

Biomarcadores séricos y genéticos para diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad de Gaucher

Serum and genetic biomarkers for the diagnosis and monitoring of Gaucher Disease

Tania Rocio Ortiz Quinchiguango*
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
tania.ortiz@unach.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0001-4940-3260>

Eliana Elizabeth Martínez Durán
Universidad Nacional de Chimborazo
Riobamba - Ecuador
elianamartinez@unach.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1694-3826>

***Correspondencia:**
tania.ortiz@unach.edu.ec

Cómo citar este artículo:
Ortiz, T., & Martínez, E. (2026). Biomarcadores séricos y genéticos para diagnóstico y seguimiento de la Enfermedad de Gaucher. *Esprint Investigación*, 5(Esp.2), 128-144. <https://doi.org/10.61347/ei.v5iEsp.2.382>

Recibido: 31 de agosto del 2026
Aceptado: 30 de septiembre del 2026
Publicado: 6 de octubre del 2026

Copyright: Derechos de autor 2026 Tania Rocio Ortiz Quinchiguango, Eliana Elizabeth Martínez Durán.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0.

Resumen: La enfermedad de Gaucher constituye un trastorno lisosomal hereditario caracterizado por una marcada heterogeneidad clínica y por la limitada capacidad de los métodos diagnósticos convencionales para reflejar de manera integral la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica. Esta situación evidencia la necesidad de herramientas más precisas que permitan mejorar el diagnóstico y el seguimiento clínico de los pacientes. El objetivo del presente estudio fue analizar la evidencia científica disponible sobre los biomarcadores séricos y genéticos utilizados en el diagnóstico, progresión y seguimiento de la enfermedad de Gaucher, evaluando su utilidad clínica y su aporte en la toma de decisiones terapéuticas. Se realizó una revisión sistemática bajo los lineamientos PRISMA 2020, consultando bases de datos como Scopus, PubMed, Redalyc y SciELO. Se incluyeron estudios publicados entre 2016 y 2026, obteniendo finalmente 13 artículos para análisis cualitativo y descriptivo. Los principales resultados evidencian que los biomarcadores séricos como chitotriosidasa, CCL18 y especialmente Lyso-Gb1 son los más utilizados para evaluar la carga de enfermedad, la progresión clínica y la respuesta al tratamiento. Asimismo, las mutaciones del gen GBA1, particularmente N370S y L444P, se asocian con distintos fenotipos clínicos, desde formas leves hasta neuronopáticas severas, aunque con variabilidad fenotípica. La integración de biomarcadores séricos y genéticos mejora la estratificación de severidad y el seguimiento terapéutico. Se concluye que Lyso-Gb1, la chitotriosidasa y CCL18 son biomarcadores consistentes para evaluar la progresión y respuesta terapéutica, mientras que las variantes de GBA1 se relacionan con distintos fenotipos clínicos. Su integración mejora la estratificación y el seguimiento de la enfermedad de Gaucher.

Palabras clave: Biomarcadores genéticos, biomarcadores séricos, Enfermedad de Gaucher, GBA1, Lyso-Gb1, seguimiento clínico.

Abstract: Gaucher disease is a hereditary lysosomal disorder characterized by marked clinical heterogeneity and the limited capacity of conventional diagnostic methods to comprehensively reflect disease progression and therapeutic response. This situation highlights the need for more precise tools to improve diagnosis and clinical monitoring of patients. The objective of this study was to analyze the available scientific evidence on serum and genetic biomarkers used in the diagnosis, progression, and monitoring of Gaucher disease, evaluating their clinical utility and their contribution to therapeutic decision-making. A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines, consulting databases such as Scopus, PubMed, Redalyc, and SciELO. Studies published between 2016 and 2026 were included, ultimately yielding 13 articles for qualitative and descriptive analysis. The main results show that serum biomarkers such as chitotriosidase, CCL18, and especially Lyso-Gb1 are the most widely used to assess disease burden, clinical progression, and treatment response. Furthermore, mutations in the GBA1 gene, particularly N370S and L444P, are associated with different clinical phenotypes, ranging from mild to severe neuronopathic forms, although with phenotypic variability. The integration of serum and genetic biomarkers improves severity stratification and therapeutic monitoring. It is concluded that Lyso-Gb1, chitotriosidase, and CCL18 are useful biomarkers for evaluating progression and therapeutic response, while GBA1 variants are associated with different clinical phenotypes. Their integration improves the stratification and monitoring of Gaucher disease.

Keywords: Clinical follow-up, Gaucher disease, GBA1, genetic biomarkers, Lyso-Gb1, serum biomarkers.

1. Introducción

La identificación y el seguimiento de la enfermedad de Gaucher representan un desafío clínico y de laboratorio debido a su carácter hereditario, progresivo y multisistémico, además de la marcada heterogeneidad fenotípica observada entre los pacientes. Esta variabilidad dificulta establecer criterios uniformes para valorar la actividad de la enfermedad, anticipar su evolución y determinar con precisión la respuesta al tratamiento. En este contexto, resulta necesario complementar los métodos diagnósticos convencionales con herramientas capaces de reflejar de manera más sensible los cambios fisiopatológicos asociados con la enfermedad.

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo de depósito lisosomal causado por variantes patogénicas en el gen *GBA1*, responsables de una disminución de la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa. Esta alteración favorece la acumulación progresiva de glucosilceramida y otros metabolitos relacionados, principalmente en los lisosomas de los macrófagos. Como consecuencia, pueden presentarse manifestaciones hematológicas, hepatoesplénicas, óseas y, en determinados fenotipos, neurológicas, lo que explica la considerable variabilidad clínica entre los pacientes (Rivera et al., 2021; Salgado et al., 2021; Freyre et al., 2023).

Desde el punto de vista diagnóstico, la enfermedad de Gaucher se evalúa mediante la combinación de hallazgos clínicos, determinación de la actividad de β -glucocerebrosidasa, análisis molecular de *GBA1* y estudios hematológicos e imagenológicos. Aunque estos procedimientos constituyen elementos fundamentales para establecer el diagnóstico, pueden presentar limitaciones para reflejar de manera dinámica la carga biológica, la actividad residual y determinados cambios relacionados con la progresión clínica. Estas limitaciones adquieren especial relevancia en etapas tempranas, durante el seguimiento longitudinal o cuando se requiere valorar modificaciones asociadas con la respuesta terapéutica (Villegas et al., 2021).

En este escenario, los biomarcadores séricos han adquirido importancia como herramientas complementarias para estimar procesos fisiopatológicos relacionados con la acumulación de sustratos, la activación macrofágica, la inflamación y el daño tisular. Paralelamente, la caracterización de las variantes de *GBA1* permite establecer el defecto molecular subyacente y analizar posibles asociaciones entre determinados genotipos y las manifestaciones clínicas. La integración de información bioquímica y genética puede, por tanto, contribuir a una caracterización más amplia de la enfermedad y a una interpretación clínica individualizada (Maroto-García et al., 2024).

Entre los biomarcadores séricos estudiados, la quitotriosidasa, CCL18 y la glucosilesfingosina, conocida como Lyso-Gb1, destacan por su utilización en la evaluación de pacientes con enfermedad de Gaucher. Da Silva-José et al. (2021) señalan que estos marcadores se encuentran entre los de mayor validación clínica para el seguimiento de la actividad de la enfermedad. De forma complementaria, Dardis et al. (2022) indican que la confirmación diagnóstica debe sustentarse principalmente en la demostración de la deficiencia enzimática y en el análisis molecular de *GBA1*, mientras que los biomarcadores aportan información adicional para el seguimiento clínico y terapéutico.

Dentro de este grupo, Lyso-Gb1 ha adquirido particular relevancia por su relación con la carga de enfermedad y su comportamiento durante el tratamiento. El-Beshlawy et al. (2024) plantean que este biomarcador puede resultar útil para el seguimiento y presentar potencial valor pronóstico en determinados contextos clínicos. La identificación temprana de alteraciones bioquímicas y genéticas también puede favorecer decisiones terapéuticas oportunas, aspecto relevante debido a que el inicio precoz del tratamiento puede contribuir a limitar la aparición de complicaciones irreversibles (Colquicocha-Murillo et al., 2015).

A pesar de estos avances, la literatura presenta variabilidad en los biomarcadores analizados, las poblaciones estudiadas, las variantes genéticas reportadas y los criterios empleados para determinar su utilidad clínica. Esta heterogeneidad dificulta establecer una visión integrada sobre qué marcadores ofrecen mayor valor para identificar actividad de la enfermedad, estimar severidad o valorar la respuesta terapéutica. Por ello, resulta pertinente sintetizar la evidencia disponible sobre la relación entre biomarcadores séricos, características genéticas y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher.

En este contexto, el objetivo de la presente investigación es analizar la evidencia científica disponible sobre los biomarcadores séricos y las variantes genéticas utilizadas en el diagnóstico, la evaluación de la progresión y el seguimiento clínico de la enfermedad de Gaucher, con énfasis en su utilidad clínica, su relación con las manifestaciones de la enfermedad y su aporte al monitoreo terapéutico. Para alcanzar este propósito, la revisión integra los principales hallazgos relacionados con biomarcadores séricos, variantes del gen *GBA1* y las asociaciones descritas entre ambos componentes.

A partir de este objetivo se plantearon tres preguntas de investigación: (1) ¿Cuáles son los principales biomarcadores séricos reportados en la literatura para la enfermedad de Gaucher y qué utilidad clínica se les atribuye en la evaluación de la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica? (2) ¿Cuáles son las variantes más frecuentes del gen *GBA1* descritas en la literatura científica y qué relación reportan los estudios con las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher? (3) ¿Qué relación se ha reportado entre los biomarcadores séricos y las variantes genéticas en el diagnóstico y seguimiento clínico de la enfermedad de Gaucher?

2. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con enfoque cualitativo y alcance descriptivo-analítico, desarrollada conforme a los lineamientos establecidos en la declaración PRISMA 2020. La revisión se orientó al análisis de la evidencia científica disponible sobre biomarcadores séricos y variantes genéticas relacionados con el diagnóstico, la progresión y el seguimiento clínico de la enfermedad de Gaucher. El proceso comprendió la identificación, selección, evaluación metodológica y síntesis de los estudios que cumplieron los criterios previamente establecidos.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos publicados en inglés o español entre 2016 y el 19 de junio de 2026, fecha en la que se realizó la última consulta de las bases de datos. Los estudios considerados abordaron biomarcadores séricos, variantes genéticas o ambos componentes en relación con el diagnóstico, la progresión, las manifestaciones clínicas o el seguimiento de la enfermedad de Gaucher. También se admitieron investigaciones realizadas en humanos, modelos animales, modelos celulares y conjuntos de datos de expresión génica cuando sus resultados contribuyeron a responder las preguntas de investigación.

Se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos, publicaciones con duplicidad de datos y estudios que no aportaron información relacionada directamente con los objetivos de la revisión. También se descartaron los trabajos clasificados con riesgo metodológico moderado, alto o crítico, de acuerdo con las herramientas de evaluación utilizadas. Para orientar la estrategia de búsqueda, establecer los componentes de elegibilidad y estructurar la extracción de información, se empleó el método PICOS, cuyos elementos se presentan en la tabla 1.

Tabla 1

Criterios considerados para cada componente PICOS

Componente	Descripción
P (Población)	Pacientes con enfermedad de Gaucher tipos 1, 2 y 3, sin restricción de edad o sexo; portadores de variantes del gen <i>GBA1</i> ; controles sanos y muestras biológicas humanas. También se consideraron modelos animales y celulares, conjuntos de datos de expresión génica y poblaciones procedentes de estudios clínicos previamente publicados.
I (Intervención/exposición)	Evaluación de biomarcadores séricos y variantes genéticas relacionados con el diagnóstico, la progresión y el seguimiento de la enfermedad de Gaucher. Se consideraron Lyso-Gb1, CHIT1, CCL18, NFL, GFAP y otros marcadores metabólicos, inflamatorios o neurológicos, además de mutaciones y variantes del gen <i>GBA1</i> .
C (Comparador)	Comparación entre biomarcadores, variantes genéticas, tipos clínicos, niveles de severidad y estados terapéuticos. También se consideraron controles sanos, portadores, pacientes tratados y no tratados, métodos diagnósticos convencionales, actividad enzimática y parámetros clínicos o de laboratorio.
O (Resultados)	Utilidad diagnóstica y pronóstica de los biomarcadores; asociación con la carga, severidad y progresión de la enfermedad; relación genotipo-fenotipo; identificación del compromiso neurológico; y evaluación de la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático o a la terapia de reducción de sustrato.
S (Diseño)	Estudios observacionales, experimentales y revisiones sistemáticas que aportaron información relevante para responder las preguntas de investigación.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Scopus, PubMed, Redalyc y SciELO, seleccionadas por su cobertura y pertinencia en el ámbito biomédico. La estrategia se estructuró mediante términos relacionados con biomarcadores séricos, biomarcadores genéticos, variantes moleculares y enfermedad de Gaucher, combinados mediante operadores booleanos. Las cadenas fueron adaptadas a la sintaxis y las características específicas de cada base de datos.

Las búsquedas se limitaron al periodo comprendido entre 2016 y 2026 y se aplicaron los criterios disponibles en cada fuente respecto al tipo de documento e idioma. La tabla 2 presenta las cadenas empleadas, las bases de datos consultadas y el número de registros recuperados. En total, la estrategia permitió identificar 83 registros antes de la eliminación de duplicados y de la aplicación de los criterios de elegibilidad.

Tabla 2

Bases de datos y estrategias de búsqueda

Cadena de búsqueda	Base de datos	N.º de registros
(TITLE((biomarker* OR "biological marker*" OR marker* OR "serum biomarker*" OR "blood biomarker*" OR "circulating biomarker*" OR "genetic biomarker*" OR "molecular marker*")) AND TITLE(("Gaucher disease" OR "Gaucher's disease"))) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE,"ar") OR LIMIT-TO(DOCTYPE,"re")) AND PUBYEAR > 2015 AND PUBYEAR < 2027 AND LIMIT-TO(LANGUAGE,"English")	Scopus	47
(biomarker* OR "biological marker*" OR marker* OR "serum biomarker*" OR "blood biomarker*" OR "circulating biomarker*" OR "genetic biomarker*" OR "molecular marker*") AND ("Gaucher disease" OR "Gaucher's disease")	PubMed	33
(biomarker* OR "biological marker*" OR marker* OR "serum biomarker*" OR "blood biomarker*" OR "circulating biomarker*" OR "genetic biomarker*" OR "molecular marker*") AND ("Gaucher disease" OR "Gaucher's disease")	Redalyc	2
(biomarker* OR "biological marker*" OR marker* OR "serum biomarker*" OR "blood biomarker*" OR "circulating biomarker*" OR "genetic biomarker*" OR "molecular marker*") AND ("Gaucher disease" OR "Gaucher's disease")	SciELO	1
Total		83

Selección de estudios

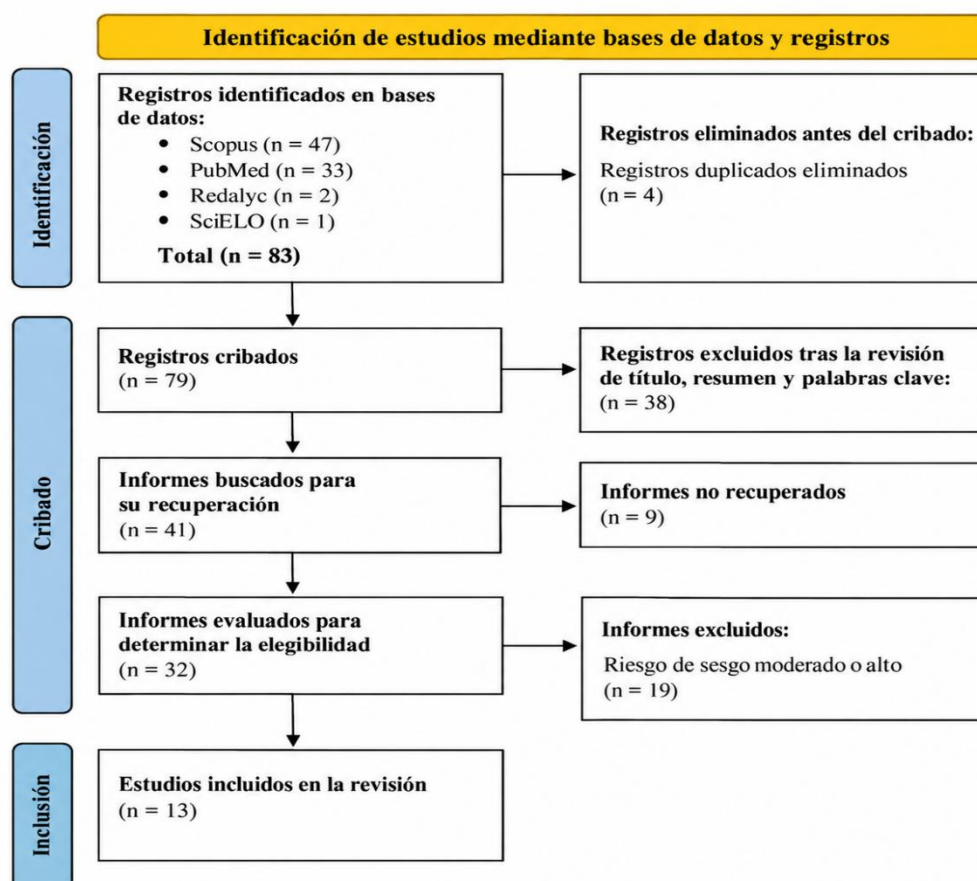
La selección de los estudios se desarrolló mediante un procedimiento secuencial que comprendió la identificación de los registros recuperados, la eliminación de duplicados y el cribado mediante títulos, resúmenes y palabras clave. Posteriormente, se intentó recuperar el texto completo de las publicaciones potencialmente elegibles y se evaluó su correspondencia con los criterios establecidos. Finalmente, los estudios seleccionados fueron sometidos a extracción, organización y síntesis de la información relevante para responder las preguntas de investigación.

Durante la fase de identificación se recuperaron 83 registros: 47 procedentes de Scopus, 33 de PubMed, 2 de Redalyc y 1 de SciELO. Se eliminaron 4 registros duplicados antes del cribado, por lo que 79 publicaciones fueron evaluadas mediante título y resumen. En esta etapa se excluyeron 38 registros por no corresponder con el objetivo de la revisión o por no aportar información pertinente para responder las preguntas planteadas.

Como resultado del cribado, 41 publicaciones fueron consideradas para la recuperación del texto completo. De estas, 9 no pudieron recuperarse, por lo que 32 documentos fueron examinados para determinar su elegibilidad. Después de aplicar los criterios de inclusión, exclusión y calidad metodológica, se excluyeron 19 estudios y se incorporaron 13 investigaciones en la síntesis final. La figura 1 presenta el diagrama de flujo PRISMA 2020 y detalla las diferentes etapas del proceso de selección.

Figura 1

Diagrama PRISMA 2020



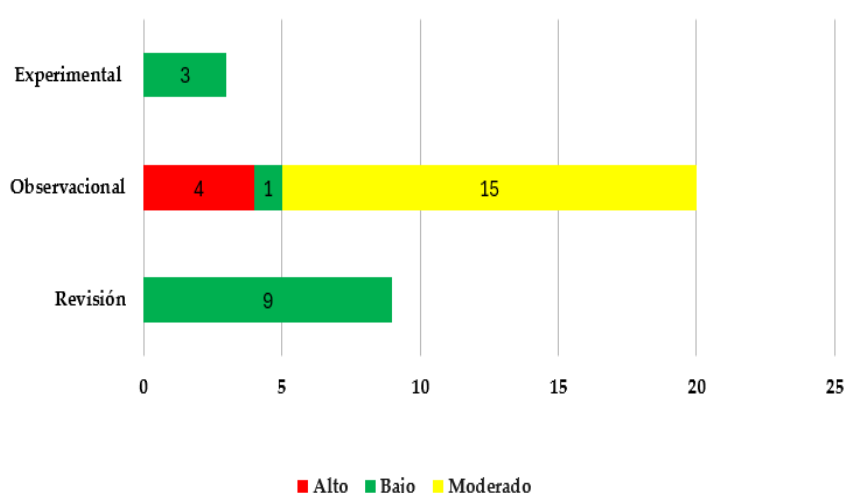
Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios recuperados a texto completo se evaluaron mediante herramientas específicas de acuerdo con el diseño metodológico de cada investigación. Para los estudios observacionales no aleatorizados se utilizó ROBINS-I, instrumento que examina siete dominios relacionados con posibles fuentes de sesgo y permite clasificar el riesgo como bajo, moderado, serio o crítico. Las revisiones sistemáticas y los metanálisis fueron evaluados mediante AMSTAR 2, instrumento compuesto por 16 ítems, siete de los cuales corresponden a dominios críticos.

La evaluación se aplicó antes de establecer la muestra definitiva de estudios incluidos en la síntesis. De acuerdo con los criterios metodológicos definidos para esta revisión, únicamente se conservaron las investigaciones que alcanzaron una valoración compatible con bajo riesgo de sesgo o calidad metodológica suficiente. Los estudios clasificados con riesgo moderado, serio, alto o crítico fueron excluidos de la síntesis final. Los resultados de este procedimiento se presentan de forma resumida en la figura 2.

Figura 2

Evaluación del riesgo de sesgo



Métodos de síntesis

Para integrar la evidencia seleccionada, se diseñó una matriz de extracción y análisis en la que se registraron de manera sistemática las características metodológicas de cada investigación, la población o modelo estudiado, los biomarcadores y variantes genéticas evaluados, así como las técnicas empleadas para su identificación. También se recopilieron los principales resultados clínicos, bioquímicos y genéticos relacionados con la progresión de la enfermedad, el diagnóstico y la respuesta terapéutica.

La información obtenida se organizó de acuerdo con las preguntas de investigación y se examinó mediante una síntesis cualitativa descriptiva. Este procedimiento permitió comparar los biomarcadores séricos reportados, identificar las principales variantes de *GBA1* y analizar las asociaciones descritas entre genotipo, fenotipo, actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. La síntesis facilitó la identificación de patrones coincidentes, diferencias entre estudios y posibles aplicaciones clínicas de los marcadores evaluados.

3. Resultados

La tabla 3 sintetiza la evidencia procedente de estudios realizados en población humana sobre los principales biomarcadores séricos y moleculares evaluados en la enfermedad de Gaucher. Los estudios analizaron principalmente Lyso-Gb1, quitotriosidasa (CHIT1), CCL18 y otros marcadores relacionados con inflamación, actividad macrofágica y compromiso neurológico. En conjunto, estos biomarcadores mostraron asociaciones con la carga de enfermedad, la severidad clínica, la actividad residual y la respuesta al tratamiento.

Entre los biomarcadores analizados, Lyso-Gb1 destacó por su utilidad para valorar la actividad de la enfermedad y monitorizar los cambios asociados con el tratamiento, mientras que CHIT1 y CCL18 reflejaron principalmente procesos vinculados con la activación macrofágica. Otros marcadores, como NfL y GFAP, fueron estudiados en relación con el compromiso neurológico y la neurodegeneración. Estos hallazgos respaldaron el empleo complementario de diferentes biomarcadores para caracterizar las manifestaciones sistémicas y neurológicas de la enfermedad.

Tabla 3

Biomarcadores séricos y moleculares identificados en estudios con evidencia humana en enfermedad de Gaucher

Autor/año	Población	Biomarcador o mutación evaluada	Hallazgo principal	Utilidad clínica
Carubbi et al. (2026)	Pacientes con enfermedad de Gaucher tipos 1, 2 y 3.	Lyso-Gb1, quitotriosidasa, CCL18 y GPNMB.	Lyso-Gb1 mostró asociación con la carga de enfermedad y con la actividad residual.	Seguimiento de la progresión de la enfermedad y evaluación de la respuesta a ERT y SRT.
Casazza et al. (2026)	Cohortes pediátricas y adultas con enfermedad de Gaucher.	Lyso-Gb1, CHITO, CCL18, NfL y GFAP.	Lyso-Gb1 reflejó la carga lisosomal, mientras que NfL y GFAP se relacionaron con el compromiso neurológico.	Monitoreo de la afectación sistémica y de la progresión neurodegenerativa.
Gayed et al. (2022)	Siete pacientes con enfermedad de Gaucher tipos 1 y 3.	Lyso-Gb1, CHITO, ACE y TRAP.	Lyso-Gb1 mostró mayor sensibilidad para detectar actividad residual de la enfermedad.	Evaluación de enfermedad persistente y seguimiento de la respuesta terapéutica.
Raskovalova et al. (2020)	334 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.	CHIT1 y CCL18.	CHIT1 y CCL18 se asociaron con la carga de células de Gaucher y con las manifestaciones viscerales.	Estratificación de la severidad y seguimiento clínico.
Sahasrabudhe et al. (2022)	18 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 18 controles.	Citocinas inflamatorias y marcadores de estrés oxidativo.	Se identificó persistencia de inflamación y estrés oxidativo en los pacientes evaluados.	Evaluación complementaria de la actividad inflamatoria y del estrés oxidativo.
Słowik et al. (2025)	Pacientes con enfermedad de Gaucher tipos 1, 2 y 3, además de portadores de variantes en GBA1.	Lyso-Gb1, CHITO, CCL18, ferritina y ACE.	Lyso-Gb1 presentó mayor especificidad para identificar enfermedad activa.	Seguimiento temprano de la actividad de la enfermedad y evaluación de la respuesta al tratamiento.

La tabla 4 presenta los resultados obtenidos en modelos experimentales dirigidos al análisis de los mecanismos moleculares implicados en la enfermedad de Gaucher y a la identificación de posibles biomarcadores. Estos estudios permitieron examinar alteraciones relacionadas con la disfunción

lisosomal, la acumulación de sustratos, la inflamación, el estrés oxidativo y la neurodegeneración. Los hallazgos aportaron información sobre procesos fisiopatológicos que no siempre pueden evaluarse directamente mediante estudios realizados exclusivamente en pacientes.

Los modelos experimentales también permitieron identificar marcadores y vías moleculares con potencial aplicación en el seguimiento de la enfermedad y en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Se estudiaron moléculas relacionadas con estrés oxidativo, inflamación, daño neuronal y expresión génica, cuya alteración estuvo asociada con la progresión de diferentes procesos patológicos. Estos resultados complementaron la evidencia clínica y facilitaron la interpretación de los mecanismos biológicos relacionados con los biomarcadores evaluados.

Desde la perspectiva de la progresión de la enfermedad, los biomarcadores séricos desempeñaron un papel relevante en la estimación de la carga lisosomal y de la actividad inflamatoria sistémica. CHIT1 y CCL18 se asociaron con la activación de macrófagos y con manifestaciones clínicas como hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia, por lo que contribuyeron a valorar la severidad, especialmente en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. No obstante, su limitada especificidad redujo su capacidad para reflejar de manera exclusiva la actividad de la enfermedad.

Ante estas limitaciones, Lyso-Gb1 adquirió mayor relevancia como biomarcador por su relación más directa con la alteración del metabolismo de los glucosilceramidas. Su comportamiento permitió aproximarse con mayor precisión a la carga de enfermedad y al seguimiento de cambios asociados con la evolución clínica o la respuesta terapéutica. En este sentido, la evidencia revisada respaldó su utilización como marcador complementario de mayor especificidad frente a otros indicadores tradicionalmente empleados.

Desde la perspectiva de la progresión de la enfermedad, Lyso-Gb1 se presentó como uno de los biomarcadores más consistentes, debido a su capacidad para reflejar variaciones en la carga metabólica antes de que determinados cambios clínicos resultaran evidentes. Su asociación con parámetros como el volumen hepático y esplénico, además de variables hematológicas, respaldó su utilidad para el seguimiento de la evolución clínica en diferentes estadios de la enfermedad. De forma complementaria, marcadores como ferritina y ACE aportaron información indirecta sobre el estado inflamatorio, aunque con menor especificidad para la enfermedad de Gaucher.

En cuanto a la respuesta terapéutica, los estudios revisados mostraron una disminución de Lyso-Gb1, CHIT1 y CCL18 después de la instauración de terapia de reemplazo enzimático (ERT) o terapia de reducción de sustrato (SRT). Estas modificaciones se asociaron con mejorías clínicas como reducción de la hepatoesplenomegalia, recuperación de parámetros hematológicos y estabilización de la enfermedad. Particularmente, la dinámica de Lyso-Gb1 mostró utilidad como marcador farmacodinámico para valorar la respuesta al tratamiento y detectar posibles situaciones de actividad residual o respuesta terapéutica insuficiente.

La evidencia más reciente amplió la aplicación de estos biomarcadores hacia estrategias de seguimiento más individualizadas, en las que la combinación de marcadores tradicionales y emergentes permitió caracterizar con mayor precisión la severidad y la evolución clínica. Este enfoque también aportó información útil para ajustar estrategias terapéuticas y reconocer manifestaciones sistémicas o neurológicas asociadas con la progresión de la enfermedad. Dentro de este conjunto, Lyso-Gb1 destacó como un biomarcador relevante para integrar información metabólica y terapéutica durante el seguimiento clínico.

Tabla 4

Evidencia experimental sobre biomarcadores y mecanismos moleculares en modelos de enfermedad de Gaucher

Autor/año	Modelo experimental	Biomarcador o mutación evaluada	Hallazgo principal	Utilidad clínica potencial
Ardizzzone et al. (2026)	Ratones Gba D409V y controles.	Nrf2, NOX2, HO-1, MDA y α -sinucleína.	Se evidenció una progresión del estrés oxidativo y del daño neurodegenerativo.	Identificación de posibles dianas terapéuticas relacionadas con el estrés oxidativo y la neurodegeneración.
Boddupalli et al. (2022)	Modelos murinos complementados con muestras humanas.	GlcSph, GlcCer, NfL y ApoE.	GlcSph y NfL se asociaron con procesos de daño neuronal.	Potencial utilidad para el monitoreo de la neurodegeneración y la progresión de la enfermedad.
Jian et al. (2018)	Pacientes, fibroblastos y modelos murinos.	CHI3L1, CHIT1 y PGRN.	CHI3L1 aumentó en asociación con la actividad inflamatoria en modelos de enfermedad de Gaucher.	Evaluación experimental de la inflamación y de la respuesta al tratamiento.
Cebolla et al. (2024)	Modelo <i>in silico</i> basado en perfiles de expresión génica.	IL1R2, PDGFB, PTH y GNAI3.	Se identificaron genes candidatos relacionados con procesos inflamatorios y daño óseo.	Generación de hipótesis para la identificación y validación de nuevos biomarcadores.

La tabla 5 presenta cinco estudios seleccionados sobre variantes del gen *GBA1* descritas en la literatura científica y su relación con las manifestaciones clínicas, la severidad y el fenotipo de la enfermedad de Gaucher. La síntesis integró evidencia procedente de estudios clínicos, revisiones y modelos experimentales, permitiendo comparar variantes como N370S, L444P, 84GG, IVS2+1 y D409V, así como su relación con la actividad de la glucocerebrosidasa. Los hallazgos mostraron asociaciones entre determinadas variantes y diferentes grados de afectación, desde formas no neuronopáticas de menor severidad hasta fenotipos con compromiso neurológico y sistémico.

En conjunto, la evidencia sintetizada permitió identificar patrones de asociación entre determinadas variantes de *GBA1* y la expresión fenotípica de la enfermedad, aunque también mostró una variabilidad clínica considerable entre pacientes con genotipos similares. Esta heterogeneidad indicó que la relación genotipo-fenotipo no fue absoluta y que otros factores biológicos y clínicos pudieron influir en la severidad y evolución de la enfermedad. Por ello, la interpretación genética resultó más útil cuando se consideró de manera conjunta con biomarcadores séricos y características clínicas.

Las mutaciones recurrentes del gen *GBA1* incluyeron N370S (N409S), L444P (L483P), 84GG e IVS2+1, identificadas con diferente frecuencia en las poblaciones analizadas. Estas variantes se asociaron con una reducción de la actividad de la β -glucocerebrosidasa, lo que favoreció la acumulación de glucosilceramida y otros glicosfingolípidos en los lisosomas. Este mecanismo constituyó la base fisiopatológica de diversas manifestaciones sistémicas y neurológicas observadas en la enfermedad de Gaucher.

En relación con las manifestaciones clínicas, los estudios mostraron diferencias fenotípicas asociadas con determinadas variantes de *GBA1*. N370S se relacionó principalmente con formas no neuronopáticas y con enfermedad de Gaucher tipo 1, caracterizada predominantemente por afectación visceral. En contraste, L444P presentó una asociación más frecuente con fenotipos neuronopáticos de los tipos 2 y 3 y con mayor compromiso neurológico. Las variantes 84GG e IVS2+1 también contribuyeron a la heterogeneidad fenotípica descrita en los estudios revisados.

Respecto a la severidad, la evidencia mostró una asociación genotipo-fenotipo relevante, aunque no absoluta. Las variantes bialélicas de mayor impacto funcional se relacionaron con una mayor disfunción lisosomal, acumulación de sustratos y afectación sistémica o neurológica. Sin embargo, se observaron diferencias clínicas entre pacientes con genotipos similares, lo que indicó que el genotipo por sí solo no permitió explicar completamente la severidad ni la evolución de la enfermedad.

Tabla 5

Principales mutaciones del gen GBA1 y su relación con la expresión clínica, severidad y fenotipo en la enfermedad de Gaucher

Autores	Mutaciones más frecuentes reportadas	Relación con la expresión clínica	Relación con severidad y fenotipo
Ardizzone et al. (2026)	Se analizaron mutaciones del gen GBA1, encargado de codificar la enzima β -glucocerebrosidasa. Se empleó como variante experimental Gba D409V knock-in en un modelo murino. También se consideraron variantes de GBA1 asociadas con mayor riesgo de enfermedad de Parkinson.	Las alteraciones en GBA1 generan deficiencia de glucocerebrosidasa (GCase), provocan disfunción lisosomal y favorecen la acumulación de α -sinucleína. Estos mecanismos se relacionan con procesos de neurodegeneración y parkinsonismo.	Las variantes de mayor severidad se relacionan con mayor estrés oxidativo y disfunción lisosomal. En el modelo D409V se observó progresión del daño dopaminérgico, la inflamación y el estrés oxidativo tardío entre los 60 y 90 días.
Boddupalli et al. (2022)	N370S (p.Asn409Ser), variante frecuente en la enfermedad de Gaucher tipo 1 y generalmente asociada con formas no neuronopáticas. L444P (p.Leu483Pro), variante relacionada con formas neuronopáticas y con enfermedad de Gaucher tipo 3.	Las mutaciones en GBA1 alteran la producción o actividad de la glucocerebrosidasa (GCase), ocasionando acumulación lisosomal de glicosfingolípidos. Este proceso puede contribuir a neuroinflamación y neurodegeneración, especialmente en variantes de mayor severidad.	N370S se asocia generalmente con un fenotipo más leve y con enfermedad de Gaucher tipo 1. L444P se relaciona con fenotipos neuronopáticos de mayor severidad. Una mayor acumulación de sustrato puede acompañarse de mayor afectación clínica y neuroinflamatoria.
Carubbi et al. (2026)	Se reportaron principalmente N370S (p.N409S), L444P (p.L483P), 84GG e IVS2+1. Estas variantes representan una proporción importante de los alelos descritos en población judía asquenazí y también se encuentran en otras poblaciones.	Las mutaciones en GBA1 producen deficiencia de GCase y favorecen la acumulación de glucosilceramida. Esto puede dar lugar a fenotipos variables, desde formas no neuronopáticas hasta formas con compromiso neurológico. El genotipo contribuye a explicar la expresión clínica, aunque no la determina completamente.	N370S se relaciona con fenotipos más leves y con enfermedad de Gaucher tipo 1, mientras que L444P se asocia con fenotipos neuronopáticos más severos de los tipos 2 y 3. Las variantes bialélicas de mayor impacto suelen asociarse con mayor gravedad, aunque existe solapamiento clínico entre genotipos.
Casazza et al. (2026)	Se describieron las variantes N370S (p.Asn409Ser), L444P (p.Leu483Pro), 84GG e IVS2+1, además de numerosas variantes adicionales de GBA1. L444P se ha asociado especialmente con formas neuronopáticas.	Las alteraciones en GBA1 producen déficit de glucocerebrosidasa y acumulación de glucosilceramida y Lyso-Gb1. El fenotipo clínico varía según el tipo de mutación: N370S se relaciona principalmente con formas no neuronopáticas, mientras que L444P se asocia con formas neuronopáticas.	Las variantes de mayor severidad se relacionan con mayor neurodegeneración. La homocigosis para L444P puede asociarse con formas clínicas graves, mientras que N370S suele relacionarse con fenotipos más leves o predominantemente viscerales. La mayor severidad puede acompañarse de mayor disfunción lisosomal y afectación

			del sistema nervioso central.
Giuffrida et al. (2023)	Se reportaron las variantes N370S (N409S), L444P, RecNciI y 84GG. RecNciI corresponde a un alelo recombinante de GBA1 derivado de eventos de recombinación con el pseudogén GBAP1.	Las mutaciones en GBA1 provocan deficiencia de β -glucocerebrosidasa y acumulación de glucosilceramida y Lyso-Gb1. Estas alteraciones se asocian con manifestaciones clínicas variables, desde formas no neuronopáticas hasta formas neuronopáticas. El genotipo influye en el grado de afectación clínica, aunque no explica por completo su variabilidad.	L444P se asocia con fenotipos de mayor severidad y compromiso neuronopático, especialmente en las formas tipo 2 y 3. N370S se relaciona principalmente con formas más leves de tipo 1. Una mayor pérdida de actividad enzimática puede asociarse con mayor afectación sistémica y neurológica.

La tabla 6 sintetiza cinco estudios que analizaron conjuntamente las variantes de *GBA1* y los biomarcadores asociados con la enfermedad de Gaucher. Los resultados mostraron relaciones entre determinadas alteraciones genéticas y las concentraciones de Lyso-Gb1, quitotriosidasa, CCL18 y marcadores vinculados con daño neurológico, como NfL y GFAP. Esta integración permitió examinar cómo el defecto molecular se relacionó con la actividad fisiopatológica, la expresión fenotípica y los parámetros utilizados para el seguimiento clínico.

Tabla 6

Relación entre biomarcadores séricos y genéticos en el diagnóstico y seguimiento clínico de la enfermedad de Gaucher

Autores	Asociación entre genotipo y biomarcadores	Biomarcadores como reflejo de expresión genética	Utilidad conjunta en diagnóstico y seguimiento
Boddupalli et al. (2022)	Las mutaciones en GBA1, gen que codifica la enzima β -glucocerebrosidasa, se asocian con alteraciones en biomarcadores como GlcSph (glucosil esfingosina) en suero, NfL, relacionado con daño neuronal, y ApoE, vinculado con la respuesta inflamatoria. Se observa una asociación entre la carga mutacional y los niveles de estos biomarcadores.	GlcSph refleja el defecto funcional de la glucocerebrosidasa (GCase) asociado con mutaciones en GBA1. NfL refleja daño neuronal secundario, mientras que ApoE se relaciona con la respuesta neuroinflamatoria. En conjunto, estos biomarcadores reflejan la actividad fisiopatológica asociada con las alteraciones de GBA1.	La integración de genotipo y biomarcadores puede contribuir al diagnóstico de las formas neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher, la estratificación de la severidad, el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la evaluación de la respuesta a la terapia de reducción de sustrato (SRT). Este enfoque favorece una atención más individualizada.
Carubbi et al. (2026)	Las mutaciones de mayor severidad se asocian con niveles elevados de Lyso-Gb1. Una mayor carga mutacional también se relaciona con incremento de biomarcadores inflamatorios, entre ellos CCL18 y quitotriosidasa, así como con alteraciones del volumen esplénico y hepático.	Las alteraciones en GBA1 producen disminución de la actividad de GCase, lo que favorece el incremento de Lyso-Gb1. Este biomarcador refleja la acumulación de sustrato, la disfunción lisosomal y la actividad fisiopatológica derivada del defecto genético.	La combinación de análisis genético y biomarcadores contribuye al diagnóstico temprano, la confirmación molecular y bioquímica, la estratificación de la severidad y el seguimiento de la respuesta al tratamiento con ERT o SRT. La integración de Lyso-Gb1 y GBA1 puede aportar información diagnóstica y pronóstica complementaria.
Casazza et al. (2026)	Las mutaciones de mayor severidad se asocian con concentraciones elevadas de Lyso-Gb1. Una mayor carga genética se relaciona con incremento de marcadores	El defecto en GBA1 se asocia con disminución de la actividad de GCase, aumento de glucosilceramida y Lyso-Gb1, además de activación de	La integración de biomarcadores y análisis genético permite apoyar el diagnóstico temprano, estratificar la severidad,

	inflamatorios como quitotriosidasa y CCL18. La afectación neurológica también puede asociarse con aumento de NfL y GFAP en el sistema nervioso central. El genotipo influye en los niveles de biomarcadores periféricos y centrales.	mecanismos inflamatorios y neurodegenerativos. Lyso-Gb1 actúa como un indicador de la cascada patológica derivada del defecto genético.	estimar la posibilidad de un fenotipo neuronopático y monitorizar la progresión neurológica mediante NfL y GFAP. Lyso-Gb1 también puede emplearse para valorar la respuesta terapéutica.
Gayed et al. (2022)	Los genotipos de mayor severidad se asocian con niveles más elevados de Lyso-Gb1. Una mayor carga mutacional también se relaciona con mayor activación macrofágica y aumento de quitotriosidasa. En algunos casos, los biomarcadores permanecen elevados durante el tratamiento, reflejando actividad biológica residual de la enfermedad.	Las mutaciones en GBA1 se asocian con disminución de la actividad enzimática de GCase, lo que produce acumulación de glucosilceramida y aumento de Lyso-Gb1. La activación de macrófagos se relaciona con concentraciones elevadas de quitotriosidasa y con inflamación sistémica persistente. Lyso-Gb1 refleja de forma cercana el defecto funcional asociado con GBA1.	La integración de genotipo y biomarcadores contribuye al diagnóstico precoz, el seguimiento longitudinal de la enfermedad residual, la evaluación individualizada de la respuesta terapéutica y la identificación de posibles problemas de adherencia al tratamiento. También puede apoyar decisiones relacionadas con ajustes terapéuticos o cambios entre ERT y SRT.
Giuffrida et al. (2023)	Los genotipos de mayor severidad se asocian con niveles elevados de Lyso-Gb1. Una mayor carga mutacional también se relaciona con aumento de la inflamación macrofágica, evidenciada por concentraciones elevadas de quitotriosidasa y CCL18. La persistencia de estos biomarcadores puede observarse en enfermedad activa o avanzada.	Las mutaciones en GBA1 disminuyen la actividad de β -glucocerebrosidasa, favoreciendo la acumulación de glucosilceramida y la formación de Lyso-Gb1. La activación de macrófagos se asocia con elevación de quitotriosidasa y CCL18 y con un estado inflamatorio sistémico persistente. Estos biomarcadores reflejan la actividad fisiopatológica relacionada con el defecto genético.	La combinación de análisis genético y biomarcadores puede favorecer un diagnóstico más preciso, la confirmación genética y bioquímica, la estratificación de la severidad y el seguimiento de la respuesta terapéutica. Lyso-Gb1 constituye un biomarcador relevante para integrar información sobre genotipo, fenotipo y actividad clínica.

La carga mutacional y la severidad del genotipo se asociaron con variaciones en biomarcadores séricos como Lyso-Gb1, quitotriosidasa (CHITO) y CCL18, los cuales reflejaron diferentes componentes de la fisiopatología de la enfermedad. Lyso-Gb1 mostró una relación estrecha con la alteración del metabolismo de los glucosilceramidas derivada de la deficiencia de β -glucocerebrosidasa, mientras que CHITO y CCL18 se vincularon principalmente con la activación de macrófagos y la respuesta inflamatoria sistémica. En conjunto, estos marcadores aportaron información complementaria sobre la actividad metabólica e inflamatoria asociada con determinadas variantes de *GBA1*.

En las formas neuronopáticas, los genotipos de mayor severidad también se asociaron con incrementos de biomarcadores relacionados con daño neuroaxonal y glial, como NfL y GFAP. Estos hallazgos sugirieron que la evaluación de biomarcadores no se limitó a la carga metabólica periférica, sino que también pudo aportar información sobre el compromiso del sistema nervioso central. Desde el punto de vista clínico, la integración de información genética y biomarcadores séricos favoreció una caracterización más completa de la gravedad, el fenotipo y la evolución de la enfermedad.

Esta integración también mostró utilidad potencial para el seguimiento longitudinal de la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático (ERT) y a la terapia de reducción de sustrato (SRT), especialmente cuando persistió actividad residual o cuando los cambios clínicos aún no eran evidentes. La valoración conjunta del genotipo y de los biomarcadores permitió interpretar con mayor precisión la actividad de

la enfermedad y complementar la información obtenida mediante parámetros clínicos, hematológicos e imagenológicos. De este modo, ambos componentes aportaron información relevante para un seguimiento más individualizado.

En conjunto, la relación entre variantes genéticas y biomarcadores séricos se presentó como complementaria y clínicamente relevante. El genotipo aportó información sobre el defecto molecular y su posible asociación con determinados fenotipos, mientras que los biomarcadores reflejaron la actividad fisiopatológica observable durante la evolución de la enfermedad. Esta integración sustentó un enfoque de medicina de precisión orientado a mejorar la estratificación clínica, el seguimiento terapéutico y la interpretación conjunta de los hallazgos genéticos y bioquímicos.

4. Discusión

Los hallazgos de la presente revisión mostraron que las variantes del gen *GBA1* constituyen el fundamento molecular de la enfermedad de Gaucher, debido a que alteran la actividad de la β -glucocerebrosidasa y favorecen la acumulación lisosomal de glucosilceramida y otros metabolitos relacionados. Sin embargo, los resultados también evidenciaron que la expresión clínica no depende exclusivamente del genotipo, ya que pacientes con variantes similares pueden presentar diferente severidad, progresión y compromiso sistémico o neurológico. Este comportamiento confirma la naturaleza heterogénea de la enfermedad y respalda la necesidad de complementar la información genética con indicadores bioquímicos y clínicos.

En relación con los biomarcadores séricos, los resultados fueron consistentes con Da Silva-José et al. (2021), quienes identificaron a la quitotriosidasa, CCL18 y Lyso-Gb1 entre los marcadores con mayor utilidad clínica para el seguimiento. La presente revisión mostró que Lyso-Gb1 presentó una asociación más estrecha con la carga metabólica y la respuesta terapéutica, mientras que CHIT1 y CCL18 reflejaron principalmente la activación macrofágica y el componente inflamatorio sistémico. No obstante, en concordancia con Raskovalova et al. (2017), la menor especificidad de CHIT1 y CCL18 limita su interpretación aislada y favorece su utilización dentro de paneles combinados de seguimiento.

Desde el punto de vista diagnóstico, Dardis et al. (2022) sostienen que la confirmación de la enfermedad debe fundamentarse en la demostración de la deficiencia de β -glucocerebrosidasa y en el análisis molecular de *GBA1*. Los resultados de esta revisión respaldaron esta perspectiva, al mostrar que los biomarcadores séricos cumplen principalmente una función complementaria y no sustitutiva del diagnóstico enzimático y genético. Su principal aporte radicó en proporcionar información dinámica sobre actividad residual, progresión clínica y respuesta terapéutica, aspectos que no siempre pueden ser representados adecuadamente mediante una evaluación genética estática.

En cuanto a la relación genotipo-fenotipo, los resultados coincidieron con Colquicocha-Murillo et al. (2015) y Gayed et al. (2022), quienes describieron asociaciones entre determinadas variantes y distintos grados de severidad clínica. N370S se vinculó principalmente con formas no neuronopáticas, mientras que L444P mostró una asociación más frecuente con fenotipos neuronopáticos y de mayor severidad. Sin embargo, en concordancia con Carubbi et al. (2026), esta asociación no fue absoluta, debido al solapamiento clínico observado entre pacientes con genotipos similares y a la participación probable de factores modificadores adicionales.

La importancia de Lyso-Gb1 también coincidió con lo señalado por El-Beshlawy et al. (2024), quienes plantearon su utilidad no solo para el seguimiento, sino también como potencial indicador pronóstico. En los estudios analizados, este biomarcador mostró un comportamiento consistente

frente a cambios en la carga lisosomal y durante la respuesta a ERT o SRT, lo que respalda su aplicación en el monitoreo longitudinal. A diferencia de otros marcadores inflamatorios, su relación más próxima con el metabolismo alterado de los glucosilceramidas le confiere una mayor especificidad fisiopatológica dentro del conjunto de biomarcadores evaluados.

Otro hallazgo relevante fue la utilidad de marcadores relacionados con daño neurológico, como NfL y GFAP, particularmente en las formas neuronopáticas. Estos biomarcadores ampliaron la evaluación más allá de la afectación visceral y metabólica, al aportar información sobre procesos neuroaxiales y gliales asociados con compromiso del sistema nervioso central. Su integración con Lyso-Gb1, CHIT1, CCL18 y el genotipo podría contribuir a una caracterización más completa de los pacientes, especialmente en aquellos con riesgo de progresión neurológica o con manifestaciones clínicas de difícil seguimiento mediante parámetros convencionales.

En conjunto, la comparación entre la evidencia previa y los resultados de esta revisión mostró que los biomarcadores séricos y las variantes genéticas deben interpretarse como componentes complementarios de un mismo proceso fisiopatológico. El genotipo aporta información sobre el defecto molecular y su posible asociación fenotípica, mientras que los biomarcadores reflejan de manera más dinámica la actividad metabólica, inflamatoria y neurológica. Esta complementariedad fortalece un enfoque de evaluación integral, en el que la interpretación conjunta puede mejorar la estratificación clínica, el seguimiento terapéutico y la identificación de actividad residual.

No obstante, la evidencia disponible presentó limitaciones relacionadas con la heterogeneidad metodológica, el reducido tamaño de algunas muestras, la diversidad de biomarcadores evaluados y la ausencia de puntos de corte uniformes. Estas diferencias dificultan la comparación directa entre estudios y limitan la posibilidad de establecer criterios universales para interpretar concentraciones de biomarcadores o asociaciones genotipo-fenotipo. Además, la inclusión de diseños clínicos, experimentales y revisiones aportó una visión amplia del problema, pero también incrementó la variabilidad en las metodologías y en los desenlaces analizados.

Por ello, futuras investigaciones deberían orientarse hacia la validación multicéntrica de paneles de biomarcadores, la estandarización de puntos de corte y el desarrollo de modelos integradores que combinen información genética, bioquímica, clínica e imagenológica. También sería pertinente ampliar los estudios longitudinales para determinar el comportamiento de estos marcadores en diferentes estadios de la enfermedad y durante distintas estrategias terapéuticas. Este enfoque permitiría fortalecer la utilidad clínica de los biomarcadores y avanzar hacia estrategias de seguimiento individualizado y medicina de precisión en la enfermedad de Gaucher.

5. Conclusiones

Los principales biomarcadores séricos identificados para la enfermedad de Gaucher fueron Lyso-Gb1, quitotriosidasa (CHIT1) y CCL18. Entre ellos, Lyso-Gb1 mostró la mayor consistencia para reflejar la carga metabólica y la evolución de la enfermedad, mientras que CHIT1 y CCL18 se relacionaron principalmente con la activación macrofágica y el componente inflamatorio sistémico. Su comportamiento durante la terapia de reemplazo enzimático y la terapia de reducción de sustrato respaldó su utilidad para el seguimiento longitudinal y la valoración de la respuesta terapéutica.

Las variantes del gen *GBA1* reportadas con mayor frecuencia incluyeron N370S (N409S), L444P (L483P), 84GG e IVS2+1, aunque su distribución varió según la población analizada. N370S se asoció principalmente con formas no neuronopáticas y con enfermedad de Gaucher tipo 1, mientras que

L444P mostró una asociación más frecuente con fenotipos neuronopáticos de mayor severidad. No obstante, la variabilidad observada entre pacientes con genotipos similares confirmó que la relación genotipo-fenotipo es relevante, pero no suficiente para explicar por sí sola la expresión clínica y la progresión de la enfermedad.

La relación entre las variantes de *GBA1* y los biomarcadores séricos mostró un carácter complementario, debido a que el análisis genético permite identificar el defecto molecular, mientras que los biomarcadores reflejan de forma más dinámica sus consecuencias metabólicas, inflamatorias y neurológicas. La integración de ambos componentes permitió una mejor caracterización del fenotipo, la severidad y la actividad residual, además de aportar información para el seguimiento terapéutico. Esta combinación resulta especialmente relevante cuando la información genética aislada no permite anticipar con precisión la evolución clínica del paciente.

En conjunto, los hallazgos respaldan un enfoque integrado que combine evaluación genética, biomarcadores séricos y parámetros clínicos para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Gaucher. Lyso-Gb1 se consolidó como uno de los marcadores más relevantes para el monitoreo metabólico, mientras que CHIT1, CCL18 y los marcadores neurológicos aportaron información complementaria sobre otros componentes fisiopatológicos. La estandarización de estos indicadores y su validación en estudios longitudinales y multicéntricos podrían fortalecer su aplicación en estrategias de medicina de precisión y seguimiento individualizado.

Referencias

- Ardizzone, A., Lanza, M., Capra, A., Casili, G., Bulzomì, M., Luca, F., ... & Esposito, E. (2026). Nrf2/NOX2 Pathway Dysregulation and Oxidative Stress Biomarkers in Gaucher Disease–Associated Parkinsonism: Insights Into a Potential Therapeutic Target. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 30(11), e71225. <https://doi.org/10.1111/jcmm.71225>
- Boddupalli, C., Nair, S., Belinsky, G., Gans, J., Teeple, E., Nguyen, T., ... & Mistry, P. (2022). Neuroinflammation in neuronopathic Gaucher disease: Role of microglia and NK cells, biomarkers, and response to substrate reduction therapy. *elife*, 11, e79830. <https://doi.org/10.7554/eLife.79830>
- Carubbi, F., Linari, S., & Spada, M. (2026). Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1): An Update on Its Use as a Biomarker in Gaucher Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(4), 1705. <https://doi.org/10.3390/ijms27041705>
- Casazza, K., Kartha, R., & Jarnes, J. (2026). From Lysosomal Storage to Neurodegeneration: Sphingolipid Signaling as a Driver of CNS Pathology and Biomarker Strategy in Neuronopathic Gaucher Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(11), 4788. <https://doi.org/10.3390/ijms27114788>
- Cebolla, J., Giraldo, P., Gómez, J., Montoto, C., & Gervas-Arruga, J. (2024). Machine learning-driven biomarker discovery for skeletal complications in type 1 Gaucher disease patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 8586. <https://doi.org/10.3390/ijms25168586>
- Colquicocha-Murillo, M., Cucho-Jurado, J., Eyzaguirre-Zapata, R., Manassero-Morales, G., Moreno-Larrea, M., Salas-Arbizu, K., Torres-Argandoña, A., & Vargas-Castro, J. (2015). Guía para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Gaucher. *Revista Médica Herediana*, 26(2), 103–121. <https://n9.cl/32m4>

- Da Silva-José, T., Juárez-Vázquez, C., & García-Ortiz, J. (2021). Análisis de biomarcadores para el seguimiento de pacientes con enfermedad de Gaucher. *Revista Biomédica*, 32(3), 147-160. <https://n9.cl/izr4g>
- Dardis, A., Michelakakis, H., Rozenfeld, P., Fumic, K., Wagner, J., Pavan, E., ... & International Working Group of Gaucher Disease (IWGGD). (2022). Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet journal of rare diseases*, 17(1), 442. <https://n9.cl/4umfpi>
- El-Beshlawy, A., Tantawy, A., Shawky, R., Elsayed, S., Marzouk, I., Elgawhary, S., ... & Fateen, E. (2024). Diagnosis and management of patients with Gaucher disease: an Egyptian expert opinion. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 25(1), 88. <https://n9.cl/knoaup>
- Freyre, M., Santana, J., & Montoya, C. (2023). Enfermedad de Gaucher: de la literatura a la práctica. *Revista Científica HFIB*, 4, 7-7. <https://n9.cl/oe7waf>
- Gayed, M., Jung, S., Huggins, E., Rodriguez-Rassi, E., DeArmey, S., Kishnani, P., & Stiles, A. (2022). Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1): an informative biomarker in the clinical monitoring of patients with Gaucher disease. *International journal of molecular sciences*, 23(23), 14938. <https://doi.org/10.3390/ijms232314938>
- Giuffrida, G., Markovic, U., Condorelli, A., Calafiore, V., Nicolosi, D., Calagna, M., ... & Napolitano, M. (2023). Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a reliable biomarker in Gaucher disease: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*, 18(1), 27. <https://n9.cl/29t7e>
- Jian, J., Chen, Y., Liberti, R., Fu, W., Hu, W., Saunders-Pullman, R., ... & Liu, C. (2018). Chitinase-3-like PROTEIN 1: A Progranulin downstream molecule and potential biomarker for Gaucher disease. *EBioMedicine*, 28, 251-260. <https://n9.cl/qwekr>
- Maroto-García, J., Moreno-Álvarez, A., Sanz, M., Buño-Soto, A., & Álvaro, Á. (2024). Biomarcadores séricos para la evaluación de la fibrosis hepática. *Advances in Laboratory Medicine/Avances en Medicina de Laboratorio*, 5(2), 131-147. <https://n9.cl/29nyh>
- Raskovalova, T., Deegan, P., Mistry, P., Pavlova, E., Yang, R., Zimran, A., ... & Berger, M. (2020). Accuracy of chitotriosidase activity and CCL18 concentration in assessing type I Gaucher disease severity. A systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Haematologica*, 106(2), 437. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236083>
- Raskovalova, T., Deegan, P., Yang, R., Pavlova, E., Stirnemann, J., Labarère, J., ... & Berger, M. (2017). Plasma chitotriosidase activity versus CCL18 level for assessing type I Gaucher disease severity: protocol for a systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Systematic reviews*, 6(1), 87. <https://n9.cl/we0ty>
- Rivera, A., Lorenzo, R., & Villaverde, I. (2021). Enfermedad de Gaucher: una enfermedad multisistémica. *Galicia Clínica*, 82(1), 18-22. <https://n9.cl/9a8g5>
- Sahasrabudhe, S., Terluk, M., Rudser, K., Cloyd, J., & Kartha, R. (2022). Biological variation in peripheral inflammation and oxidative stress biomarkers in individuals with Gaucher disease. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 9189. <https://doi.org/10.3390/ijms23169189>
- Salgado, M., García, N., Tangui, Y., & Guerra, C. (2021). Evolución satisfactoria de un paciente con enfermedad de Gaucher. *Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación*, 13(2), 131-143.

<https://n9.cl/50jsj>

Słowik, K., Wójcik, K., Ziemińska, J., Żabicki, M., & Mitura-Lesiuk, M. (2025). Lyso-Gb1—a highly specific biomarker for Gaucher disease. *Acta Haematologica Polonica*, 56(4), 248-257. <https://doi.org/10.5603/ahp.101026>

Villegas, E., Posik, D., & Crespi, J. (2021). Marcadores genéticos: Introducción al análisis y su aplicación en diversas áreas biológicas. *Libros de Cátedra*. <https://n9.cl/qnpfdf>

Transparencia

Conflicto de interés

Las autoras declaran que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna como parte de la presente investigación.

Fuente de financiamiento

Las autoras financiaron completamente la investigación.

Contribución de autoría

Tania Rocio Ortiz Quinchiguango: Conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos, supervisión.

Eliana Elizabeth Martínez Durán: Conceptualización, metodología, software, validación, análisis formal, investigación, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción - revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto, recursos.

Las autoras contribuyeron activamente en el análisis de los resultados, revisión y aprobación del manuscrito final.