

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE UN ADULTO CON LA ENFERMEDAD DE
FABRY EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, COLOMBIA: ESTUDIO DE CASO

OSCAR ALEJANDRO GÓMEZ SUAREZ

TRABAJO DE GRADO PARA OBTENER TÍTULO DE PSICÓLOGO

DIRIGIDO POR:

NOLLY NATALY CASTAÑEDA IBAÑEZ PS., ESP., MG.

EVALUADO POR:

MAYERLI ANDREA PRADO RIVERA PS., MS.

CORPORACIÓN UNIVERSITARIA MINUTO DE DIOS

FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS Y SOCIALES

PROGRAMA DE PSICOLOGÍA

BOGOTA D.C

2017

Agradecimientos

Quiero agradecer en primer lugar a mi madre Olga Eugenia Gómez Suarez, por su comprensión frente a las decisiones que he tomado y las consecuencias que de ellas surgen, sobre todo durante los últimos años, pues ella es quien conoce bien los momentos difíciles y felices por los cuales he pasado para llegar hasta aquí, y que sin importar el esfuerzo que hubiese dedicado a este proyecto, no hubiera sido posible sin su apoyo incondicional.

Quiero agradecer a mi asesora, la docente investigadora Nolly Nataly Castañeda Ibáñez, por brindarme el apoyo, tiempo y paciencia necesario para la realización del presente trabajo, por compartir su conocimiento en la teoría neuropsicológica pero también en la práctica, mediante la implementación de metodologías que permiten la inmersión en el oficio.

A l programa de psicología, de la Corporación Universitaria Minuto de Dios que, por medio de sus funcionarios, en una muestra del gran talento humano allí presente, fueron diligentes y amables al brindar el consejo y asesoramiento necesario para el correcto direccionamiento de los esfuerzos.

A mis profesores y compañeros, que durante mi formación académica y en la actualidad me ha brindado sus conocimientos y comprensión.

Resumen

La Enfermedad Fabry, hace parte de las enfermedades de depósito lisosomal, que se clasifica dentro de los errores innatos del metabolismo, que es hereditaria y se encuentra ligada genéticamente al cromosoma X. Se caracteriza por la deficiencia de la enzima Alfa-galactosidasa A en las células, lo que dificulta la degradación del lípido denominado Globotriaosilceramida (GB3), lo que provoca su acumulación en la mayoría de los tejidos y órganos del cuerpo. Igualmente se encuentran manifestaciones a nivel neurocognitivo las cuales son heterogéneas, por lo cual el objetivo del presente estudio es determinar las características neuropsicológicas de un adulto masculino con la Enfermedad Fabry en Bogotá, Colombia, mediante la realización de un estudio de caso. Para cumplir dicho objetivo es necesaria la realización de una historia clínica y una evaluación neuropsicológica, que consta de un protocolo de pruebas que permiten obtener el perfil del adulto. Los resultados indican que no hay deterioro neurocognitivo en comparación con lo reportado en la literatura, pero sí un funcionamiento bajo y normal bajo en algunos dominios como velocidad de procesamiento, memoria de trabajo y a largo plazo auditiva, organización perceptual y planeación. Sin embargo, estos resultados no son concluyentes debido a que es la primera caracterización neuropsicológica realizada en este participante y en el país, es necesaria la ampliación de la muestra poblacional para la obtención de un perfil general de la enfermedad y se sugiere continuar con estudios de tipo no experimental incluyendo participantes de sexo femenino.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, Evaluación Neuropsicológica, Neuropsicología, Cognitivo, Evaluación

Tabla de Contenido

1. Justificación.....	7
2. Planteamiento del problema.....	8
2.1 Pregunta problema.....	8
3. Objetivo general.....	9
3.1.1 Objetivos específicos.....	9
4. Marco conceptual.....	10
4.1 Antecedentes históricos.....	10
4.2 ¿Qué es la enfermedad de FABRY?.....	11
4.3 Diagnóstico y tratamientos para FABRY	11
4.4 Manifestaciones clínicas.....	13
4.5 Manifestaciones cognitivas y afectación en el sistema nervioso.....	15
4.6 Evaluación psicológica y neuropsicológica en pacientes con Fabry.....	17
4.7 FABRY en Colombia.....	19
5. Metodología.....	20
5.1 Participantes.....	21
5.2 Instrumentos.....	22
5.3 Procedimiento.....	26
5.4 Plan de Análisis.....	26
5.5 Consideraciones éticas.....	27
6. Resultados.....	27
7. Discusión.....	32

8. Conclusiones.....	36
9. Referencias Bibliográficas.....	39
10. Anexos.....	49

Lista de Tablas

Tabla 1. Dominios Neuropsicológicos y pruebas estandarizadas usadas en pacientes Fabry.....	18
Tabla 2. Categoría diagnóstica y prueba implementada para trastornos mentales.....	19
Tabla 3. Características de las subpruebas de la WAIS – IV.....	23
Tabla 4 Subpruebas Protocolo de Evaluación Neuropsicológica para evaluar adultos Fabry....	21
Tabla 5. Puntuaciones de Índices Compuestos de la WAIS-IV.....	27
Tabla 6. Resultados protocolo de evaluación neuropsicológica.....	28
Tabla 7. Resultados por categoría descriptiva del protocolo de evaluación neuropsicológica...	30

Justificación

La Neuropsicología clínica, ha sido aplicada con el objetivo de explicar y describir los diferentes cambios a nivel cognitivo y conductual por los que atraviesan las personas que son diagnosticadas con enfermedades de alta prevalencia o que padecen alguna lesión cerebral, pero en muy pocas ocasiones es posible estudiar de forma rigurosa o científica aquellas patologías de baja prevalencia o raras. En Colombia las enfermedades raras, huérfanas, ultra-huérfanas y olvidadas han sido definidas por la Ley 1392 de 2010, como toda aquella patología que amenaza la vida siendo crónicamente debilitantes y con una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 (desde la Ley 1438 de 2011).

Entre las patologías mencionadas por Ley colombiana como huérfanas se encuentra la Enfermedad de Fabry, que ha sido definida como un trastorno hereditario poco común, causado por un defecto en un gen del cromosoma X, lo que afecta la producción de la enzima hidrolasa alfa-galactosidasa A, encargada de degradar lípidos (grasas), causando la acumulación del esfingolípido globotriaosilceramida y su posterior acumulación en tejido nervioso, riñones, corazón, la piel, el cerebro y vasos sanguíneos, lo que ocasiona que los portadores de la enfermedad presenten cuadro clínicos heterogéneos tanto a nivel físico como mental (Laney et al., 2010; Tuttolomondo, Pecoraro, Simonetta, Miceli, Pinto & Licata, 2013).

Entre esos signos y síntomas se encuentran fallas renales, angioqueratomas, apoplejías, accidentes cerebrovasculares, dolor crónico, fatiga crónica, anomalías cardíacas, disnea, nefropatías y proteinuria entre otros (Jain & Warnock, 2011; Lidove, Jaussaud & Aractingi, 2006); los cuales afectan la calidad de vida de la persona cuando el curso de la enfermedad se

encuentra en etapa avanzada y degenerativa o cuando hay ausencia de tratamientos (Arends et al., 2016).

La mayoría de artículos que se encuentran en bases de datos como NCBI, SCIELO, PUBMED, entre otras, se centran en la descripción genética, sintomática y fisiológica de los pacientes diagnosticados con esta patología y mientras que un bajo porcentaje de artículos como el de Sigmundsdottir y compañía (2014) se centran en la descripción del perfil cognitivo y psicológico de pacientes australianos diagnosticados con la Enfermedad de Fabry, para Colombia se observa una ausencia de la descripción del perfil neuropsicológico en población masculina o referente a intervenciones de índole psicológica o neuropsicológica.

Es por esto, que este estudio quiere brindar un aporte a la academia, a profesionales y pacientes, describiendo las características neuropsicológicas de un adulto masculino diagnosticado con la Enfermedad de Fabry, con el fin de conocer su estado cognitivo y encaminar estudios futuros a una mejor comprensión de la enfermedad desde la parte cognitiva y comportamental.

2. Planteamiento del problema

2.1 Pregunta problema

¿Cuáles son las características del perfil neuropsicológico de un adulto masculino diagnosticado con la Enfermedad de Fabry en la ciudad de Bogotá, Colombia?

3. Objetivo general

Describir las características neuropsicológicas de un adulto masculino diagnosticado con la Enfermedad de Fabry en la ciudad de Bogotá, Colombia, mediante la realización de un estudio de caso.

3.1 Objetivos específicos

Realizar una revisión teórica de la Enfermedad de Fabry identificando las manifestaciones clínicas y características cognitivas que se presentan en adultos de sexo masculino.

Realizar una evaluación neuropsicológica a un adulto masculino con la Enfermedad de Fabry con el fin de obtener una caracterización de su funcionamiento cognitivo.

Describir el funcionamiento cognitivo encontrado en un adulto masculino con la Enfermedad de Fabry después de realizarle una evaluación neuropsicológica teniendo en cuenta los datos normativos para su edad y escolaridad.

4. Marco conceptual

4.1 Antecedentes históricos

Se clasifican como errores innatos del metabolismo todas aquellas patologías que son hereditarias y no permiten que el cuerpo realice el proceso básico de producción, reciclaje y remoción de compuestos (Pinto, Vieira, Giugliani & Schwartz, 2010; Platt, Boland & Van der Spoel, 2012), entre estas se encuentran los trastornos de depósito lisosomal, los cuales se

caracterizan porque los lisosomas, que son organelos ubicados en las células, no son capaces de cumplir con la función de reciclar y eliminar en su totalidad compuestos sobrantes (Bobillo, Jiménez y Jiménez, 2016; Naaman, 2013), esto se debe a que una de las 50 enzimas hidrolasas no existe, no se produce en cantidades suficientes o está fallando debido a una mutación, ocasionando que los lisosomas acumulen lípidos o ácidos grasos perjudicando así el normal funcionamiento de las diferentes células, lo que se expresa en forma de diferentes enfermedades mortales entre las que se encuentra Fabry.

La enfermedad de Fabry, fue denominada en un inicio como enfermedad de Anderson-Fabry, descrita por primera vez en el año 1897 debido a la presentación de dos casos clínicos simultáneos ese año (Vega, Pérez & Correa, 2011). El primer caso fue reportado por el dermatólogo alemán Johannes Fabry, quien permitió establecer los principales síntomas y signos de la enfermedad, mientras que el segundo caso fue reportado por el dermatólogo inglés William Anderson, quien la describió como una enfermedad hereditaria y progresiva (Sánchez, Gálvez, Ortiz y López, 2010).

4.2 ¿Qué es la enfermedad de FABRY?

La Enfermedad de Fabry (OMIM 301500) (Arends et al., 2016; Choi, et al. 2015; Serebrinsky, 2015) es una enfermedad genética ligada al cromosoma X y está clasificada como un trastorno de depósito lisosomal (Arends et al., 2016; Azancot, Vila, Domínguez, Serres y Espinel, 2016 ; Germain et al., 2016; Kubo et al., 2017; Kusano, Saito, Akimoto & Asano, 2014; Kobayashi et al., 2014; Schiffmann et al. 2017), que se relaciona con la falla o deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A o alfa-GAL, lo que dificulta la degradación de la sustancia lipídica

Globotriaosilceramida (Gb3); provocando que esta quede acumulada en casi todos los tejidos y órganos del cuerpo como corazón, riñón, cornea, piel, entre otros (Altarescu, Haim & Elstein, 2013; Arends et al., 2016; Germain et al., 2016; Hossain et al., 2017; Jain & Warnock, 2011; Patel et al., 2010; Serebrinsky et al., 2015; Soto, Díaz, De los Ríos y García, 2010)

Además, la acumulación de Gb3 presente en las membranas de los glóbulos rojos, desencadena la obstrucción de pequeños vasos sanguíneos lo que afecta el sistema nervioso (Galvis, Santacoloma y Jaramillo, 2014; Herrero, 2008; National Kidney Foundation, 2016; Nowak, Mechtler, Desnick, & Kasper, 2017). Se calcula que esta patología afecta más a hombres que mujeres, pero en general presenta prevalencia global de 1 por cada 40.000 a 117.000 nacidos vivos (Lin, Liu, Huang, Liao, Hsu, Shen, et. al, 2013; National Kidney Foundation, 2016).

La esperanza de vida que se ha referenciado para los hombres diagnosticados con la enfermedad de Fabry es de 58.2 años en los Estados Unidos, que resulta ser bajo comparado con la esperanza de vida de las mujeres diagnosticadas con Fabry, que es de 75.4 (Waldek, Patel, Banikazemi, Lemay, & Lee, 2009). No se encontró información correspondiente a población Colombiana o países latinoamericanos.

4.3 Diagnóstico y tratamientos para FABRY

Cuando hay una sospecha clínica de que una persona puede padecer esta enfermedad, se realizan exámenes histológicos, genéticos y bioquímicos (Kusano, Saito, Akimoto & Asano, 2014); aunque se puede determinar el nivel de Gb3 en leucocitos con la prueba de sangre, pero el examen bioquímico en orina brinda mayor confiabilidad al momento de asegurar el diagnóstico (Nowak et al. 2017; Politei, Bouhassira, Germain, Goizet, Guerrero-Sola, et. al., 2016). En

estadio prenatal es posible obtener un diagnóstico mediante amniocentesis y el análisis molecular y enzimático de vellosidades coriónicas, lo que permitirá el inicio rápido del tratamiento (National Kidney Foundation, 2016).

Al ser una enfermedad crónica, progresiva y no curable, es necesario un rápido diagnóstico con el fin de adoptar el tratamiento más idóneo lo más pronto posible, pues esto ha demostrado disminuir las complicaciones subsecuentes a la enfermedad (González, Arenas y Jaimes, 2013; Shi, Chen, Pongmoragot & Saposnik, 2013).

Hasta el momento, se refiere para la Enfermedad de Fabry dos tipos de tratamientos principales (Schiffmann, 2017), el sintomático que se dirige a controlar el dolor, la hipertensión arterial, los angioqueratomas, fallas renales y cardíacas, entre otros con uso de terapia láser de argón, anticoagulantes, antiinflamatorios e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por mencionar algunos (García, 2011; Ortiz et al. 2016; Suzuki, 2013) y el segundo, la terapia de reemplazo enzimático que se implementó desde el 2001 y va dirigida a reducir los niveles de Gb3 a través de su uso con el medicamento de Galactosa-alfa-1,3-galactosa (alfa-GAL) recombinante humano (Arends et al., 2016; Pisani, Riccio & Sabbatini, 2015; Schiffmann et al. 2017; Waldek & Feriozzi, 2014; Villalobos et al., 2012), la cual ha demostrado ser efectiva para tratar el dolor neuropático y reducir las afecciones cardíacas (Alfadhel & Sirris, 2011; Nagano et al., 2016).

Igualmente, Kusano et al. (2014), señalan el desarrollo la terapia de transferencia genética que se encuentra en desarrollo, por medio del estudio con ratones, aún no utilizada en humanos.

4.4 Manifestaciones clínicas

Como error innato del metabolismo, la Enfermedad de Fabry ocasiona la acumulación de Gb3 desde temprana edad (Bangari et al., 2015; Choi et al., 2015; Lidove et al., 2016), la cual se convierte en síntomas visibles alrededor de los diez años en los pacientes de sexo masculino (Fukutomi et al., 2013), esta acumulación de lípido puede ocasionar aproximadamente 520 mutaciones diferentes lo que desencadena manifestaciones clínicas heterogéneas progresivas, sin presencia de síntomas patognomónicos, pero aún se logra identificar tres grupos de síntomas que son los más prevalentes entre este tipo de pacientes, que son problemas neurológicos, dermatológicos y gastrointestinales.

Los síntomas en las mujeres se presentan de manera tardía y leve en comparación con los varones, y difieren en la presentación clásica y neoclásica de la enfermedad (Arends et al., 2016; Germain, 2010; Hossain et al., 2017; Lakomá, Donadio, Liguori & Caprini, 2015; National Kidney Foundation, 2016; Rob, Marek, Dostálová, Golán & Linhart, 2016; Silva, Rochford, Hopkin & Jefferies, 2016). Igualmente, Niennman et al. (2011) han encontrado que la manifestación de la cardiomiopatía difiere de hombres a mujeres.

A nivel gastrointestinal se encuentran manifestaciones tales como la diarrea, constipación, náuseas, y vómitos (Bersano et al., 2012; Gairing, Wiest, Metzler, Theodoridou, & Hoff, 2011; National Kidney Foundation, 2016; Razza et al., 2016; Schiffmann et al. 2017), en las dermatológicas, es frecuente los angioqueratomas, pequeños puntos duros al tacto que pueden ir desde el color violeta al negro y que son de orden benigno y extirpables (González, Arenas y Jaimes, 2013; Nageswaramma, Swarna, Rajashekar, Sowmya & Sirisha, 2015; Wu, Lu, Lu, & Wu, 2015).

Estas manifestaciones se encuentran acompañadas de dolor y ardor en manos y pies; y además alteraciones en la sudoración (Bersano et al., 2012; Bolsover, Murphy, Cipolotti,

Werring & Lachmann, 2014; Kaneski, Brady, Hanover & Schueler, 2016; National Kidney Foundation, 2016). De la misma manera se ha descubierto que la acumulación de Gb3 es la que ocasiona el dolor frente a estímulos como el frío, calor o el estrés mecánico (Choi et al., 2015), además, investigaciones indican que los pacientes con la Enfermedad de Fabry se encuentran en un alto riesgo de adquirir enfermedades renales tales como la proteinuria (Arends et al., 2016; Burlina et al. 2011; Hossain et al., 2017; Jain & Warnock, 2011; Schiffmann et al. 2017).

Aunque los síntomas presentados usualmente sean los descritos anteriormente, se presume puedan existir alteraciones de orden cardiaco según lo señalan Judge, Okwuosa & Hagège (2016), Hsu et al. (2016), Kubo et al. (2017), Marek, Cooklin, Carr-White & O'Neill, (2014), Patel et al. (2010) Rob et al. (2016) y Silva et al. (2016) quienes apuntan a la existencia de diferentes afecciones cardiacas como la taquicardia ventricular y la cardiomiopatía hipertrófica en el ventrículo izquierdo (Arends et al., 2016; Smid et al., 2014), entre otras.

De la misma manera se señala problemas respiratorios que llevan a trastornos tales como la apnea del sueño (Schiffmann et al. 2017), pérdida de la sensibilidad, mareos, tinnitus (acompañado por pérdida de la audición), parestesias y disestesias, opacidad corneal (Burlina et al. 2011) y la existencia de córnea verticillata, que es causada por la acumulación de GB3 en la capa basal de epitelio corneal, lo que provoca puntos de color grisáceo en la córnea (Davey, 2014).

4.5 Manifestaciones cognitivas y afectación en el sistema nervioso

La acumulación de Gb3 ocasiona afectación en el Sistema Nervioso Central (SNC) y en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) en edades tempranas (Bersano et al., 2012); en el SNC, se

caracteriza por la alteración en el normal funcionamiento de la circulación posterior, donde algunas investigaciones han relacionado esta anomalía con las malformaciones en el polígono de Willis, lesiones en la sustancia blanca sobretodo en la área periventricular así como pérdida del volumen en el hipocampo (Bersano et al., 2012; Bolsover, Murphy, Cipolotti, Werring, & Lachmann, 2013; Lelieveld, Böttcher, Hennermann, Beck & Fellgiebel, 2015).

En la Resonancia Magnética Cerebral (RMC) en el eje T2 (axial) se logra observar hiperintensidad en zonas como la región periventricular, la sustancia blanca, tronco encefálico, cerebelo y ganglios basales (Assareh, Mather, Schofield, Kwok & Sachdev, 2011). Se han encontrado lesiones en la materia blanca que resultan ser severas y progresivas; y que son producidas por microangiopatía cerebral (Alterescu et al., 2013; Schermuly et al. 2011). Igualmente se ha encontrado reducción de la densidad de la mielina en zona posterior del cerebro (Underhill et al., 2015)

Estas afectaciones morfológicas en el SNC pueden desencadenar la aparición de Accidentes Cerebro Vasculares (ACV) (Bersano et al., 2012; Daghfous et al., 2015; Sigmundsdottir, Tchan, Knopman, Menzies, Batchelor & Sillence, 2014), ictus isquémico y ataques isquémicos transitorios, los cuales se pueden manifestar en cuadros clínicos heterogéneos, con signos y síntomas característicos como el déficit motor y sensitivo, vértigo, ataxia, entre otros (Varas, Gómez, Morales, Molt y et al., 2012).

Estudios realizados por Sigmundsdottir et al. (2014) han encontrado que los hombres con la Enfermedad de Fabry presentan un rendimiento por debajo de lo esperado en memoria de trabajo, procesamiento de la información y en funciones ejecutivas como fluidez verbal, resolución de problemas, razonamiento abstracto y respuestas perseverativas, por otro lado existe un aumento en la probabilidad de reportar estados de ansiedad y depresión que se relacionan con

el compromiso neurológico (Lelieveld et al., 2015; Varas, Gómez, Morales, Molt, Cabello, Alcántara et al., 2012).

De la misma manera se ha encontrado discapacidades en las funciones ejecutivas, (mediante el uso del Test de Stroop y el Test del trazo), velocidad del procesamiento y atención (Bolsover et al. 2014; Elstein, Doniger, Simon, & Altarescu, 2010) que aunque los resultados parecen ser contradictorios con los resultados encontrados por Schermuly et al. (2011), quienes no encontraron evidencia clínicamente significativa para un déficit cognitivo, se encontraron deficiencias significativas en atención y funciones ejecutivas. Este hallazgo se une al realizado por Lelieveld et al. (2015), quienes no encontraron alteraciones cognitivas pero sí disminución paulatina del tamaño del hipocampo.

En un estudio de caso realizado recientemente por Razza et al. (2016), en el cual se da una caracterización neuropsicológica de un paciente con la Enfermedad de Fabry mediante la utilización de pruebas neuropsicológicas, se encontró que el funcionamiento cognitivo global no era patológico, sin embargo si se presentaron puntajes por debajo de lo esperado en la evaluación de algunas funciones cognitivas como lo es la atención dividida, la memoria a largo plazo y en funciones ejecutivas; esto además de los reportes de fallas en memoria a lo largo de la vida dados por el paciente.

A diferencia de lo anterior, el cuadro clínico que se relaciona con las alteraciones en el SNP, denominado como neuropatía periférica o dolor neuropático agudo, ha sido registrado en investigaciones previas como una sintomatología que afecta el funcionamiento emocional y social del paciente, por ende su calidad de vida (Laney et al. 2010; Sigmundsdottir et al. 2014), desencadenando ideación paranoide, psicosis y estados de confusión (Segal, Kohn, Pollak, Altarescu, Galilli-Weisstub & Raas-Rothschild, 2010). Igualmente se ha buscado la conexión

entre la Enfermedad de Fabry y la psicosis, aunque los resultados no han sido concluyentes (Gairing, Wiest, Metzler, Theodoridou, & Hoff, 2011).

4.6 Evaluación psicológica y neuropsicológica en pacientes con Fabry

En diferentes estudios de caso, investigaciones grupales, de comparación con grupo control o revisiones literarias existe un uso constante de pruebas estandarizadas y adaptadas como se puede observar en la Tabla 1 para evaluar los diferentes dominios neuropsicológicos, y para obtener categorías diagnósticas psicológicas y psiquiátricas las que se muestran en la Tabla 2.

Una revisión literaria realizada por Bolsover et al. (2013) y Razza et al., (2016); permitieron concluir qué tipo de pruebas han sido utilizadas para evaluar a los pacientes con Fabry y las limitaciones que ha tenido su uso, tales como la carencia de evaluaciones longitudinales y la incapacidad de generalización de los resultados debido a la heterogeneidad de los participantes; lo cual concuerda con investigaciones realizadas por autores como Segal et al. (2010) y posteriormente con Sigmundsdottir et al. (2014) y Lelieveld et al. (2015).

Tabla 1.

Dominios Neuropsicológicos y pruebas estandarizadas usadas en pacientes Fabry.

Dominios Neuropsicológicos	Pruebas estandarizadas
Inteligencia	Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos [WAIS- III] Escala de Inteligencia de Wechsler para niños [WISC- R95]
Atención	Trail Making Test A [TMT - A]

	Prueba de Rendimiento Atencional (TAP) Frankfurt Atención Inventario (FAIR) Prueba de Rendimiento Atencional (TAP) Prueba de rendimiento continuo (CPT) Trigramas de consonante auditivo (ACT) Prueba de Rendimiento Atencional (TAP) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)
Memoria	Prueba de Aprendizaje Rey Verbal Auditivo (RAVLT) Prueba de Aprendizaje Verbal de California (CVLT) Escala de memoria de Wechsler subprueba de dígitos span subprueba de bloque Rey-Osterreith Figura Compleja (ROCF) Benton Prueba de Retención Visual (BVRT)
Lenguaje	Kave Naming Test (KNT) Boston Naming Test (BNT)
Habilidad sensorio motora	Trail Making Test A [TMT - A] Neuropsychiatry Unit Cognitive Screen (NUCOG)
Función ejecutiva	Trail Making Test B [TMT - B] Stroop Cartas de Wisconsin Fluidez verbal fonémica y semántica

Selección de los test más representativos según la literatura revisada para pacientes con la Enfermedad de Fabry

Tabla 2.

Categoría diagnóstica y prueba implementada para trastornos mentales

Categoría Diagnóstica	Prueba implementada
Depresión	Escala de Depresión de Hamilton Escala de evitación y malestar social SADS Cuestionario Infantil para los trastornos afectivos y la esquizofrenia. Cuestionario de depresión de Beck

Inventario Neuropsiquiátrico

Otros	Intensidad del dolor en impacto del dolor en las actividades básicas de la vida diaria del paciente [BPI] Mini Examen del Estado Mental [MMSE] Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés [DASS]
-------	--

Selección de los test más representativos según la literatura revisada para pacientes con la Enfermedad de Fabry.

4.7 FABRY en Colombia.

En Colombia, hasta la fecha las investigaciones que se han realizado con pacientes diagnosticados, han sido aportes desde los campos de la Neurología, Genética, Cardiología, Administración Pública y Dermatología (Masís, Ortega y Verano, 2008; González, Arenas y Jaimes, 2013). A modo de ejemplo se presentan el estudio realizado por Ducuara y Saravia (2015) los cuales presentan la prevalencia de la enfermedad en pacientes en lista de espera para trasplante y pos-trasplante en la ciudad de Bogotá y el realizado por Uribe et al. (2015), que busca encontrar las mutaciones genéticas de los pacientes de la Enfermedad de Fabry en Colombia.

Desde el campo de la administración, se encuentra a Pinto et al. (2008) con la descripción de la carga económica que pacientes diagnosticados con la patología de Fabry y Gaucher deben afrontar por el uso de medicamentos huérfanos; y otros como la descripción de un caso clínico de un hombre de 27 años (Galvis, Santacoloma y Jaramillo, 2014) y la revisión teórica e histórica que tenía por objetivo construir conocimiento de la enfermedad desde la semiología dermatológica hasta la correlación genética (Camargo y Cantillo, 2009).

De las bases de datos previamente mencionadas, no se encuentra entonces para población colombiana, estudios sobre neuropsicología o funcionamiento cognitivo de personas que presenten esta condición, no se evidencia en publicaciones tratamientos psicológicos o rehabilitación neuropsicológica que haya dado lugar de forma rigurosa o que haya permitido a la disciplina realizar un aporte significativo a comprender más allá de la sintomatología física, el funcionamiento del sistema nervioso central.

5. Metodología

Este es un estudio de caso, de tipo no experimental, descriptivo, con una sola medición, en un momento único, que busca la recolección de datos y su posterior análisis (Cruz, Olivares, & González, 2014; Hernández, Fernández y Baptista, 2010).

5.1 Participante.

La selección del participante se realiza con base en un muestreo no probabilístico, intencional, eligiendo un participante adulto masculino de 51 años de edad, diagnosticado con la Enfermedad de Fabry, que reside en la ciudad de Bogotá, Colombia, con postgrado universitario, quien actualmente labora como ingeniero de proyectos y que además tiene una dominancia manual derecha. Manifiesta que desde su infancia presenta síntomas característicos de la enfermedad como acroparestesias y dolor neuropático en las extremidades, síntomas que se precipitaban al realizar ejercicio físico o cualquier tipo de actividad que elevara su temperatura corporal, lo cual tuvo repercusiones a nivel social e integración con pares

A la edad de 35 años presentó daño renal que lo obligó a optar por tratamiento de diálisis, y un año después se sometió a una cirugía en la que recibió un riñón de donante vivo consanguíneo el cual resulto ser 100% compatible. Un año después del trasplante se da el diagnóstico de la Enfermedad de Fabry, siendo el primero en su familia en padecer la enfermedad por lo cual es un paciente De novo, es decir que la mutación genética se dio en él. En el año 2006, se comienza la administración de la terapia de reemplazo enzimático con Agalsidasa alfa vial 3.5mg, con una intensidad de 4 viales cada 2 semanas.

En la actualidad se presenta un patrón de sueño y alimentación dentro de lo esperado, pero con alteraciones leves en el comportamiento pues se refiere a sí mismo como una persona “malgeniada”, que además limita el trato con sus compañeros de trabajo a relaciones laborales únicamente; manifiesta dificultades en audición y reporta fallas en la memoria a largo a plazo, mientras que su grupo familiar se lo atribuye a quiebres atencionales frecuentes. Hasta la fecha no ha presentado ACV ni ictus isquémicos.

5.2 Instrumentos.

Para la evaluación se utilizaron instrumentos de tipo cualitativo y cuantitativo, con el fin de obtener datos que den cuenta del funcionamiento cognitivo y neuropsicológico del adulto. El primer instrumento a utilizar fue la historia clínica la cual consiste en una entrevista semiestructurada que permite dar cuenta de los antecedentes de la enfermedad en el participante, el desarrollo histórico que esta ha tenido, de qué manera ha sido la repercusión del desarrollo en las actividades de la vida diaria y en qué aspectos del funcionamiento cognitivo.

Para llegar a dar un resultado concluyente sobre el funcionamiento cognitivo, se precisó de la aplicación de una prueba de inteligencia para lo cual se utilizó la Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos – IV (WAIS – IV) (Wechsler, 2014).

El WAIS – IV se encuentra constituido por 15 subpruebas, 10 de las cuales son principales y 5 complementarias. Estas sub pruebas se ubican en índices que se dividen de la siguiente manera: Índice de comprensión verbal, Índice de Razonamiento perceptual, Índice de memoria de trabajo e Índice de Velocidad de procesamiento. Cada uno de estas sub pruebas se enfoca en la evaluación de un área del funcionamiento cognitivo diferente y apunta a la conformación de un índice, como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3.
Características de las subpruebas de la WAIS – IV

Tipo	Subprueba	Procesamiento cognitivo	Conducta esperada	Factores de Influencia
Índice de Comprensión Verbal				
Centrales	Analogías	Conocimiento lexical, abstracción, y categorización verbal	Expresión verbal simple	Flexibilidad cognitiva, interés, negativismo e interés en la lectura
	Vocabulario	Conocimiento lexical, conceptualización verbal y evocación de la información desde	Expresión verbal compleja	Oportunidades culturales, riqueza del ambiente
	Información	Evocación de información, recuperación de conocimiento adquirido	Expresión verbal simple	Alerta hacia el ambiente, oportunidad cultural, curiosidad e interés en la lectura
Suplementarias	Comprensión	Abstracción, comprensión de situaciones sociales, juicio moral	Expresión verbal compleja	Factores de Influencia Oportunidad cultural, desarrollo de la norma social, flexibilidad cognitiva y negativismo
Índice de Razonamiento perceptual				
Centrales	Construcción con cubos	Procesamiento perceptual mediante la vía visual, generación de estrategias	Coordinación viso manual e integración	Flexibilidad cognitiva, negativismo y experiencia en juegos similares

		para manipular información no verbal	viso espacial	
	Matrices de Razonamiento	Resolución de problemas no verbales y razonamiento fluido	Coordinación viso manual	Tipo de estilo cognitivo, ceguera al color, flexibilidad cognitiva, negativismo y persistencia conductual
	Rompecabezas Visuales	Resolución de problemas no verbales y procesamiento visual	Coordinación viso manual	Flexibilidad cognitiva, negativismo, persistencia conductual, ansiedad, impulsividad y habilidad para auto monitoreo
Suplementarias	Balanzas	Resolución de problemas no verbales y razonamiento fluido	Coordinación viso manual	Flexibilidad cognitiva, negativismo, problemas en funciones ejecutivas, ansiedad, impulsividad y habilidad para el auto monitoreo
	Figuras Incompletas	Resolución de problemas no verbales	Expresión verbal simple,	Nivel de alerta frente al ambiente, atención sostenida y trabajo bajo presión
Tipo	Subprueba	Procesamiento cognitivo	Conducta esperada	Factores de Influencia
		Índice de Memoria de Trabajo		
Centrales	Retención de Dígitos	Memoria de Trabajo y codificación de memoria a corto plazo	Respuesta verbal simple	Span atencional, distractibilidad, presencia de dificultades en el aprendizaje y capacidad de trabajo bajo presión de tiempo
	Aritmética	Memoria de trabajo verbal	Respuesta verbal simple	Span atencional, atención sostenida, dificultades de aprendizaje y capacidad de trabajo bajo presión de tiempo
Suplementaria	Secuenciación de números y letras	Memoria de trabajo y codificación de la información	Respuesta verbal simple	Span atencional, atención sostenida, flexibilidad cognitiva, negativismo y persistencia
		Índice de Velocidad de Procesamiento		
Centrales	Búsqueda de Símbolos	Velocidad de procesamiento frente a material no verbal, procesos de focalización y sostenimiento atencional	Respuesta viso manual coordinada	Ansiedad, atención sostenida, tendencia a la atención obsesiva a los detalles, problemas visuales y habilidad para trabajar bajo presión de tiempo
	Claves	Atención sostenida	Respuesta viso manual coordinada	Ansiedad, atención sostenida, tendencia a la atención obsesiva a los detalles, problemas visuales

Suplementaria	Cancelación	Atención sostenida, barrido visual, velocidad de procesamiento de la información	Respuesta viso manual coordinada	y habilidad para trabajar bajo presión de tiempo Ansiedad, atención sostenida, agudeza visual, impulsividad, habilidades de planeación y capacidad de trabajo bajo presión
---------------	-------------	--	----------------------------------	---

Nota. Recuperado de “Estandarización de la Escala Wechsler de Inteligencia Para Adultos-Cuarta Edición en Chile”, Rosas et al., 2014, Psykhe, 23 (1), p. 4.

Para realizar la evaluación neuropsicológica se realizó un protocolo de pruebas destinadas a la evaluación de los siguientes dominios: Atención, Memoria, Lenguaje, Gnosias/Praxias y Funciones Ejecutivas. Para cada uno de estos dominios se aplicaron diferentes pruebas pertenecientes a diversas baterías de pruebas (Arango y Rivera, 2015; Peña-Casanova, 2015; Tamayo et al., 2012), incluyendo subpruebas de la WAIS - IV, como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4.

Subpruebas Protocolo de Evaluación Neuropsicológica para evaluar adultos Fabry

Dominios Neuropsicológicos	Subpruebas Utilizadas
Atención	Trail Making Test (TMT) Parte A (Arango y Rivera, 2015) Trail Making Test (TMT) Parte B (Arango y Rivera, 2015) Retención de dígitos (WAIS – IV) Claves (WAIS – IV)
Memoria	Memoria de Trabajo Visoespacial (BANFE) Aritmética (WAIS – IV) Cubos de Corsi (Directo) (Neuronorma) Cubos de Corsi (Inverso) (Neuronorma) Recobro Figura de Rey (Arango y Rivera, 2015) Sucesión Números y Letras (WAIS – IV) Retención de Dígitos (WAIS – IV) Lista de palabras (Escala de Memora Weschler, WMS-III)
Lenguaje	Vocabulario (WAIS – IV) Test de Denominación de Boston (Arango y Rivera, 2015) Comprensión (WAIS – IV) Información (WAIS – IV)

	Ejecución de órdenes simples (Test de Barcelona – R) Material Verbal Complejo (Test de Barcelona – R) Test de Fluidez Verbal Semántica (Arango y Rivera, 2015) Aritmética (WAIS – IV)
Gnosias y Praxias	Imágenes Sobrepuestas (Test de Barcelona – R) Figuras Incompletas (WAIS – IV) Gnosis Auditiva (Test de Barcelona – R) Praxias Orofatorias (Test de Barcelona – R) Figura de Rey (Arango y Rivera, 2015) Diseños con Cubos (WAIS – IV)
Funciones Ejecutivas	Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) Peso Figurado (WAIS – IV) Semejanzas (WAIS – IV) Refranes (Test de Barcelona -R) Torre de Londres (Neuronorma) Ordenamiento de Dibujos (WAIS – III) Test de STROOP - Palabra (Arango y Rivera, 2015) Test de STROOP - Color (Arango y Rivera, 2015) Test de STROOP – Palabra/Color (Arango y Rivera, 2015) Test de Fluidez Verbal Fonológica – F,A,S (Arango y Rivera, 2015)

Las pruebas fueron seleccionadas con base en las revisiones de estudios previos que se han realizado para este tipo de enfermedad teniendo en cuenta idioma nativo del participante (Español) y baremos para población Hispana.

5.3 Procedimiento

Se inicia una vez que se ha hecho contacto con el participante y se establece un sitio de encuentro con las condiciones óptimas para la aplicación del protocolo neuropsicológico, como lo es un nivel razonable de silencio, sin tránsito de personas, ni visitas que puedan distraer al participante (Hebben & Milberg, 2011). Una vez establecido el sitio se explica al paciente los objetivos del estudio, la evaluación y los posibles riesgos que puedan llegar a existir durante la aplicación del protocolo, esto para dar paso a la firma del consentimiento informado (Anexo 1), en donde se explica por escrito lo que se ha dicho anteriormente, y de esta manera obtener o no la firma que dará paso al inicio de la evaluación neuropsicológica. Realizado esto se procede con la realización de la historia clínica.

En el momento en que el paciente accede a ser parte del estudio se procedió a la aplicación de la batería de inteligencia (WAIS – IV) y el protocolo de evaluación neuropsicológica. Se registraron datos cualitativos y cuantitativos para ser analizados y se elaboró el informe neuropsicológico individual para ser entregado al paciente.

5.4 Plan de Análisis

Se realizó una tabulación de datos teniendo en cuenta la puntuación natural obtenida por el participante y su puntuación esperada, para ello, fue necesario contar con medidas categorizadas de la siguiente manera: Percentil (Pc), Puntaje Escalar (PE), Puntuación T (PT) y Puntuación Normalizada (PN), que corresponden a los baremos de cada una de las pruebas aplicadas tanto para la escala de inteligencia (Wechsler, 2014) como para el protocolo de evaluación neuropsicológica (Arango y Rivera, 2015; Peña-Casanova, 2015; Tamayo et al., 2012).

5.5 Consideraciones éticas

Según la Ley 1090 del 2006 del Código Deontológico y Bioético para el ejercicio de la profesión de la Psicología, se actúa basándose en los principios de respeto y dignidad, para con el paciente además de salvaguardar sus derechos, así como su identidad, pues ni sus nombres ni datos de identificación serán puestos dentro de este estudio, sino únicamente los resultados obtenidos. Se cuenta con la firma del consentimiento informado y con la responsabilidad de la difusión de los resultados con la entrega retributiva del informe de evaluación neuropsicológica.

Resultados

En la elaboración de la historia clínica basándose en lo reportado verbalmente por el paciente se encontró sintomatología que se encuentran en contraposición con lo descrito en la literatura para la Enfermedad de Fabry, sin embargo, hay síntomas descritos por el participante que concuerda con lo descrito, el más claro es la presentación de angioqueratomas, el dolor y ardor en las extremidades, acompañado de alteraciones en la sudoración que se activa frente a la estimulación mecánica, como lo es la realización de actividad física; fallas renales que son frecuentemente asociadas con la Enfermedad y que lo obligaron a someterse a un trasplante de riñón.

Según reporte del participante, no ha presentado accidentes de tipo cerebro vascular isquémico o hemorrágico, los cuales se han relacionado con la Enfermedad de Fabry, por lo que dentro de su sintomatología no se encuentran los cuadros clínicos relacionados con estos, como lo pueden ser el déficit motor o sensitivo y la ataxia entre otros. Tampoco refiere alteraciones cardíacas frecuentes en la enfermedad que hayan sido corroboradas anteriormente por el médico tratante, de la misma manera sintomatología ansiosa, rasgos de depresión o alteraciones en la esfera emocional.

El participante refiere problemas de memoria a largo plazo, que le afectan en el desempeño de su trabajo, reduciendo según lo reportado por él su capacidad para recobrar la información pasadas 48 horas sin hacer uso de la misma; información que recupera después de un periodo corto de acoplamiento a las funciones en su trabajo.

A continuación, se muestran los resultados cuantitativos obtenidos por el participante en la escala de inteligencia aplicada y la evaluación neuropsicológica realizada, donde en la Tabla 5,

se presentan los resultados de cada una de las subescalas en que se divide la WAIS-IV y en la Tabla 6 los resultados de las diferentes subpruebas neuropsicológicas dependiendo el dominio al que corresponden.

Tabla 5.
Puntuaciones de Índices Compuestos de la WAIS-IV.

Escala	Suma de Puntuaciones Escalares	Índice Compuesto	Rango Percentil	Intervalo de Confianza
Comprensión verbal	36	112	79	105-118
Razonamiento Perceptual	30	98	41	92-104
Memoria de Trabajo	17	93	32	87-100
Velocidad de Procesamiento	16	89	23	82-98
CI Total	99	98	45	93-103

Los resultados obtenidos durante la ejecución de la prueba de inteligencia ubican al paciente dentro de lo esperado para su edad y grado de escolarización con un CI=99, Promedio.

En el índice de Comprensión verbal es en el cual el participante puntea más alto en la WAIS-IV, y lo ubica dentro de los resultados esperados para su edad y escolaridad, significando esto que la utilización del lenguaje es coherente y fluido en cuanto a la expresión, argumentación y comprensión. En el índice de razonamiento perceptual, puntuó dentro de lo esperado para su edad, sin embargo, se encontraron resultados heterogéneos dentro de las subpruebas aplicadas, obteniéndose una buena capacidad para la selección, organización y síntesis visual; pero un bajo desempeño en la identificación de los aspectos fundamentales de los objetos de la vida diaria, como se evalúa en la subprueba denominada Figuras Incompletas.

La puntuación obtenida en el índice de memoria de trabajo da cuenta de una capacidad dentro de lo esperado al momento de retener la información temporalmente y utilizar esta para la resolución de problemas específicos dados, sin embargo, se evidenció déficit en el índice de velocidad de procesamiento en donde, aunque el puntaje se encuentra dentro de lo normal, su puntuación se ubica en la posición limítrofe con el puntaje bajo.

En la aplicación de las pruebas neuropsicológicas se evidenció en términos generales que el participante presenta un perfil fluctuante, pero sin evidenciar resultados que den cuenta de un deterioro cognitivo por fuera de lo esperado, se hallaron resultados por debajo de la normalidad y con un funcionamiento normal bajo como se evidencia en la Tabla 6.

Tabla 6
Resultados protocolo de evaluación neuropsicológica.

DOMINIO	PDO	Pc	PE	PT	PN
Atención					
Atención visual					
TMT parte A	54	70	-	50 – 51	-
TMT parte B	194	40	-	41	-
Atención auditiva					
Retención de dígitos*	21	-	9	-	-
Velocidad de procesamiento					
Claves*	41	-	8	-	-
Memoria visual					
Memoria de trabajo Visoespacial	3	-	-	-	10
Aritmética*	10	-	8	-	-
Cubos de Corsi directos	6	60 – 71	11	-	-
Cubos de Corsi indirectos	6	72 – 81	12	-	-
Recobro Figura de Rey	21	75	-	-	-
Memoria auditiva					
Sucesión números y letras*	19	-	11	-	-
Recuerdo primer intento	3	-	6	-	-
Recuerdo	26	-	6	-	-
Pendiente de Aprendizaje	6	-	14	-	-
Contraste 1	0	-	10	-	-
Contraste 2	-2	-	16	-	-
Recuerdo a Largo plazo	8	-	10	-	-
Porcentaje % de retención	88	-	11	-	-
Lenguaje					
Denominación					
Vocabulario*	33	-	10	-	-
Teste de vocabulario de Boston	54	90	-	62 – 63	-
Comprensión y expresión					
Comprensión*	26	-	13	-	-
Información*	14	-	11	-	-
Ejecución de órdenes simples	16	95	-	-	-
Material verbal complejo	27	95	-	-	-
Fluidez verbal Semántica					
Animales	21	85	-	61 – 61	-

Frutas	13	50	-	50 – 52	-
Cálculo					
Aritmética*	10	-	8	-	-
Gnosias					
Imágenes sobrepuestas	18	20	-	-	-
Figuras incompletas*	5	-	6	-	-
Gnosia auditiva	8	5	-	-	-
Praxias					
Orofonatorias	19	30	-	-	-
Figura de Rey	22	20	-	-	-
Diseños con cubos	55	-	14	-	-
Funciones ejecutivas					
Flexibilidad cognitiva y razonamiento perceptual no verbal					
Test de tarjetas WCST					
Errores no perseverativos	6	80	-	59 – 60	-
Errores perseverativos	0	>95	-	72 – 96	-
Categorías	6	75	-	62	-
Peso figurado*	11	-	10	-	-
Pensamiento abstracto y asociativo					
Semejanzas*	25	-	12	-	-
Compresión – Abstracción	11	20	-	-	-
Planeación y solución de problemas					
Torre de Londres					
Ensayos correctos	6	82 – 89	13	-	-
Número de movimientos	79	2	4	-	-
Ordenamiento de Dibujos	12	-	10	-	-
Inhibición de respuesta					
Test de STROOP					
Palabra	67	30	-	44 – 45	-
Color	60	55	-	52	-
Palabra/Color	37	65	-	53 – 54	-
Fluidez Verbal fonológica					
Letra F	13	75	-	57 – 59	-
Letra A	12	65	-	53 – 54	-
Letra S	20	>95	-	70 - 77	-

*Se incluyeron las Subpruebas de la WAIS-IV y fueron así mismo analizadas dependiendo del dominio correspondiente.

En la Tabla 6 se muestran los resultados obtenidos por el participante el cual presenta un desempeño bajo en subpruebas como Gnosias auditivas, Figuras incompletas, Recuerdo auditivo del primer intento (memoria de trabajo auditiva), Recuerdo de la lista de palabras de la Escala de

memoria de Wechsler en su tercera versión (WMS-III), y Número de movimientos Torre de Londres.

Tabla 7.

Resultados por categoría descriptiva del protocolo de evaluación neuropsicológica.

Dominio	Subdominio	Subpruebas	Puntaje Directo	Desempeño	
Atención	Atención Visual	TMT A	54 seg.	Medio Alto	
		TMT B	194 seg.	Medio	
	Atención Auditiva	Claves *	41	Medio Bajo	
		Retención de dígitos *	21	Medio	
Memoria	Memoria de trabajo Visual	Memoria Visoespacial	3	Medio	
		Cubos de Corsi (D)	6	Medio Alto	
		Cubos de Corsi (I)	6	Medio Alto	
	Memoria a largo Plazo Visual	Recobro Figura de Rey	21	Medio Alto	
		Aritmética*	10	Medio Bajo	
	Memoria de trabajo Auditiva	Sucesión Números y Letras*	19	Medio	
		Recuerdo primer intento	3	Bajo	
		Lista de palabras Recuerdo	26	Bajo	
		Contraste 1	0	Medio	
		Contraste 2	-2	Medio	
		Pendiente de Aprendizaje	6	Medio	
		Memoria a Largo Plazo Auditiva	Recuerdo a Largo Plazo	8	Medio
	Lenguaje	Denominación	Porcentaje de Retención	88.8 %	Medio
Vocabulario *			33	Medio	
Comprensión y Expresión		Denominación	Test de vocabulario Boston	54	Alto
		Comprensión *	26	Medio	
		Información *	14	Medio	
		Ejecución Ordenes Simples	16	Alto	
Fluidez Verbal Semántica		Material Verbal Complejo	27	Alto	
		Animales	21	Medio Alto	
Calculo		Frutas	13	Medio	
		Aritmética *	10	Medio Bajo	
Gnosias	Gnosias Visuales	Imágenes Sobrepuestas	18	Bajo	
		Figuras Incompletas *	5	Bajo	
	Gnosias Auditivas	Gnosias Auditivas	8	Muy Bajo	
Praxias	Praxias	Praxias Orofónicas	19	Medio Bajo	
		Figura de Rey	22	Bajo	
		Diseños con Cubos *	55	Medio Alto	
		WCST (Errores no perseverativos)	6	Alto	
Funciones Ejecutivas	Flexibilidad cognitiva y razonamiento	WCST (Errores perseverativos)	0	Alto	
		WCST (Categorías)	6	Medio Alto	
		Peso Figurado *	11	Medio	

Pensamiento abstracto y asociativo	Semejanzas*	25	Medio
	Comprensión Abstracción	11	Medio Bajo
Planeación y solución de problemas	Torres de Londres correctos		Bajo
	Torre Londres Movimiento	76	Muy Bajo
	Ordenamiento de Dibujos	12	Medio
	Test de Stroop – Palabra	67	Medio bajo
Inhibición de Respuesta	Test de Stroop – Color	60	Medio
	Test de Stroop – Palabra/Color	37	Medio
	Letra F	13	Medio Alto
Fluidez Verbal Fonológica	Letra A	12	Medio
	Letra S	20	Alto

*Subpruebas pertenecientes a la WAIS-IV por dominio.

El participante puntuó por debajo de lo esperado en las subpruebas que dan cuenta de la velocidad de procesamiento, la memoria auditiva de trabajo y a corto plazo, la organización perceptual de los estímulos auditivos, la discriminación de los estímulos visuales y la planeación de la conducta. Aunque también se encontraron habilidades cognitivas que se encuentran por encima de su grupo de referencia como lo son las de comprensión y expresión del lenguaje, la fluidez verbal y la flexibilidad cognitiva.

Discusión

Varios son los estudios que han intentado establecer las características neurológicas y su correspondiente correlato cognitivo y comportamental para la Enfermedad de Fabry (Assareh, Mather, Schofield, Kwok & Sachdev, 2011; Bersano et al., 2012; Bolsover, Murphy, Cipolotti, Werring, & Lachmann, 2013; Lelieveld, Böttcher, Hennermann, Beck & Fellgiebel, 2015), por lo que el propósito de este estudio fue el de conocer las características neuropsicológicas de un adulto masculino diagnosticado con la Enfermedad de Fabry, residente en la ciudad de Bogotá, Colombia.

Algunos de los síntomas médicos presentados por el participante como lo son: angioqueratomas, dolor neuropático, alteraciones en la sudoración, fallas renales, alteraciones de audición y visión; concuerdan con los resultados hallados dentro de la literatura para la enfermedad de Fabry. Sin embargo, la ausencia en la historia clínica del paciente de accidentes cerebrovasculares, afecciones cardíacas, sintomatología ansiosa, o alteraciones considerables en la esfera emocional, se encuentra en contra de los estudios realizados en la enfermedad de Fabry, no obstante, en dichos estudios los resultados no son homogéneos, por lo que es posible atribuir las diferencias encontradas a la calidad de vida del participante y los hábitos de vida que posiblemente han retrasado su presentación.

El participante tuvo fallas a nivel renal que son frecuentemente asociadas con la Enfermedad de Fabry que lo obligaron a someterse a un trasplante de riñón. Debido a esto es posible que la sintomatología descrita haya tenido de cierto modo impacto en su funcionamiento cognitivo, puesto que las fallas renales van de la mano con alteraciones en sistema circulatorio (Chillon, Brazier, Bouquet, & Massy, 2014; Thimmaiah, Murthy, & Pinto, 2012) y malformaciones en polígono de Willis, que desafortunadamente no pueden corroborarse debido a que el participante no cuenta con exámenes clínicos y funcionales como neuroimágenes.

Aparte de algunas dificultades referidas acerca de la poca socialización con pares debido a síntomas propios de la enfermedad como la incapacidad de realizar ciertas actividades físicas, no se reporta ningún estado psicótico, concordando con la literatura, al considerar la psicosis en la Enfermedad de Fabry como un posible caso aislado (Gairing, Wiest, Metzler, Theodoridou, & Hoff, 2011).

A nivel neurocognitivo, se observa un perfil dentro de lo esperado para la edad y la escolaridad pero con algunos déficits en la realización de tareas específicas como velocidad de

procesamiento y memoria de trabajo, lo cual concuerda con los estudios anteriormente realizados y que aun sin tener neuroimágenes que den cuenta de las afectaciones cerebrales, es posible la asociación de estos resultados con la sintomatología propia de la enfermedad.

De la misma manera durante la aplicación de las pruebas neuropsicológicas se hallaron déficits en la memoria a largo plazo, además de las dificultades reportadas por el paciente en este mismo aspecto, que concuerdan con los resultados hallados por Razza et al. (2016), y parecen relacionarse con los de Lelieveld et al. (2015), quienes encontraron que se daba una paulatina disminución del tamaño del hipocampo en los pacientes diagnosticados con la Enfermedad de Fabry, y aunque sin la comprobación de la existencia de dicha condición en el participante del presente estudio es posible el inferir que esta existe, causada por las anomalías cerebrovasculares y en sustancia blanca anteriormente mencionadas.

En cuanto al funcionamiento ejecutivo, razonamiento abstracto y fluidez verbal se hallaron por encima de la media, con adecuada inhibición conductual, que puede ser dada por características propias de la personalidad del participante, o a su ocupación, pues según refiere él, en su labor cotidiana hace uso de estos componentes cognitivos y dado que en los estudios realizados hasta el momento no toman en cuenta las labores cotidianas de los sujetos no es posible el realizar un paralelo con los resultados obtenidos por sujetos que tengan la misma ocupación.

De la misma manera el participante demuestra dificultades en la organización perceptual de la información, a nivel auditivo y a nivel visual, que no se encuentra referenciado dentro de la literatura. Sin embargo, el bajo puntaje obtenido en las pruebas neuropsicológicas de gnosias auditivas se puede explicar mediante fallas en la percepción de los estímulos que son frecuentes

en la Enfermedad de Fabry (Burlina et al., 2011) además de la velocidad de procesamiento que interfiere en la obtención de un puntaje esperado para la edad y la escolaridad.

Lo anterior se relacionaría con una posible necesidad de utilizar un audífono intraauricular para mejorar la audición y de la misma manera los bajos resultados en las pruebas de gnosis visuales se puede explicar mediante, fallas en la agudeza visual, fallos perceptuales provocados por la opacidad corneal o la acumulación de GB3 en la capa basal del epitelio corneal (Davey, 2014) que posiblemente pueda estar empezando a presentar el participante.

Al no haber implicaciones graves a nivel neuropsicológico, se puede decir que mediante la implementación de sesiones de estimulación cognitiva se pueda mejorar los déficits como sucede con otras enfermedades neurodegenerativas como la demencia (Aguirre, Woods, Spector, & Orrell, 2013; Yates, Orgeta, Leung, Spector, & Orrell, 2016).

En general, los resultados obtenidos en las pruebas neuropsicológicas y en el cuadro clínico presentado por el participante diagnosticado con la Enfermedad de Fabry, resultan ser concordantes en ciertos aspectos con los resultados obtenidos en investigaciones precedentes, sin embargo, la heterogeneidad de los resultados obtenidos en cuanto a síntomas físicos y sobretodo en neurocognitivos en comparación a lo revisado en la literatura consultada, resalta la necesidad de ampliar la investigación, para determinar si es posible un perfil neuropsicológico homogéneo para adultos masculinos con la Enfermedad de Fabry en Colombia.

Sin embargo se espera que la realización y aplicación del protocolo neuropsicológico (Anexo 2) del presente estudio y el aumento del tamaño de la muestra, facilite el camino a futuros investigadores para la realización de más investigaciones, que permitan llegar a conclusiones solidas acerca de la Enfermedad de Fabry inicialmente en población colombiana, puesto que al tratarse de un estudio de caso, no hay posibilidades de realizar generalizaciones,

con la particularidad que el paciente corresponde un caso Lenovo, es decir que la mutación se da por primera vez en su grupo familiar, lo que no es usual en la enfermedad de Fabry pues esta se relaciona a la herencia ligada al cromosoma X (Arends et al., 2016; Azancot, Vila, Domínguez, Serres y Espinel, 2016; Germain et al., 2016; Kubo et al., 2017; Kusano, Saito, Akimoto & Asano, 2014; Kobayashi et al., 2014; Schiffmann et al. 2017).

En cuanto a las limitaciones que se presentan en este estudio con respecto a la evaluación neuropsicológica, es posible el destacar que no existen pruebas estandarizadas específicamente para pacientes con la enfermedad de Fabry y con baremos para población colombiana, por lo que la presente investigación tiene la posibilidad de presentarse como una propuesta para la futura estandarización de pruebas y resultados al poder contar con un número de población mucho mayor.

Por otro lado, no existen antecedentes de evaluaciones neuropsicológicas con las cuales contrastar los actuales resultados y observar los cambios a través del tiempo en población colombiana, ni tampoco neuroimágenes del participante que permitan correlacionar los resultados obtenidos con anormalidades en regiones neuroanatómicas, y estas a su vez con lo hallado en la literatura.

Como recomendación para la realización de futuros estudios, es necesario contar con mediciones longitudinales, con la intención de determinar si los déficits encontrados son propios de la enfermedad o si corresponden con características propias de la historia de la enfermedad o incluso características de personalidad en pacientes masculinos, pero de la misma manera buscar el fortalecimiento de la investigación en pacientes mujeres.

Conclusiones

El objetivo fundamental de este estudio era describir las características neuropsicológicas de un adulto masculino diagnosticado con la Enfermedad de Fabry, residente en la ciudad de Bogotá, Colombia, mediante la realización de un estudio de caso incluyendo una revisión teórica acerca de la enfermedad, la identificación de la sintomatología cognitiva descrita para esta población y la aplicación de pruebas neuropsicológicas por dominio además de una escala de inteligencia. Por lo cual, el perfil neuropsicológico obtenido, da cuenta de una inteligencia promedio, esperada para la edad y la escolaridad, pero esto se contrapone con la literatura revisada, que indica que por lo general la mayoría de los hombres diagnosticados con Fabry pueden presentar deterioro cognitivo o un desempeño por debajo de lo esperado en comparación con sus controles sanos (Sigmundsdottir et al. 2014).

Sin embargo, mediante la aplicación de las pruebas neuropsicológicas en el presente estudio y las referenciadas en la literatura (Bolsover, Murphy, Cipolotti, Werring, & Lachmann, 2013) para la puntuación obtenida, se puede concluir la existencia de algunos déficits en áreas específicas sin que estos lleguen a ser homogéneos (Elstein, Doniger, Simon, & Altarescu, 2010) o representar un funcionamiento bajo en el participante.

De la misma manera se abre el campo para las futuras investigaciones sobre la Enfermedad de Fabry desde la Neuropsicología, disciplina desde la cual no se había incursionado aún en Colombia, pues se ha investigado desde otras áreas como la Genética (Ducua y Saravia, 2015; Masís, Ortega y Verano, 2008; González, Arenas y Jaimes, 2013; Pinto et al. 2008), brindando así la posibilidad de ver la Enfermedad de Fabry en Colombia no desde el punto de vista de los costos médicos ni farmacológicos de la enfermedad, sino desde una postura que

identifica a nivel funcional las problemáticas asociadas con la enfermedad, resaltando las fortalezas en los participantes, que en algunos estudios realizados como el de Uribe et al . (2015), se refieren simplemente a datos estadísticos.

En este mismo sentido, la identificación de las características a nivel funcional permite hallar déficits que puedan estar afectando la calidad de vida de los pacientes con la Enfermedad de Fabry, ya sea por la sintomatología específica de la enfermedad o por las implicaciones a nivel social y económico que esta presenta para la persona al ser diagnosticada con una enfermedad huérfana (López-Bastida, Oliva-Moreno, Linertová, & Serrano-Aguilar, 2016). Al conocer las implicaciones de la enfermedad se puede llegar a permitir la generación de políticas que no sólo abarquen los aspectos clínicos, pues como lo dijo el Doctor Alejandro Molina (2017), la mejor manera para avanzar en cuanto al manejo de las enfermedades huérfanas es mediante la generación y transmisión de conocimiento.

Los aportes conceptuales del presente estudio, son importantes en cuanto a la contribución y generación de nuevo conocimiento para la comprensión y configuración global de la Enfermedad de Fabry desde la mirada de las neurociencias y la Neuropsicología, ya que no sólo se da dentro del marco de un contexto clínico y teórico sino académico, influenciado por el modelo praxeológico, en el cual se parte de la acción en un mundo social para la obtención de la teoría (Juliao, 2011, p. 59).

Partiendo de esta propuesta, no se puede negar que los aportes teóricos se dan desde un contexto social el cual también se modificará con los resultados obtenidos por este estudio, y que también tenderá a modificar al participante y al investigador, no solo en los aspectos conceptuales sino también en la forma de concebir el mundo al entrar en contacto directo con la

problemática actual de la enfermedad y de esta manera desarrollar responsabilidad en el manejo de la misma.

Referencias Bibliográficas

- Aguirre, E., Woods, R., Spector, A., & Orrell, M. (2013). Cognitive stimulation for dementia: A systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 253-262. doi:10.1016/j.arr.2012.07.001
- Alfadhel, M. & Sirris, S. (2011). Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 7, 69-82.
- Altarescu, G., Haim, S. & Elstein, D. (2013). Angiotensinogen promoter and angiotensinogen II receptor type 1 gene polymorphisms and incidence of ischemic stroke and neurologic phenotype in Fabry disease. *Biomarkers*, 18 (7), 595-600.
- Arango, L. J., & Rivera, D. (2015). *Neuropsicología en Colombia: Datos normativos, estado actual y retos a futuro*.
- Arends, M., Wanner, C., Hughes, D., Mehta, A., Oder, D., Watkinson, O., Elliott, P., Linthorst, G., Wijburg, F., Biegstraaten, M. & Hollak, C. (2016). Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. doi:10.1681/asn.2016090964
- Assareh, A., Mather, K. A., Schofield, P. R., Kwok, J. B., & Sachdev, P. S. (2010). The Genetics of White Matter Lesions. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(5), 525-540. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00181.x
- Azancot, M., Vila, J., Domínguez, C., Serres, X. y Espinel, E. (2016). Múltiples quistes parapiélicos en la enfermedad de Fabry. *Neurología*. 36 (3), 310-312.
- Bangari, D., Ashe, k., Desnick, R., Maloney, C., Lydon, J., Piepenhagen, P., Budman, E., Leonard, J. Cheng, S., Marshall, J. & Thurberg, B. (2015). α -Galactosidase A Knockout Mice Progressive Organ Pathology Resembles the Type 2 Later-Onset Phenotype of Fabry Disease. *The American Journal of Pathology*, 185 (3), 651-665. doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.11.004

- Bersano, A., Lanfranconi, S., Valcarengi, C., Bresolin, N., Micieli, G., & Baron, P. (2012). Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 126(2), 77-97. doi:10.1111/j.1600-0404.2012.01661.x
- Bobillo, J., Jiménez, M. y Jiménez, L. (2016), Biomarkers in Lysosomal Storage Diseases. Diseases, recuperado de <http://www.mdpi.com/2079-9721/4/4/40>
- Bolsover, F., Murphy, E., Cipolotti, L., Werring, D. & Lachmann, R. (2014). Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37(2), 177-187. doi:10.1007/s10545-013-9643-x
- Burlina, A., Sims, K., Politei, J., Bennett, G., Baron, R., Sommer, C., Torvin, A. & Hilz, M. (2011). Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurology*, 11 (61), recuperado de <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-11-61>
- Camargo, J. y Cantillo, J. (2009). Enfermedad de Fabry Una perspectiva histórica desde la semiología dermatológica hasta la correlación genética. *Acta médica colombiana*, 34 (3), 140-151.
- Chillon, J., Brazier, F., Bouquet, P., & Massy, Z. (2014). Neurological Disorders in a Murine Model of Chronic Renal Failure. *Toxins*, 6(1), 180-193. doi:10.3390/toxins6010180
- Choi, L., Vernon, J., kopach, O., Minett, M., Mills, K., Clayton, P., Meert, T. & Wood, J. (2015). The Fabry disease-associated lipid Lyso-Gb3 enhances voltage-gated calcium currents in sensory neurons and causes pain. *Neuroscience Letters*, 594, 163-168. doi:10.1016/j.neulet.2015.01.084
- Congreso de Colombia. (2010). LEY 1392 DE 2010. (Secretaría General de la Alcaldía Mayor De Bogotá D.C.). Recuperado de: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=39965>
- Congreso de Colombia. (2011). Ley 1438 DE 2011. (Secretaría General de la Alcaldía Mayor De Bogotá D.C.). Recuperado de: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=41355#140>
- Cruz, C., Olivares, O., & González, G. (2014). *Metodología de la investigación*. Mexico: Grupo Editorial Patria.

- Daghfous, A., Toledano, E., Kalsoum, E., Tempremant, F., Boulanger, T., Leclerc, X. & Pruvo, J. (2015). Fabry disease. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 96(3), 307-309. doi:10.1016/j.diii.2014.02.021
- Davey, P. (2014). Fabry disease: a survey of visual and ocular symptoms. *Clinical Ophthalmology*, 8, 1555-1560. doi:10.2147/opth.s66748
- Ducuara, D. y Saravia, I. (2015). Prevalencia de enfermedad de Fabry en pacientes en lista de trasplante y post- trasplante renal en fundación Cardioinfantil Bogotá (Tesis de posgrado). Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
- Elstein, D., Doniger, G., Simon, E., & Altarescu, G. (2010). Computerized cognitive testing in patients with Fabry disease: A descriptive pilot study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 99(2), S17-S18. doi:10.1016/j.ymgme.2009.10.064
- Fukutomi, M., Tanaka, N., Uchinoumi, H., Kanemoto, M., Nakao, F., Yamada, J.... Fujii, T. (2013). Japanese patients with Fabry disease predominantly showing cardiac and neurological manifestation with novel missense mutation: R220P. *Journal of Cardiology*, 62(1), 63-69. doi:10.1016/j.jjcc.2013.02.012
- Gairing, S., Wiest, R., Metzler, S., Theodoridou, A., & Hoff, P. (2011). Fabry's Disease and Psychosis: Causality or Coincidence? *Psychopathology*, 44(3), 201-204. doi:10.1159/000322794
- Galvis, W., Santacoloma, G. y Jaramillo, F. (2014). Enfermedad de Fabry. *Revista de la asociación colombiana de Dermatología y cirugía dermatológica*, 22(1), 81- 85.
- García, L. (2011). Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Fundación GETER. Med Clin (Barc)*, 137(4):178–183. doi:10.1016/j.medcli.2011.02.024
- Germain, D. (2010). Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 30. <http://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>
- Germain, D., Hughes, D., Nicholls, K., Bichet, D., Giugliani, R., Wilcox, W., Feliciani, C.... Schiffmann, R. (2016). Treatment of Fabry Disease with the Pharmacological Chaperone Migalastat. *The New England Journal of Medicine*, 375 (6), 545-555.
- González C., Arenas, C. y Jaimes, A. (2013). Enfermedad de Fabry. Diagnóstico dermatológico temprano y tratamiento. *Piel*, 28(3), 134-136. doi:10.1016/j.piel.2012.08.002
- Guerrero, G. (2014). *Metodología de la Investigación* (1st ed.). México D.F.: Grupo Editorial Patria

- Hebben, N., Milberg, W. (2011). *Fundamentos para la evaluación neuropsicológica*. (Veléz, G. Trad.). México: Editorial Manual Moderno (Trabajo original publicado en el 2009)
- Hernández, R., Fernández C. y Baptista, P. (2010). *Metodología de la investigación* (5ta edición). México DF, México: McGra-Whill Interamericana Editores S.A.
- Herrera, J. (2008). Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. *Nefrología*, 28 (8), 13- 19.
- Hossain, M., Yanagisawa, H., Miyajima, T., Wu, C., Takamura, A., Akiyama, K., Itagaki, R., Eto, K, Iwamoto, T., Yokoi, T., Kurosawa, K., Numabe, H. & Eto, Y. (2017). The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 120(3), 173-179. doi:10.1016/j.ymgme.2017.01.002
- Hsu, T., Hung, S., Chang, Fu, Yu, W., Sung, S., Hsu, S., Dzhagalov, I., Yang, C., Chu, T., Lee, H., Lu, Y., Chang, S., Liao, H., Lin, H., Liao, T., Lee, P., Li, H., Yang, A., Ho, H. Chiang, C., Lin, C., Desnick, R. & Niu, D. (2016). Later onset Fabry Disease, cardiac damage progress in silence. *Journal of American College of Cardiology*, 68 (23), 2554-2563.
- Jain, G. & Warnock, D. (2011). Blood pressure, Proteinuria and Nephropathy in Fabry Disease. *Nephron Clinical Practice*, 118, 43-48.
- Judge, D., Okwousa, I. & Hagège, A. (2016). GLA-Ring Opportunities and Challenges for Fabry Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 68 (23), 2264-2566.
- Juliao, C. (2011). *El enfoque praxeológico* (1st ed.). Bogotá, Colombia: Corporación Universitaria Minuto de Dios – Uniminuto.
- Kaneski, C., Brady, R., Hanover, J. & Schueler, U. (2016). Development of a model system for neuronal dysfunction in Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 119, 144-150.
- Kobayashi, M., Ohashi, T., Iizuka, S., Kaneshiro, E., Higuchi, T., Eto, Y., & Ida, H. (2014). Frequency of de novo mutations in Japanese patients with Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 1, 283-287. doi:10.1016/j.ymgmr.2014.07.001
- Kusano, E., Saito, O., Akimoto, T. & Asano, Y. (2014). Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clinical and Experimental Nephrology*, 269-273.

- Kubo, T., Ochi, Y., Baba, Y., Hirota, T., Tanioka, K., Yamasaki, N., Yoshimitsu, M., Higuchi, K., Toshihiro, T., Nakajima, K., Togawa, T., Tsukimura, T., Sano, S., Tei, C., Sakuraba, H. & Kitaoka, H. (2017). Prevalence and clinical features of Fabry disease in Japanese male patients with diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*, 69(1), 302-307. doi:10.1016/j.jjcc.2016.05.014
- Lakomá, J., Donadio, V., Liguori, R., & Caprini, M. (2015). Characterization of Human Dermal Fibroblasts in Fabry Disease. *Journal of Cellular Physiology*, 231(1), 192-203. doi:10.1002/jcp.25072
- Laney, D., Gruskin, D., Fernhoff, P., Ousley, O., Hipp, H. & Mehta, A. (2010). Social-Adaptive and psychological functioning of patients affected by Fabry disease. *Journal of Inheredit Metabolism Diseases*, 33, 73-81.
- Lelieveld, I., Böttcher, A., Hennermann, J., Beck, M., & Fellgiebel, A. (2015). Eight-Year Follow-Up of Neuropsychiatric Symptoms and Brain Structural Changes in Fabry Disease. *PLOS ONE*, 10(9), e0137603. doi:10.1371/journal.pone.0137603
- Ley N. 1090. Diario Oficial No. 46.383 de la Republica de Colombia. Congreso de Colombia, 6 de Septiembre del 2006.
- Lin, H.-Y., Liu, H.-C., Huang, Y.-H., Liao, H.-C., Hsu, T.-R., Shen, C.-I., ... Niu, D.-M. (2013). Effects of enzyme replacement therapy for cardiac-type Fabry patients with a Chinese hotspot late-onset Fabry mutation (IVS4+919G>A). *BMJ Open*, 3(7), e003146. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003146>
- Lidove, O., Barbey, F., Niu, D., Brand, E., Nicholls, K., Bizjajeva, S., & Hughes, D. (2016). Fabry in the older patient: Clinical consequences and possibilities for treatment. *Molecular Genetics and Metabolism*, 118(4), 319-325. doi:10.1016/j.ymgme.2016.05.009
- Lidove, O., Jaussaud, R. & Aractingi, S. (2006) Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy. En A. Mehta, M. Beck & G. Sunder-Plassmann (ED.), *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS (Capitulo 24)*. Oxford: Oxford PharmaGenesis. Recuperado en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11605/>
- López-Bastida, J., Oliva-Moreno, J., Linertová, R., & Serrano-Aguilar, P. (2016). Social/economic costs and health-related quality of life in patients with rare diseases in

- Europe. *The European Journal of Health Economics*, 17(S1), 1-5. doi:10.1007/s10198-016-0780-7
- Marek, R., Cooklin, M., Carr-White, G., & O'Neill, M. (2016). Atrial Tachycardia in a Patient with Fabry's Disease. *HeartRhythm Case Reports*, 2(2), 124-127. doi:10.1016/j.hrcre.2015.10.007
- Molina, A. (2017). Anomalías Vasculares. En Amaya, P., Chávez, A. y Robledo, S. (Coordinadores). *Primera Jornada de Actualización en Enfermedades Huérfanas*. Ministerio de Salud y Protección Social – Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
- Naaman, R. (2013). Lysosomal storage diseases-the horizon expands. *Nature Reviews*, 9, 583-598.
- Nagano, T., Nakatsuka, S., Fujita, S., Kanda, T., Uematsu, M., Ikeda, Y., Ishabashi, H. & Yutani, C. (2016). Myocardial fibrosis pathology in Anderson–Fabry disease: Evaluation of autopsy cases in the long- and short-term enzyme replacement therapy, and non-therapy case. *IJC Metabolic & Endocrine*, 12, 46-51. doi:10.1016/j.ijcme.2016.06.002
- Nageswaramma, S., Swarna, G., Rajashekar, P., Sowmya, S. & Sirisha, G. (2015). Angiokeratoma Corporis Diffusum - A case report. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 14 (1), 11-13.
- National Kidney Foundation. (2016). Clinical update Fabry Disease and Chronic Kidney Disease. Retrieved from https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-7244_CBG-Fabry_Bulletin-5b.pdf
- Niemann, M., Herrmann, S., Hu, K., Breunig, F., Strotmann, J., Beer, M., Machann, W., Voelker, W., Ertl, G., Wanner, F. & Weidemann, F. (2011). Differences in Fabry Cardiomyopathy Between Female and Male Patients. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 4(6), 592-601. doi:10.1016/j.jcmg.2011.01.020
- Nowak, A., Mechtler, T., Desnick, R. & Kasper, D. (2017). Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Molecular genetics and Metabolism*, 120, 57-61.
- Ortiz, A., Abiose, A., Bichet, D., Cabrera, G., Charrow, J., Germain, D., Hopkin, R., Jovanovic, A., Linhart, A. Maruti, S., Mauer, M., Oliveira, J., Patel, M., Politeli, J., Waldek, S., Wanner, C., Yoo, H. & Warnock, D. (2016). Time to treatment benefit for adults patients

- with Fabry disease receiving agalsidase β : Data from the Fabry Registry. *Journal of Medical Genetics*, 53, 495-502.
- Patel, M. R., Cecchi, F., Cizmarik, M., Kantola, I., Linhart, A., Nicholls, K., Strongman, J., Tallaj, J., Chien, T., West, M., Beitner, D. & Abiose, A. (2010). Cardiovascular events in patients with fabry disease: natural history data from the fabry registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(10), 1093-1099. doi:10.1016/s0735-1097(10)60292-6
- Peña-Casanova, J. (2005) Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona Revisado. Barcelona: Masson.
- Pinto, L., Vieira, T., Giugliani, R. & Schwartz, I. (2010). Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5(14). DOI: 10.1186/1750-1172-5-14
- Pinto, D., Parra, O. y Verano, R. (2008). La carga económica de la enfermedad de Gaucher y Fabry en Colombia. Implicaciones para el Sistema General de Seguridad social en Salud de dos enfermedades de alto costo. FEDESAROLLO. Recuperado de <http://hdl.handle.net/11445/1009>
- Pisani, A., Riccio, E. & Sabbatini, M. (2015). Agalsidase alfa and agalsidase beta in the treatment of Fabry disease: does the dose really matter?. *American College of Medical Genetics and Genomics*, 17 (1), 21-23.
- Politei, J. M., Bouhassira, D., Germain, D. P., Goizet, C., Guerrero-Sola, A., Hilz, M. J., Burlina, A. et. al. (2016). Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 22(7), 568–576. <http://doi.org/10.1111/cns.12542>
- Platt, F., Boland, B. & Van der Spoel, A. (2012). Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. *The Journal of Cell Biology*, 199 (5), 723-734.
- Razza, G., Spadaro, D., Giordano, A., Scalia, S., Colomba, P., Zizzo, C.,... Iemolo, F. (2016). Cognitive impairment and Fabry Disease: a case report with mutation S126G. *Neuropsychological Trends*, (20), 173-185. doi:10.7358/neur-2016-020-razz
- Rob, D., Marek, J., Dostálová, G., Golán, L. & Linhart, A. (2016). Uric Acid as a Marker of Mortality and Morbidity in Fabry Disease. *PLoS ONE*, 11 (11), 1-13. recuperado de <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166290>

- Rosas, R., Tenorio, M., Pizarro, M., Cumsille, P., Bosch, A., & Zapata-Sepúlveda, P. (2014). Estandarización de la Escala Wechsler de Inteligencia Para Adultos-Cuarta Edición en Chile [Tabla]. *Psykhe (Santiago)*, 23(1), 1-18. doi:10.7764/psykhe.23.1.529
- Sánchez, M., Gálvez, S., Ortiz, P., y López, A. (2010). Paciente afecta de enfermedad de Fabry. *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica*, 13(1), 82-85. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113913752010000100009&lng=es&tlng=es
- Schermuly, I., Müller, M., Müller, K., Albrecht, J., Keller, I., Yakushev, I., Beck, M. & Fellgiebel, A. (2011). Neuropsychiatric symptoms and brain structural alterations in Fabry disease. *European Journal of Neurology*, 18, 347-353.
- Schiffmann, R., Hughes, D., Linthorst, G., Ortiz, A., Svarstad, E., Warnock, D., West, M. & Wanner, C. (2017). Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 91, 284-293.
- Segal, P., Kohn, Y., Pollak, Y., Altarescu, G., Galili-Weisstub, E., & Raas-Rothschild, A. (2010). Psychiatric and cognitive profile in Anderson-Fabry patients: a preliminary study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 33(4), 429-436. doi:10.1007/s10545-010-9133-3
- Shi, Q., Chen, J., Pongmoragot, J. & Saposnik, G. (2013). Prevalence of Fabry Disease in Stroke Patients -A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 23 (5), 1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.010>
- Serebrinsky, G., Calvo, M., Fernandez, S., Saito, S., Ohno, K., Wallace, E., Politei, J. (2015). Late onset variants in Fabry disease: Results in high-risk population screenings in Argentina. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 4, 19-24. doi:10.1016/j.ymgmr.2015.05.006
- Sigmundsdottir, L., Tchan, M., Knopman, A. Menzies, G., Batchelor, J. & Sillence, D. (2014). Cognitive and Psychological Functioning in Fabry Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology* 29, 642–650. doi:10.1093/arclin/acu047
- Silva, J., Rochford, L., Hopkin, R. & Jefferies, J. (2016). Ventricular Tachycardia in Fabry Disease. *Texas Heart Institute Journal*, 43 (6), 531-533.

- Smid, B., Van der Tol, L., Cecchi, F., Elliott, P., Hughes, D., Linthorst, G., Timmermans, J., Weidemann, F., West, M., Biegstraaten, M., Lekanee, R., Florquin, S., Postema, P., Tomberli, M., van der Wal, A., van der Bergh, M. & Hollak, C. (2014). Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *International Journal of Cardiology*, 177(2), 400-408.
doi:10.1016/j.ijcard.2014.09.001
- Soto, A., Díaz, R., De los Ríos, D. y García, G. (2010). Enfermedad de Fabry: Evento vascular cerebral en un joven y su abordaje diagnóstico. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 11 (5), 359-362.
- Suzuki, Y. (2013). Chaperone therapy update: Fabry disease, GM1-gangliosidosis and Gaucher disease. *Brain and Development*, 35(6), 515-523.
doi:10.1016/j.braindev.2012.12.002
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R., Rognoni, T., Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología*, 27(6), 319-329. doi:10.1016/j.nrl.2011.12.020
- Thimmaiah, R., Murthy, K., & Pinto, D. (2012). Cognitive dysfunction in patients with renal failure requiring hemodialysis. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 34(3), 237.
doi:10.4103/0253-7176.106019
- Tuttolomondo, A., Pecoraro, R., Simonetta, I., Miceli, S., Pinto, A., & Licata, G. (2013). Anderson-Fabry Disease: A Multiorgan Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 19(33), 5974-5996. doi:10.2174/13816128113199990352
- Underhill, H., Golden-Grant, K., Garrett, L., Uhrich, S., Zielinski, B., & Scott, C. (2015). Detecting the effects of Fabry disease in the adult human brain with diffusion tensor imaging and fast bound-pool fraction imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(6), 1611-1622. doi:10.1002/jmri.24952
- Uribe, A., Mateus, H., Prieto, J., Palacios, M., Ospina, S., Pasqualim, G., Silveira, U. y Giugligani, R. (2015). Identification of mutations in Colombian patients affected with Fabry disease. *Gene*, 574, 325-329. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.08.018

- Varas, C., Gómez, G., Morales, M., Molt, F., Cabello, J., Alcántara, A., ... Peredo, P. (2012). Guía clínica: consenso para Chile en enfermedad de Fabry. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 50(3), 191-201. doi:10.4067/s0717-92272012000300009
- Vega, O., Pérez, A., & Correa, R. (2011). La enfermedad de Fabry-Anderson: estado actual del conocimiento. *Revista de Investigación Clínica*, 63(3), 314-321.
- Villalobos, J., Politei, J., Martins, A., Cabrera, G., Amartino, H., Lemay, R., Ospina, S., Suárez, S. y Varas, C. (2012). Fabry Disease in Latin America: Data from the Fabry Registry. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 165, 91-99.
- Waldek, S., & Feriozzi, S. (2014). Fabry nephropathy: a review – how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrology*, 15, 72.
<http://doi.org/10.1186/1471-2369-15-72>
- Waldek, S., Patel, M., Banikazemi, M., Lemay, R., & Lee, P. (2009). Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genetics in Medicine*, 11(11), 790-796. doi:10.1097/gim.0b013e3181bb05bb
- Wechsler, D. (2014), Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos IV (WAIS-IV). 3ra edición. Editorial Manual Moderno. ISBN 978- 607- 448- 355-0
- Wu, C., Lu, Y., Lu, C., & Wu, C. (2015). Familial angiokeratoma corporis diffusum without identified enzyme defect. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 81(1), 46. doi:10.4103/0378-6323.148568
- Yates, L., Orgeta, V., Leung, P., Spector, A., & Orrell, M. (2016). Field-testing phase of the development of individual cognitive stimulation therapy (iCST) for dementia. *BMC Health Services Research*, 16(1). doi:10.1186/s12913-016-1499-y

Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado Adulto



UNIMINUTO

**Corporación Universitaria Minuto De Dios
Práctica en Psicología- Campo de Investigación
Consentimiento Informado**

Caracterización Neuropsicológica Adultos, diagnosticados con Fabry, en Bogotá Colombia

Datos del participante:

Nombre: _____
 Documento de Identidad CC () CE () N°: _____ De: _____
 Edad: _____ Fecha de Nacimiento: _____ Lugar de Nacimiento _____
 Escolaridad: _____ Ocupación: _____
 Dirección de Residencia: _____ Teléfono: _____
 Barrio/Ciudad: _____ Departamento: _____
 Convive con: _____

Psicólogo Investigador (Docente): _____
 Documento de Identidad CC () CE () N°: _____ De: _____

Psicólogo en formación: _____
 Documento de Identidad CC () CE () N°: _____ De: _____
 Participación: Identificación, evaluación y caracterización Neuropsicológica de la población.

El propósito de esta investigación es realizar una Caracterización Neuropsicológica en pacientes con Fabry, en Bogotá. Toda la información y datos recolectados durante esta investigación serán utilizados de manera exclusiva y confidencial para el contexto educativo e investigativo del programa de Psicología de la Corporación Universitaria Minuto de Dios, UNIMINUTO. Toda información que me identifique de manera personal será excluida. Como participante solo será identificado(a) con un código y ninguna persona ajena a la investigación conocerá datos personales o resultados de los participantes. Esto se reglamenta bajo el principio de confidencialidad establecido por la ley 1090 de 2006 (artículo 2, Numeral 5).

Por lo cual Yo _____ identificado con la cédula No. _____ de _____ certifico que he comprendido la información que me han suministrado y que los resultados que se obtenga serán únicamente con fines educativos e investigativos.

RECOMENDACIONES Y RIESGOS POTENCIALES

Las subpruebas neuropsicológicas que se utilizarán para el presente estudio no representan ningún riesgo físico ni emocional y por el contrario permitirán saber el estado cognitivo referente a la edad, diagnóstico de base y lo esperado. Si usted autoriza se podrán tomar fotografías, grabaciones de video durante el proceso de evaluación, sólo con fin expositivo, académico e investigativos.

Participante: SI _____ NO _____

Una vez leído, afirmó que fui informado (a) y comprendo las molestias y riesgos de la realización de este estudio. Manifiesto haber obtenido respuestas a todos mis interrogantes y dudas al respecto. Se me explicó que no existe procedimiento alternativo y estoy informado (a) que mi participación en el estudio es libre y voluntaria, puedo desistir de ella en cualquier momento, al igual que solicitar información adicional de los avances del mismo. Me han informado a su vez, que no se revelará información personal de ningún participante, sólo si lo he autorizado previamente y será tomada en cuenta la información demográfica, la cual será socializada en congresos de investigación y artículos científicos que se deriven de este estudio.

Una vez leído y comprendido el procedimiento que se realizará, se firma el presente consentimiento el día _____ del mes _____ del año 2017, en la ciudad de Bogotá.

En constancia firman,

Firma del participante
C.C No. _____

Anexo 2. Modelo de Informe Neuropsicológico Adulto



UNIMINUTO
Corporación Universitaria Minuto de Dios
Educación de Calidad al alcance de todos
Programa de Psicología

COORPORACIÓN UNIVERSITARIA MINUTO DE DIOS INFORME DE EVALUACIÓN POR NEUROPSICOLOGÍA – ADULTOS

DATOS DE IDENTIFICACIÓN			
Nombre y Apellidos:			Sexo:
Fecha de nacimiento:			Procedencia:
Doc. Identidad:	C.C.	X	C.E.
Dirección Residencia:			De:
Barrio/Localidad/Estrato:			Edad:
Escolaridad/Institución			Tel / Cel:
IDx. Previa:	Enfermedad de Fabry	EPS:	Ocupación:
Fecha de evaluación:			Evaluador:

REMITIDO POR:
MOTIVO DE REMISIÓN:

HISTORIA DE DIFICULTAD/SITUACIÓN ACTUAL:

ANTECEDENTES PERSONALES	
Patológicos:	
Traumatológicos:	
Toxico/Alérgicos:	
Farmacológicos:	
Qx. /Hospitalarios:	
Neuroimágenes:	
Otros:	

ANTECEDENTES FAMILIARES	
Línea Materna:	
Línea Paterna:	

CONFIGURACIÓN FAMILIAR:

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Para la evaluación neuropsicológica se emplearon los siguientes instrumentos:

- Entrevista inicial
- WAIS- IV
- Protocolo de evaluación Neuropsicológica

WAIS-IV

Análisis cuantitativo.

Análisis Cualitativo.

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

ATENCIÓN
<i>Análisis clínico:</i>

MEMORIA
<i>Análisis clínico:</i>

LENGUAJE
<i>Análisis clínico:</i>

GNOSIAS/ PRAXIAS
<i>Análisis clínico:</i>

FUNCIONES EJECUTIVAS
<i>Análisis clínico:</i>

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO – CONCLUSIONES

--

RECOMENDACIONES/ SUGERENCIAS

--

Cordialmente,

NOLLY NATALY CASTAÑEDA IBÁÑEZ
Docente Investigadora Programa Psicología
Corporación Universitaria Minuto de Dios

OSCAR ALEJANDRO GÓMEZ SUAREZ
Estudiante en Practica en investigación
Corporación Universitaria Minuto de Dios

Anexo 3. Hoja de respuestas protocolo WAIS-IV



Cuadernillo de anotación

Cálculo de la edad cronológica		
Año	Mes	Día
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Nombre del sujeto: _____

Fecha de aplicación

Fecha de nacimiento

Edad cronológica

Examinador: _____

Página de resumen

Conversión puntuaciones directas a puntuaciones escalares

Prueba	PD	Puntuación escalar				Punt. escalar grupo ref.
Cubos	<input type="text"/>					
Semejanzas	<input type="text"/>					
Digitos	<input type="text"/>					
Matrices	<input type="text"/>					
Vocabulario	<input type="text"/>					
Aritmética	<input type="text"/>					
Búsqueda de símbolos	<input type="text"/>					
Puzles visuales	<input type="text"/>					
Información	<input type="text"/>					
Clave de números	<input type="text"/>					
Letras y números*	<input type="text"/>	<input type="text"/>	()	<input type="text"/>	()	()
Balanzas *	<input type="text"/>	<input type="text"/>	()	<input type="text"/>	()	()
Comprensión	<input type="text"/>	()	<input type="text"/>	<input type="text"/>	()	()
Cancelación *	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	()	()	()
Figuras incompletas	<input type="text"/>	<input type="text"/>	()	<input type="text"/>	()	()
Suma puntuaciones escalares	<input type="text"/>					

*solo 16-69 años

Comp. verbal Razo. percep. Mem. trabajo Vel. proces Escala total

Perfil de puntuaciones escalares

	Comprensión verbal				Razonamiento perceptivo				Memoria de trabajo			Velocidad de procesamiento		
	S	V	I	CO	C	M	PV	B	FI	D	A	LN	BS	CN
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

Perfil de puntuaciones compuestas

	ICV	IRP	IMT	IVP	CIT
160					
155					
150					
145					
140					
135					
130					
125					
120					
115					
110					
105					
100					
95					
90					
85					
80					
75					
70					
65					
60					
55					
50					
45					
40					

Conversión suma de puntuaciones escalares a puntuaciones compuestas

Escala	Suma puntuaciones escalares	Puntuación compuesta	Percentil	Intervalo de confianza 90% a 90%
Comprensión verbal	<input type="text"/>	ICV <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Razonamiento perceptivo	<input type="text"/>	IRP <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Memoria de trabajo	<input type="text"/>	IMT <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Velocidad de procesamiento	<input type="text"/>	IVP <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Escala total	<input type="text"/>	CIT <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

* Véase la tabla 5.3 del Manual técnico y de interpretación para los ETM utilizados para el cálculo.