autores han sido más concluyentes [97] al correlacionar positivamente el volumen de sustancia gris cerebelar de Crus 1 con el grado de alexitimia. Ello también podría subyacer a un proceso de corporalidad alterado, caracterizado por una construcción deficiente del estado de consciencia somatosensorial. Esta idea evoca la

comprensión etiológica de la alexitimia desde una plataforma traumática, como efecto de una falta de integración de la experiencia sensoriomotora precoz y de la representación individual del *self* (sí mismo) [28]. Esto es, el déficit de consciencia interoceptiva, donde participaría la red neuronal por defecto, que incluye a diversas estructuras corticales [30]. Ésta sería una de las bases del cuerpo subjetivo o fenoménico: la corporalidad [118].

En la alexitimia la dificultad en la identificación y descripción emocional, por los procesos ya explicitados, no sería meramente individual. Más bien dificultaría el reconocimiento emocional de un otro y, con ello, alteraría el desarrollo de la teoría de la mente [33]. Pese a esto, las redes neurales que se han identificado como parte de los sistemas de neuronas espejo, que podrían ser el fundamento neurobiológico de los fenómenos de mentalización; no han involucrado consistentemente al cerebelo [34].

Desde un punto de vista alternativo, pero probablemente complementario al traumático-ambiental, se han establecido determinadas correlaciones genéticas en el desarrollo de la alexitimia [20],[21],[22]. De esta manera, algunas variantes alélicas que alteran la disponibilidad cerebral de serotonina se encontrarían involucradas en su establecimiento [98],[111],[112],[113]. Del mismo modo, otros estudios descartan parcialmente la participación de polimorfismos del receptor de oxitocina en la aparición de la alexitimia [110].

Por otro lado, resultados puntuales dan cuenta de que la alexitimia también puede tener un vínculo con otros polimorfismos [98],[105],[114]. Empero, falta aún reconocer la repercusión genética en la estructuración temprana de la red neural involucrada en la alexitimia, así como la interacción del nivel genético con el ambiental en situaciones como el trauma psíquico durante la articulación del fenómeno.

Una revisión conducida por Lane y colaboradores [119] discute el surgimiento del concepto "agnosia afectiva" para referirse al fenómeno alexitímico. Ello, debido a que el término "alexitimia" sería insuficiente para significar al fenómeno al cual refiere, por ir éste más allá de la falta de palabras para la expresión emocional. Así, se perfila más bien como un deterioro en la capacidad para representar mentalmente lo afectivo. Además, estos autores aportaron una esquematización de las bases neurales del procesamiento emocional y otra que muestra cómo estas redes se alteran en el contexto de la agnosia afectiva, sin explicitarse la función cerebelar. Aunque tampoco van der Velde y colaboradores [19] mencionan en un metanálisis la implicación cerebelar en la alexitimia, este trabajo es el único que expone cuantitativamente y de manera integradora, los resultados de una serie de publicaciones en torno a las regiones cerebrales tradicionalmente analizadas en relación a la alexitimia.

## Conclusión

Se ha sintetizado la evidencia disponible en torno a la perspectiva neurobiológica de la alexitimia, desde una visión morfológica y funcional a nivel anatómico y genético-molecular. Asimismo, se ha verificado cómo una concepción originalmente psicodinámica ha ido complementándose desde su conocimiento neurofisiológico. Sin embargo, la integración interdisciplinar del fenómeno es aún limitada, pues la multifactorialidad es una propiedad de todos los fenómenos mentales.

Estamos en presencia de una serie de conceptualizaciones teóricas paralelas (trauma psíquico y disociación mental, falta de integración somatosensorial, teoría de la mente y neuronas espejo), que probablemente constituyan epifenómenos de una misma alteración; fenómenos diferentes pero intrínsecamente relacionados, hechos distintos o un hallazgo único, pero con abordajes desde referencias teóricas simultáneas. Lo importante es recordar que toda hipótesis que podamos formular será una aproximación imperfecta, y muchas veces reduccionista, construyéndose como un modelo y no como la realidad *per se*.

## Notas

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la Revista.

### Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

## Referencias

1. Sifneos PE. The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom.* 1973;22(2):255-62. | [PubMed](#) |
2. Franz M, Popp K, Schaefer R, Sitte W, Schneider C, Hardt J, et al. Alexithymia in the German general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2008 Jan;43(1):54-62. | [PubMed](#) |
3. Mattila AK, Salminen JK, Nummi T, Joukamaa M. Age is strongly associated with alexithymia in the general population. *J Psychosom Res.* 2006 Nov;61(5):629-35. | [PubMed](#) |
4. Taylor GJ. Recent developments in alexithymia theory and research. *Can J Psychiatry.* 2000 Mar;45(2):134-42. | [PubMed](#) |
5. Marchesi C, Fontò S, Balista C, Cimmino C, Maggini C. Relationship between alexithymia and panic disorder: a longitudinal study to answer an open question. *Psychother Psychosom.* 2005;74(1):56-60. | [PubMed](#) |

6. Marchesi C, Fontò S, Balista C, Cimmino C, Maggini C. Relationship between alexithymia and panic disorder: a longitudinal study to answer an open question. *Psychother Psychosom.* 2005;74(1):56-60. | [PubMed](#) |
7. Parker JD, Taylor GJ, Bagby RM. Relationship between conjugate lateral eye movements and alexithymia. *Psychother Psychosom.* 1992;57(3):94-101. | [PubMed](#) |
8. Evren C, Evren B, Dalbudak E, Ozcelik B, Oncu F. Childhood abuse and neglect as a risk factor for alexithymia in adult male substance dependent inpatients. *J Psychoactive Drugs.* 2009 Mar;41(1):85-92. | [PubMed](#) |
9. Bankier B, Aigner M, Bach M. Alexithymia in DSM-IV disorder: comparative evaluation of somatoform disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, and depression. *Psychosomatics.* 2001 May-Jun;42(3):235-40. | [PubMed](#) |
10. Lumley MA, Neely LC, Burger AJ. The assessment of alexithymia in medical settings: implications for understanding and treating health problems. *J Pers Assess.* 2007 Dec;89(3):230-46. | [PubMed](#) |
11. Taylor GJ, Bagby RM. New trends in alexithymia research. *Psychother Psychosom.* 2004 Mar-Apr;73(2):68-77. | [PubMed](#) |
12. Grabe HJ, Schwahn C, Barnow S, Spitzer C, John U, Freyberger HJ, et al. Alexithymia, hypertension, and subclinical atherosclerosis in the general population. *J Psychosom Res.* 2010 Feb;68(2):139-47. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Chatzi L, Bitsios P, Solidaki E, Christou I, Kyrlaki E, Sfakianaki M, et al. Type 1 diabetes is associated with alexithymia in nondepressed, non-mentally ill diabetic patients: a case-control study. *J Psychosom Res.* 2009 Oct;67(4):307-13. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Picardi A, Mazzotti E, Gaetano P, Cattaruzza MS, Baliva G, Melchi CF, et al. Stress, social support, emotional regulation, and exacerbation of diffuse plaque psoriasis. *Psychosomatics.* 2005 Nov-Dec;46(6):556-64. | [PubMed](#) |
15. Porcelli P, De Carne M, Todarello O. Prediction of treatment outcome of patients with functional gastrointestinal disorders by the diagnostic criteria for psychosomatic research. *Psychother Psychosom.* 2004 May-Jun;73(3):166-73. | [PubMed](#) |
16. Nemiah JC, Freyberger HJ, Sifneos PE. Alexithymia: A view of the psychosomatic process. *Mod Trends Psychosom Med.* Hill OW, London: 1976:430-9.
17. Arancibia MM, Behar AR. Alexitimia y depresión: evidencia, controversias e implicancias. *Rev Chil Neuropsiquiatr* 2015;53(1):24-34. | [CrossRef](#) |
18. Bermond B, Clayton K, Liberova A, Luminet O, Maruszewski T, Ricci Bitti PE, et al. A cognitive and an affective dimension of alexithymia in six languages and seven populations. *Cogn Emot.* 2007;21:1125-36.
19. van der Velde J, Servaas MN, Goerlich KS, Bruggeman R, Horton P, Costafreda SG, et al. Neural correlates of alexithymia: a meta-analysis of emotion processing studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013 Sep;37(8):1774-85. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Valera EM, Berenbaum H. A twin study of alexithymia. *Psychother Psychosom.* 2001 Sep-Oct;70(5):239-46. | [PubMed](#) |
21. Jørgensen MM, Zachariae R, Skytthe A, Kyvik K. Genetic and environmental factors in alexithymia: a population-based study of 8,785 Danish twin pairs. *Psychother Psychosom.* 2007;76(6):369-75. | [PubMed](#) |
22. Heiberg A, Heiberg A. Alexithymia -- an inherited trait? *Psychother Psychosom.* 1977;28(1-4):221-5. | [PubMed](#) |
23. Freyberger H, Künsebeck HW, Lempa W, Wellmann W, Avenarius HJ. Psychotherapeutic interventions in alexithymic patients. With special regard to ulcerative colitis and Crohn patients. *Psychother Psychosom.* 1985;44(2):72-81. | [PubMed](#) |
24. Kozłowska K, Williams LM. Self-protective organization in children with conversion and somatoform disorders. *J Psychosom Res.* 2009 Sep;67(3):223-33. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
25. Kozłowska K, Scher S, Williams LM. Patterns of emotional-cognitive functioning in pediatric conversion patients: implications for the conceptualization of conversion disorders. *Psychosom Med.* 2011 Nov-Dec;73(9):775-88. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Roth TL, Sweatt JD. Annual Research Review: Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *J Child Psychol Psychiatry.* 2011 Apr;52(4):398-408. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Schore A. Chapter 1: Relational trauma, brain development and dissociation. En: *Treat Complex Trauma. Stress Disord Child Adolesc. Sci Found. Ther Model.* 2014;19:3-23.
28. Nijenhuis ERS. *Somatoform Dissociation: Major Symptoms of Dissociative Disorders.* vol. 1. 2000.
29. Raichle ME. The brain's dark energy. *Sci Am.* 2010 Mar;302(3):44-9. | [PubMed](#) |
30. Kim H. Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval. *Neuroimage.* 2010 May 1;50(4):1648-57. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Behar R, Arancibia M. Alexithymia in eating disorders. En: *Adv Psychol Res.* New York: Nova Science Publishers; 2014;100: 81-108.
32. Lanius R, Bluhm R, Frewen P. Chapter 2: Childhood trauma, brain connectivity, and the self. En: *Treat. complex Trauma. Stress Disord. Child. Adolesc. Sci Found Ther Model.* New York: Guilford Publications; 2013:24-38.
33. Tirapu-Ustárriz J, Pérez-Sayes G, Erekatxo-Bilbao M, Pelegrín-Valero C. [What is theory of mind?]. *Rev Neurol.* 2007 Apr 16-30;44(8):479-89. | [PubMed](#) |
34. Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci.* 2004;27:169-92. | [PubMed](#) |
35. Rizzolatti G, Fabbri-Destro M, Cattaneo L. Mirror neurons and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Neurol.* 2009 Jan;5(1):24-34. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
36. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with



- autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2006 Jan;9(1):28-30. | [PubMed](#) |
37. Moriguchi Y, Ohnishi T, Decety J, Hirakata M, Maeda M, Matsuda H, et al. The human mirror neuron system in a population with deficient self-awareness: an fMRI study in alexithymia. *Hum Brain Mapp*. 2009 Jul;30(7):2063-76. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  38. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol*. 2001 Apr;11(2):231-9. | [PubMed](#) |
  39. Scholl BJ, Leslie AM. Minds, modules, and meta-analysis. *Child Dev*. 2001 May-Jun;72(3):696-701. | [PubMed](#) |
  40. Torras M, Portell I, Morgado I. [The amigdaloid body: functional implications]. *Rev Neurol*. 2001 Sep 1-15;33(5):471-6. | [PubMed](#) |
  41. Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellowell DJ, Aggleton JP, Johnson M. Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature*. 1997 Jan 16;385(6613):254-7. | [PubMed](#) |
  42. Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci*. 2003 Feb;7(2):77-83. | [PubMed](#) |
  43. TenHouten WD, Hoppe KD, Bogen JE, Walter DO. Alexithymia: an experimental study of cerebral commissurotomy patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry*. 1986 Mar;143(3):312-6. | [PubMed](#) |
  44. Hoppe KD, Bogen JE. Alexithymia in twelve commissurotomized patients. *Psychother Psychosom*. 1977;28(1-4):148-55. | [PubMed](#) |
  45. Ernst H, Key JD, Koval MS. Alexithymia in an adolescent with agenesis of the corpus callosum and chronic pain. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Oct;38(10):1212-3. | [PubMed](#) |
  46. Bermond B, Vorst HC, Moormann PP. Cognitive neuropsychology of alexithymia: implications for personality typology. *Cogn Neuropsychiatry*. 2006 May;11(3):332-60. | [PubMed](#) |
  47. Zeitlin SB, Lane RD, O'Leary DS, Schrift MJ. Interhemispheric transfer deficit and alexithymia. *Am J Psychiatry*. 1989 Nov;146(11):1434-9. | [PubMed](#) |
  48. Romei V, De Gennaro L, Fratello F, Curcio G, Ferrara M, Pascual-Leone A, et al. Interhemispheric transfer deficit in alexithymia: a transcranial magnetic stimulation study. *Psychother Psychosom*. 2008;77(3):175-81. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  49. Goerlich-Dobre KS, Votinov M, Habel U, Pripfl J, Lamm C. Neuroanatomical profiles of alexithymia dimensions and subtypes. *Hum Brain Mapp*. 2015 Oct;36(10):3805-18. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  50. Tabibnia G, Zaidel E. Alexithymia, interhemispheric transfer, and right hemispheric specialization: a critical review. *Psychother Psychosom*. 2005;74(2):81-92. | [PubMed](#) |
  51. Jessimer M, Markham R. Alexithymia: a right hemisphere dysfunction specific to recognition of certain facial expressions? *Brain Cogn*. 1997 Jul;34(2):246-58. | [PubMed](#) |
  52. Bermond B, Righart R, Ridderinkhof KR, Moormann PP. Alexithymia and the brain potential P300. *Neth J Psychol* 2008;64:65-77.
  53. Lumley MA, Sielky K. Alexithymia, gender, and hemispheric functioning. *Compr Psychiatry*. 2000 Sep-Oct;41(5):352-9. | [PubMed](#) |
  54. Spalletta G, Pasini A, Costa A, De Angelis D, Ramundo N, Paolucci S, et al. Alexithymic features in stroke: effects of laterality and gender. *Psychosom Med*. 2001 Nov-Dec;63(6):944-50. | [PubMed](#) |
  55. Adams RB Jr, Gordon HL, Baird AA, Ambady N, Kleck RE. Effects of gaze on amygdala sensitivity to anger and fear faces. *Science*. 2003 Jun 6;300(5625):1536. | [PubMed](#) |
  56. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*. 1996 Nov;17(5):875-87. | [PubMed](#) |
  57. Adolphs R. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Mar;1191:42-61. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  58. Adolphs R, Tranel D. Amygdala damage impairs emotion recognition from scenes only when they contain facial expressions. *Neuropsychologia*. 2003;41(10):1281-9. | [PubMed](#) |
  59. Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Fischer H, Wright CI, Rauch SL. A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion*. 2001 Mar;1(1):70-83. | [PubMed](#) |
  60. Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, et al. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 1999;37:1111-7.
  61. Anderson AK, Phelps EA. Is the human amygdala critical for the subjective experience of emotion? Evidence of intact dispositional affect in patients with amygdala lesions. *J Cogn Neurosci*. 2002 Jul 1;14(5):709-20. | [PubMed](#) |
  62. Kugel H, Eichmann M, Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Arolt V, et al. Alexithymic features and automatic amygdala reactivity to facial emotion. *Neurosci Lett*. 2008 Apr 11;435(1):40-4. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  63. Reker M, Ohrmann P, Rauch A V, Kugel H, Bauer J, Dannlowski U, et al. Individual differences in alexithymia and brain response to masked emotion faces. *Cortex* 2010;46:658-67.
  64. Moriguchi Y, Komaki G. Neuroimaging studies of alexithymia: physical, affective, and social perspectives. *Biopsychosoc Med*. 2013 Mar 28;7(1):8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  65. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 1995 Feb;118 ( Pt 1):279-306. | [PubMed](#) |
  66. Wingbermühle E, Theunissen H, Verhoeven WM, Kessels RP, Egger JI. The neurocognition of alexithymia: evidence from neuropsychological and neuroimaging studies. *Acta Neuropsychiatr*. 2012 Apr;24(2):67-80. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  67. Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Kamachi M, Tagawa M, Mochizuki H, et al. Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia: an H2 15O-PET study. *Brain*. 2003 Jun;126(Pt 6):1474-84. | [PubMed](#) |
  68. Karlsson H, Näätänen P, Stenman H. Cortical activation in alexithymia as a response to emotional stimuli. *Br J*

- Psychiatry. 2008 Jan;192(1):32-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
69. Gündel H, López-Sala A, Ceballos-Baumann AO, Deus J, Cardoner N, Marten-Mittag B, et al. Alexithymia correlates with the size of the right anterior cingulate. *Psychosom Med.* 2004 Jan-Feb;66(1):132-40. | [PubMed](#) |
70. Damasio AR. Descartes' error and the future of human life. *Sci Am.* 1994 Oct;271(4):144. | [PubMed](#) |
71. raig AD. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Jan;10(1):59-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
72. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci.* 2004 Feb;7(2):189-95. | [PubMed](#) |
73. Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci.* 2009 Aug;13(8):334-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
74. Silani G, Bird G, Brindley R, Singer T, Frith C, Frith U. Levels of emotional awareness and autism: an fMRI study. *Soc Neurosci.* 2008;3(2):97-112. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
75. Frewen PA, Pain C, Dozois DJ, Lanius RA. Alexithymia in PTSD: psychometric and FMRI studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Jul;1071:397-400. | [PubMed](#) |
76. Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain.* 2007 Dec 5;132(3):252-63. | [PubMed](#) |
77. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn.* 2004 Jun;55(1):11-29. | [PubMed](#) |
78. Larsen JK, Brand N, Bermond B, Hijman R. Cognitive and emotional characteristics of alexithymia: a review of neurobiological studies. *J Psychosom Res.* 2003 Jun;54(6):533-41. | [PubMed](#) |
79. Bechara A. The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn.* 2004 Jun;55(1):30-40. | [PubMed](#) |
80. Angrilli A, Palomba D, Cantagallo A, Maietti A, Stegagno L. Emotional impairment after right orbitofrontal lesion in a patient without cognitive deficits. *Neuroreport* 1999;10:1741-6.
81. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex.* 2000 Mar;10(3):295-307. | [PubMed](#) |
82. Davidson RJ, Jackson DC, Kalin NH. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull.* 2000 Nov;126(6):890-909. | [PubMed](#) |
83. Mantani T, Okamoto Y, Shirao N, Okada G, Yamawaki S. Reduced activation of posterior cingulate cortex during imagery in subjects with high degrees of alexithymia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry.* 2005 May 1;57(9):982-90. | [PubMed](#) |
84. D'Angelo E, Casali S. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front Neural Circuits.* 2013 Jan 10;6:116. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
85. Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev.* 2010 Sep;20(3):236-60. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
86. Rosenbloom MH, Schmahmann JD, Price BH. The functional neuroanatomy of decision-making. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012 Summer;24(3):266-77. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
87. Guggisberg AG, Dalal SS, Findlay AM, Nagarajan SS. High-frequency oscillations in distributed neural networks reveal the dynamics of human decision making. *Front Hum Neurosci.* 2008 Mar 28;1:14. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
88. Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, et al. Decision-making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology.* 2002 May;26(5):682-91. | [PubMed](#) |
89. Clausi S, Coricelli G, Pisotta I, Pavone EF, Lauriola M, Molinari M, et al. Cerebellar damage impairs the self-rating of regret feeling in a gambling task. *Front Behav Neurosci.* 2015 May 5;9:113. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
90. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage.* 2012 Jan 16;59(2):1560-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
91. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex.* 2010 Jul-Aug;46(7):831-44. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
92. Schmahmann JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2004 Summer;16(3):367-78. | [PubMed](#) |
93. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp.* 2008 Jun;29(6):683-95. | [PubMed](#) |
94. De Bellis MD, Kuchibhatla M. Cerebellar volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2006 Oct 1;60(7):697-703. | [PubMed](#) |
95. Baldaçara L, Nery-Fernandes F, Rocha M, Quarantini LC, Rocha GG, Guimarães JL, et al. Is cerebellar volume related to bipolar disorder? *J Affect Disord.* 2011 Dec;135(1-3):305-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
96. Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G. Empathy and judging other's pain: an fMRI study of alexithymia. *Cereb Cortex.* 2007 Sep;17(9):2223-34. | [PubMed](#) |
97. Laricchiuta D, Petrosini L, Picerni E, Cutuli D, Iorio M, Chiapponi C, et al. The embodied emotion in cerebellum: a neuroimaging study of alexithymia. *Brain Struct Funct.* 2015 Jul;220(4):2275-87. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
98. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 1990;85:119-46. | [PubMed](#) |

99. Ham BJ, Lee MS, Lee YM, Kim MK, Choi MJ, Oh KS, et al. Association between the catechol O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and alexithymia. *Neuropsychobiology*. 2005;52(3):151-4. | [PubMed](#) |
100. Montag C, Weber B, Jentgens E, Elger C, Reuter M. An epistasis effect of functional variants on the BDNF and DRD2 genes modulates gray matter volume of the anterior cingulate cortex in healthy humans. *Neuropsychologia*. 2010 Mar;48(4):1016-21. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
101. Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry*. 2007 Dec;12(12):1079-88. | [PubMed](#) |
102. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. 2007 Sep;10(9):1089-93. | [PubMed](#) |
103. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*. 2006 Feb 10;311(5762):864-8. | [PubMed](#) |
104. Vargas-Perez H, Ting-A Kee R, Walton CH, Hansen DM, Razavi R, Clarke L, et al. Ventral tegmental area BDNF induces an opiate-dependent-like reward state in naive rats. *Science*. 2009 Jun 26;324(5935):1732-4. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
105. Goggi J, Pullar IA, Carney SL, Bradford HF. Signalling pathways involved in the short-term potentiation of dopamine release by BDNF. *Brain Res*. 2003 Apr 4;968(1):156-61. | [PubMed](#) |
106. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Jun;5(6):483-94. | [PubMed](#) |
107. Walter NT, Montag C, Markett SA, Reuter M. Interaction effect of functional variants of the BDNF and DRD2/ANKK1 gene is associated with alexithymia in healthy human subjects. *Psychosom Med*. 2011 Jan;73(1):23-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
108. Luminet O, Grynberg D, Ruzette N, Mikolajczak M. Personality-dependent effects of oxytocin: greater social benefits for high alexithymia scorers. *Biol Psychol*. 2011 Jul;87(3):401-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
109. Lane A, Luminet O, Rimé B, Gross JJ, de Timary P, Mikolajczak M. Oxytocin increases willingness to socially share one's emotions. *Int J Psychol*. 2013;48(4):676-81. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
110. Koh MJ, Kim W, Kang JI, Namkoong K, Kim SJ. Lack of Association between Oxytocin Receptor (OXTR) Gene Polymorphisms and Alexithymia: Evidence from Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *PLoS One*. 2015 Nov 23;10(11):e0143168. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
111. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*. 2002 Jul 19;297(5580):400-3. | [PubMed](#) |
112. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*. 2005 Jun;8(6):828-34. | [PubMed](#) |
113. Kano M, Mizuno T, Kawano Y, Aoki M, Kanazawa M, Fukudo S. Serotonin transporter gene promoter polymorphism and alexithymia. *Neuropsychobiology*. 2012;65(2):76-82. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
114. Gong P, Liu J, Li S, Zhou X. Serotonin receptor gene (5-HT1A) modulates alexithymic characteristics and attachment orientation. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Dec;50:274-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
115. Porcelli P, Cozzolongo R, Cariola F, Giannuzzi V, Lanzilotta E, Gentile M, et al. Genetic Associations of Alexithymia in Predicting Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C. *Psychopathology*. 2015;48(6):417-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
116. Mezzavilla M, Ulivi S, Bianca ML, Carlino D, Gasparini P, Robino A. Analysis of functional variants reveals new candidate genes associated with alexithymia. *Psychiatry Res*. 2015 Jun 30;227(2-3):363-5. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
117. Nielsen JA, Zielinski BA, Ferguson MA, Lainhart JE, Anderson JS. An evaluation of the left-brain vs. right-brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2013 Aug 14;8(8):e71275. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
118. López J, Aliño I. El cuerpo y la corporalidad. Editorial Gredos; 1974.
119. Lane RD, Weihs KL, Herring A, Hishaw A, Smith R. Affective agnosia: Expansion of the alexithymia construct and a new opportunity to integrate and extend Freud's legacy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug;55:594-611. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

**Correspondencia a:**

[1] Angamos 655  
Reñaca  
Viña del Mar  
Región de Valparaíso  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.