

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Biotecnología

"EXPOSOMA Y DEPRESIÓN CLÍNICA: MÁS ALLÁ DEL GENOMA, HACIA UNA COMPRENSIÓN ECOSISTÉMICA DEL SUFRIMIENTO PSÍQUICO DESDE EL PUNTO DE VISTA BIOTECNOLÓGICO"

Autora: **Carmen González de la Cruz.**

Villaviciosa de Odón, *junio*, 2026.

Título del Trabajo: "EXPOSOMA Y DEPRESIÓN CLÍNICA: MÁS ALLÁ DEL GENOMA, HACIA UNA COMPRENSIÓN ECOSISTÉMICA DEL SUFRIMIENTO PSÍQUICO".



Realizado en la Universidad Europea de Madrid.

TUTORAS: Dras. Mónica Terrazo Felipe y Sara Gómez Quevedo.

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. LA DEPRESIÓN CLÍNICA Y SU IMPACTO GLOBAL	6
1.2. EL EXPOSOMA COMO MARCO DE COMPRENSIÓN DEL SUFRIMIENTO PSÍQUICO.....	6
1.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y SENTIDO DEL TRABAJO.....	8
2. OBJETIVOS	8
OBJETIVO PRINCIPAL.	8
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	9
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	9
3.1. SELECCIÓN DE FUENTES.....	10
3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	10
3.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
3.4. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
4.1. RESULTADOS GENERALES: DEL EXPOSOMA DESCRIPTIVO AL EXPOSOMA MOLECULAR.....	14
4.2. CONTAMINANTES QUÍMICOS: XENOBIÓTICOS, METALES Y DISRUPCIÓN MOLECULAR.....	15
4.3. CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA Y EXPOSOMA AMBIENTAL: DEL AIRE A LA NEUROINFLAMACIÓN.....	18
4.4. DIETA, METABOLÓMICA Y DEPRESIÓN: RESULTADOS MOLECULARES DE LA EXPOSICIÓN CONDUCTUAL.....	20
4.5. MICROBIOMA INTESTINAL, ANTIBIÓTICOS Y EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO.....	21
4.6. ESTRÉS CRÓNICO, EJE HPA, NEUROINFLAMACIÓN Y EPIGENÉTICA.....	23
4.7. ALCOHOL, TABACO Y COVID-19: COEXPOSICIONES Y EXPOSOMA AGUDO.....	25
4.8. BARRERAS BIOLÓGICAS COMO NEXO ENTRE EL EXPOSOMA Y EL SISTEMA NERVIOSO.....	26
4.9. INTEGRACIÓN DE RESULTADOS, APLICACIONES Y LIMITACIONES.....	27
5. CONCLUSIONES.....	29
6. BIBLIOGRAFÍA.....	30
7. ANEXO I.....	33

RESUMEN y palabras clave

La depresión clínica es uno de los principales retos de la salud pública actual, cuya etiología multifactorial no puede explicarse únicamente desde modelos genéticos o neuroquímicos. El paradigma del exposoma (entendido como el conjunto de exposiciones externas e internas acumuladas a lo largo de la vida) ofrece un marco integrador especialmente útil para abordar esta complejidad.

Este trabajo revisa, mediante una búsqueda bibliográfica sistemática siguiendo las directrices PRISMA, las publicaciones recogidas en las bases de datos de PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus y PsycINFO (2005-2026), enfocadas en el papel de las exposiciones ambientales en el desarrollo y la evolución de la depresión clínica.

Los resultados indican que los contaminantes químicos, contaminación atmosférica, patrones dietéticos inadecuados, disbiosis intestinal, exposición a antibióticos y adversidad psicosocial crónica activan de forma convergente vías biológicas comunes como la inflamación sistémica, estrés oxidativo y disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. La epigenética, a través de la metilación de genes como NR3C1, SLC6A4 y FKBP5, emerge como mecanismo central de traducción entre exposición ambiental y vulnerabilidad depresiva. Las plataformas biotecnológicas como la espectrometría de masas, la metabolómica no dirigida y los *arrays* de metilación permiten cuantificar estas respuestas de forma objetiva, abriendo la vía hacia perfiles de riesgo individualizados.

Este trabajo permite concluir que la depresión puede entenderse como el resultado de la interacción entre susceptibilidad biológica y exposiciones acumuladas, lo que explicaría su heterogeneidad clínica y orientaría hacia estrategias preventivas y terapéuticas más precisas.

Palabras clave: exposoma, depresión clínica, salud mental, inflamación sistémica, epigenética, microbioma intestinal, eje HPA, metabolómica, contaminantes ambientales, medicina de precisión.

1. INTRODUCCIÓN

La depresión clínica constituye uno de los principales desafíos de la salud mental contemporánea debido a su creciente incidencia en la sociedad actual, su profundo impacto funcional, social y económico y la complejidad que dificulta su comprensión. No se trata únicamente de un trastorno del estado de ánimo, sino de una condición que afecta de forma profunda a la manera en que una persona piensa, siente, interpreta su entorno y se relaciona consigo misma y con los demás. Su carácter multifactorial ha hecho que, durante décadas, su estudio se haya movido entre explicaciones biológicas, genéticas, psicológicas y sociales que, aunque valiosas, a menudo han sido abordadas de forma fragmentada y errónea (1-3).

Tradicionalmente, gran parte de la investigación sobre depresión se ha centrado en el peso de la genética, en las alteraciones neuroquímicas o en la disfunción de determinados circuitos cerebrales. Sin embargo, este enfoque resulta insuficiente para explicar por qué personas con vulnerabilidades biológicas similares desarrollan trayectorias clínicas tan diferentes o por qué el contexto vital modifica de forma tan clara la aparición, evolución y gravedad del trastorno. En este sentido, cada vez resulta más evidente que la depresión no puede entenderse únicamente desde dentro del individuo, sino también desde su historia de exposición al entorno (1,2,4). Esta aproximación ha demostrado su utilidad en enfermedades de etiología multifactorial como el cáncer de páncreas, donde factores de estilo de vida, exposiciones ambientales y predisposición genética interactúan de forma acumulativa para modular el riesgo (5).

Así pues, el concepto de exposoma ofrece una perspectiva especialmente útil, ya que hace referencia al conjunto total de exposiciones a las que una persona está sometida a lo largo de su vida, desde etapas muy tempranas del desarrollo hasta la vida adulta. Estas exposiciones incluyen no solo factores físicos o químicos, sino también experiencias sociales, condiciones económicas, estilos de vida, acontecimientos estresantes, relaciones interpersonales, alimentación, contaminación ambiental y hábitos de sueño. Todos estos elementos, en conjunto, configuran la interacción continua entre organismo y ambiente (1,6-8).

Aplicado a la salud mental, el exposoma permite ir más allá de los modelos lineales causa-efecto y plantear una comprensión más amplia del sufrimiento psíquico. Así pues, la

depresión no aparecería como el resultado de una única alteración biológica o de un único acontecimiento adverso, sino como la expresión de una acumulación de influencias que se mezclan, potencian o amortiguan mutuamente a lo largo del tiempo (1,2,8).

Desde esta perspectiva, el sufrimiento mental deja de ser visto como algo aislado del contexto y pasa a entenderse como el resultado de una relación dinámica entre vulnerabilidad individual y entorno.

1.1. La depresión clínica y su impacto global.

Desde el punto de vista epidemiológico, la depresión es uno de los trastornos mentales más frecuentes en la población general y una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que estima que el 4% de la población mundial padece este trastorno (2). En este sentido, Santomauro et al. estimaron que, en 2020, en el contexto de la pandemia mundial por COVID-19, la prevalencia global del trastorno depresivo mayor alcanzó 3.152,9 casos por cada 100.000 habitantes (aproximadamente 246 millones de personas), lo que supuso un incremento del 27,6 % respecto a los niveles previos a la pandemia, con un aumento más pronunciado en mujeres (29,8 %) y en población joven que en hombres y en personas mayores (2).

Sin embargo, el impacto de la depresión no se limita al plano emocional, sino que afecta al rendimiento académico y laboral, a las relaciones personales, a la salud física y a la capacidad de la persona para desenvolverse en la vida cotidiana. En los casos más graves, puede comprometer seriamente la autonomía, favorecer el aislamiento y aumentar el riesgo de conductas autolesivas o suicidas (2). Su impacto se extiende también al entorno social, laboral y sanitario, generando consecuencias indirectas como las bajas laborales o la disminución de la productividad. A esto se suma un elemento especialmente importante: muchas personas no reciben un diagnóstico adecuado o no responden de manera satisfactoria a los tratamientos disponibles, lo que refleja hasta qué punto sigue sin comprenderse del todo la naturaleza del problema (1).

1.2. El exposoma como marco de comprensión del sufrimiento psíquico.

Otro aspecto relevante es su elevada heterogeneidad. No todas las depresiones se expresan igual ni responden a los mismos factores. Por ejemplo, hay personas en las que

predominan la apatía y la inhibición, otras en las que destacan la ansiedad, la irritabilidad o la somatización, y también otras en las cuales el trastorno aparece en estrecha relación con experiencias vitales adversas. Esta diversidad clínica refuerza la idea de que la depresión no puede reducirse a una sola causa ni a un único mecanismo explicativo (1).

Durante mucho tiempo, los avances en genética psiquiátrica generaron la expectativa de que el origen de muchos trastornos mentales podría explicarse, en gran medida, a partir del estudio del genoma. Sin embargo, aunque la predisposición genética desempeña un papel relevante, por sí sola no basta para explicar la aparición de la depresión. La mayoría de las variantes genéticas asociadas tienen efectos pequeños, y su influencia depende en gran medida del contexto en el que la persona vive, crece y se desarrolla (1,6,7).

El concepto de exposoma, acuñado por Wild en 2005, parte de una idea sencilla pero potente: para comprender de verdad una enfermedad compleja, no basta con estudiar un solo factor de riesgo ni una única dimensión del individuo (8). Resulta necesario atender al conjunto de exposiciones que moldean su identidad biológica y psicosocial a lo largo de la vida. Esto incluye desde la contaminación del aire o la calidad del descanso hasta la precariedad económica, el aislamiento, el trauma, la violencia, la alimentación o la falta de espacios de apoyo y seguridad (1,8,9).

En el caso de la depresión, este enfoque resulta especialmente valioso porque muchos de sus factores de riesgo son acumulativos, interdependientes y cambiantes en el tiempo. Por ejemplo, una experiencia traumática en la infancia no actúa de forma aislada, sino que puede alterar la forma en que la persona responde al estrés, se vincula con los demás o interpreta el mundo. Si a eso se suman situaciones de vulnerabilidad social, malos hábitos de sueño, exposición mantenida a estrés cotidiano o una red de apoyo débil, el riesgo se incrementa de forma progresiva (1,2).

Además, el exposoma permite integrar la biotecnología mediante la vinculación entre algunos factores externos con las respuestas internas generadas en el organismo. Es decir, no solo interesa qué le ocurre a una persona, sino también cómo su cuerpo y su mente procesan esas experiencias. Desde esta mirada, procesos como la inflamación crónica de bajo grado, el estrés oxidativo, las alteraciones metabólicas, la disfunción del eje del estrés o los cambios epigenéticos dejan de verse como fenómenos separados y pasan a entenderse como parte de un mismo proceso (8-10).

Desde aquí, el sufrimiento psíquico deja de concebirse únicamente como un fallo interno y pasa a interpretarse también como la expresión de un desequilibrio en la relación entre la persona y su entorno. Esto no resta importancia a los mecanismos biológicos; al contrario, los sitúa dentro de un marco más realista e integrador. En lugar de buscar una única causa, se trata de comprender cómo diferentes dimensiones convergen y se retroalimentan (1,6).

1.3. Planteamiento del problema y sentido del trabajo.

A pesar del creciente interés por integrar los factores ambientales en la investigación psiquiátrica, todavía persisten importantes limitaciones. Muchos estudios siguen analizando exposiciones concretas de manera aislada, sin captar la complejidad de sus interacciones. Del mismo modo, aunque se reconoce cada vez más el peso del entorno en la salud mental, sigue existiendo una tendencia a priorizar factores aislados que dejan en segundo plano la dimensión contextual del trastorno (1).

En este sentido, la depresión constituye un campo especialmente adecuado para revisar críticamente hasta qué punto el exposoma puede ofrecer una comprensión más completa del sufrimiento psíquico. La pregunta de fondo no es solo qué factores aumentan el riesgo de depresión, sino cómo se articulan entre sí, cómo afectan al organismo y cómo contribuyen a que determinadas experiencias terminen cristalizando en malestar clínico (2).

A lo largo de este trabajo se explorará desde el punto de vista de la biotecnología, el valor del exposoma como marco explicativo de la depresión clínica, analizando cómo la acumulación de exposiciones ambientales, sociales y biológicas puede contribuir a entender mejor este trastorno. El objetivo no es reducir la depresión a una suma de factores externos, sino comprenderla desde una perspectiva integradora, como un fenómeno complejo, dinámico y vinculado a la historia de cada persona.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal.

Explorar cómo el exposoma, entendido como el conjunto de exposiciones ambientales a lo largo de la vida, influye en el desarrollo y la evolución de la depresión clínica,

analizando cómo dichas exposiciones actúan como factores desencadenantes, moduladores o mantenedores del sufrimiento psíquico más allá de la base genética.

Objetivos secundarios.

- Analizar la literatura científica más reciente sobre la relación entre factores ambientales (sociales, físicos, químicos y biológicos) y la aparición de la depresión, teniendo en cuenta el carácter acumulativo de estas exposiciones a lo largo de la vida.
- Investigar y describir la interacción entre genética y ambiente, especialmente a través de mecanismos epigenéticos, que explican cómo el entorno afecta a la biología individual.
- Identificar los principales factores del exposoma (contaminación ambiental, estrés social, alteraciones del microbioma, entre otros) asociados al riesgo de depresión según el ciclo vital, y analizar los mecanismos biológicos implicados, como la inflamación, el estrés oxidativo o las alteraciones metabólicas.
- Examinar las limitaciones actuales en la investigación exposómica y valorar su potencial para transformar la comprensión de la depresión hacia un modelo integrador de dimensiones biológicas, psicológicas y sociales.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se ha desarrollado como una revisión bibliográfica, centrada en el análisis e integración de estudios científicos recientes relacionados con el papel del exposoma en la depresión clínica, así como en la interacción entre factores biológicos, ambientales y psicosociales en la aparición y evolución del sufrimiento psíquico. El proceso de selección y cribado de estudios se llevó a cabo siguiendo las directrices del modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (11).

Para ello, se ha seguido un enfoque sistemático estructurado en las siguientes fases:

3.1. Selección de fuentes.

Entre el periodo del 11 de febrero de 2026 y el 7 de abril de 2026, se consultaron bases de datos científicas y repositorios de información biomédica, entre ellos PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus y PsycINFO.

Para la selección de artículos, se priorizaron estudios revisados por pares, publicados entre 2005 y 2026, en inglés y español, con especial atención a aquellos que abordaban la depresión desde una perspectiva integradora, incluyendo factores ambientales, biológicos y sociales. Asimismo, se priorizaron especialmente aquellos trabajos que relacionaban exposiciones ambientales específicas con mecanismos biológicos medibles, incluyendo estudios sobre contaminantes químicos, microbioma intestinal, epigenética y metabolómica aplicados a la depresión u otros trastornos mentales.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios originales, artículos de investigación y revisiones narrativas que aportaran información relevante sobre:

- el concepto de exposoma y su aplicación en salud mental;
- los factores ambientales y sociales implicados en la depresión;
- los mecanismos biológicos asociados, como la inflamación, el estrés oxidativo, las alteraciones metabólicas o los cambios epigenéticos;
- la interacción entre genética y entorno en los trastornos depresivos.

Se consideró depresión clínica aquella identificada mediante escalas de cribado validadas con puntuaciones indicativas de sintomatología depresiva clínicamente significativa, incluyendo el trastorno depresivo mayor tal como es evaluado en estudios epidemiológicos de referencia (2).

Se excluyeron los estudios duplicados, aquellos publicados fuera del periodo 2005-2026, los no redactados en inglés o español, los que no estaban disponibles a texto completo, los que no habían sido revisados por pares y aquellos que no abordaban de forma directa la relación entre exposiciones ambientales, mecanismos biológicos y depresión clínica. También se descartaron los trabajos centrados exclusivamente en otras patologías o en

aspectos generales del exposoma sin conexión específica con la salud mental o los trastornos depresivos.

3.3. Estrategia de búsqueda.

La búsqueda de información se realizó mediante el uso de operadores booleanos (AND y NOT) para combinar conceptos clave y optimizar los resultados. Se emplearon términos en inglés, por ser la lengua predominante en la literatura científica internacional sobre esta temática. Algunas de las estrategias de búsqueda utilizadas fueron:

- “*exposome AND depression*”
- “*exposome AND major depressive disorder*”
- “*exposome AND mental health*”
- “*environmental risk factors AND depression*”
- “*exposome AND depression AND inflammation*”
- “*exposome AND depression AND microbiota*”
- “*exposome AND depression AND epigenetics*”
- “*childhood adversity AND depression*”
- “*air pollution AND depression*”
- “*stress exposure AND depression*”
- “*depression NOT bipolar disorder*”

Estas combinaciones permitieron localizar estudios centrados tanto en la definición y aplicación del exposoma como en los principales factores ambientales asociados a la depresión y en los mecanismos biológicos mediante los que dichas exposiciones pueden influir en la salud mental.

3.4. Análisis de la información.

Los artículos seleccionados se organizaron temáticamente en función de los objetivos del trabajo. Se analizaron tanto los puntos de convergencia entre los estudios como las posibles discrepancias, limitaciones metodológicas o vacíos existentes en la literatura.

Los artículos seleccionados se analizaron mediante una tabla de Excel de datos elaborada específicamente para este trabajo, incluida en el anexo I (**Tabla 1**). En dicha tabla se recogió, para cada estudio, la siguiente información: autor y año de publicación, tipo de

estudio, país o contexto de investigación y otras informaciones de interés organizativo. El proceso completo de identificación, cribado y selección de los estudios incluidos en esta revisión se muestra en la **Figura 1**.

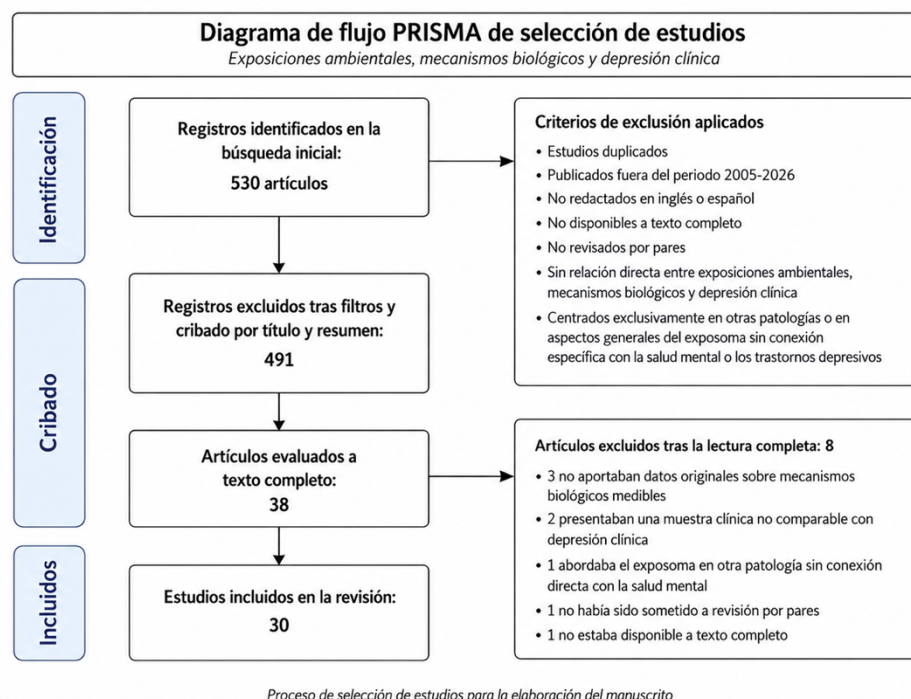


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección bibliográfica según el modelo PRISMA (Moher et al., 2009). A partir de 530 registros identificados en PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Scopus y PsycINFO. Tras aplicar criterios sucesivos de cribado, se incluyeron finalmente 30 estudios en la revisión. Elaboración propia.

Posteriormente, la información extraída se organizó de forma temática en función de los principales componentes del exposoma identificados en la literatura: contaminantes químicos, contaminación atmosférica, dieta y metabolómica, microbioma intestinal, antibióticos, estrés crónico, epigenética y coexposiciones como alcohol, tabaco o COVID-19. Esta clasificación permitió comparar los hallazgos entre estudios, identificar puntos de convergencia y detectar limitaciones metodológicas comunes.

Se prestó especial atención a aquellos trabajos que relacionaban factores externos con mecanismos biológicos internos, como inflamación sistémica, estrés oxidativo, alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA), cambios epigenéticos, disbiosis intestinal o alteraciones metabólicas.

Durante la elaboración del presente trabajo se utilizaron herramientas de inteligencia artificial, concretamente Claude y ChatGPT, como apoyo complementario para la mejora de la redacción, la organización del contenido y la elaboración de imágenes de creación

propia. En todo momento se ha mantenido la supervisión crítica y la autoría intelectual del trabajo por parte de la autora.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la primera búsqueda en las bases de datos se obtuvieron un total de 530 artículos (PRISMA) (11). Tras realizar el proceso de filtrado previamente descrito, que incluyó como etapa final un cribado manual basado en la lectura de 38 artículos, se realizó una selección de los 30 artículos finales para la elaboración de este manuscrito. A través de su lectura crítica, se ha extraído la información que constituye este apartado de resultados y discusión. Los 8 artículos excluidos en esta fase fueron descartados por los siguientes motivos: tres de ellos no aportaban datos originales sobre mecanismos biológicos medibles, limitándose a reflexiones teóricas sin respaldo empírico; dos presentaban una muestra de estudio con características clínicas no comparables a la depresión clínica tal como se define en los criterios diagnósticos establecidos en este trabajo (apartado 3.2); uno abordaba el exposoma exclusivamente en el contexto de otra patología sin conexión directa con la salud mental; uno no había sido sometido a revisión por pares, por lo que no cumplía los criterios mínimos de validación científica exigidos en este trabajo; y uno no estaba disponible a texto completo.

Partiendo del marco del exposoma descrito anteriormente, esta sección analiza cómo las exposiciones ambientales se traducen en mecanismos biológicos concretos asociados a la depresión; en este sentido, el interés no reside únicamente en identificar qué factores externos se relacionan con el trastorno, sino sobre todo en caracterizar las huellas moleculares que dejan en el organismo, tales como modificaciones epigenéticas, alteraciones del microbioma intestinal, variaciones en el perfil metabolómico circulante, activación de vías inflamatorias o disrupción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA) (9,10). Precisamente por ello, resulta indispensable el enfoque biotecnológico, ya que solo a través de técnicas de alta resolución (espectrometría de masas, secuenciación de nueva generación, arrays de metilación o inmunoensayos multiplexados, entre otras) es posible transformar la exposición ambiental en una señal biológica medible y reproducible (12,13).

De este modo, el análisis no se limitó a describir factores de riesgo, sino que buscó integrar las exposiciones ambientales con sus posibles vías biológicas de acción en la

depresión clínica. A partir de esta base, la discusión se organiza en torno a tres niveles de análisis complementarios: en primer lugar, los tipos de exposición con asociación consistente con la depresión en la literatura revisada; en segundo lugar, las rutas moleculares y celulares a través de las cuales dichas exposiciones ejercen su efecto biológico; y, por último, las plataformas analíticas que permiten cuantificar estas señales en biofluidos, tejidos y muestras ambientales. De este modo, el enfoque adoptado permite entender la depresión no como el resultado de una causa única, sino como un fenotipo de convergencia en el que múltiples exposiciones acumuladas (estrés crónico, disbiosis intestinal, tóxicos químicos, contaminación atmosférica, patrón dietético, adversidad temprana) dejan una huella biológica medible (1,6-8).

4.1. Resultados generales: del exposoma descriptivo al exposoma molecular.

En la actualidad, la investigación sobre el exposoma ha evolucionado desde la simple descripción de exposiciones ambientales hacia su caracterización a nivel molecular (10). Los modelos clásicos de riesgo en psiquiatría han tendido a analizar los factores ambientales de forma aislada y secuencial, evaluando mediante cuestionarios la presencia o ausencia de exposiciones individuales (estrés, consumo de sustancias, dieta, infecciones) sin poder capturar su acumulación ni sus interacciones (6,7). El exposoma supera esta limitación al integrar en un mismo marco analítico la totalidad de exposiciones externas (químicas, biológicas, físicas y psicosociales) junto con las respuestas moleculares internas que dichas exposiciones generan en el organismo a lo largo del ciclo vital (6). Esta perspectiva integradora resulta especialmente pertinente en la depresión, dado que el trastorno raramente emerge de un único desencadenante y con mayor frecuencia refleja la confluencia acumulada de múltiples estresores sobre sistemas biológicos vulnerables (1,7).

Desde el punto de vista biotecnológico, la operacionalización del exposoma ha sido posible gracias al desarrollo de plataformas analíticas de alta resolución capaces de cuantificar simultáneamente cientos o miles de señales moleculares en una sola muestra biológica. Vermeulen et al. (2020) y Lai et al. (2024) describen cómo técnicas como la espectrometría de masas de alta resolución, la metabolómica no dirigida y los inmunoensayos multiplexados permiten pasar de una epidemiología basada en la

declaración subjetiva de exposiciones a una caracterización objetiva del exposoma interno a partir de biofluidos como sangre, orina o heces (12,14). Di Renzo et al. (2024) añaden la secuenciación metagenómica del microbioma, los *arrays* de metilación del ADN y la transcriptómica como dimensiones analíticas complementarias que permiten capturar la huella biológica de exposiciones de naturaleza infecciosa, nutricional y epigenética (10).

El resultado práctico de esta convergencia tecnológica es que una exposición (ya sea a tabaco, antibióticos, contaminación atmosférica o adversidad psicosocial) deja de ser una variable declarada y se convierte en una firma molecular detectable: un metabolito urinario, una citoquina circulante, una modificación epigenética o un perfil de disbiosis microbiana cuantificable con criterios de precisión analítica (12,13).

Esta transición del cuestionario al biomarcador tiene implicaciones directas para la comprensión clínica de la depresión. Si el trastorno se aborda desde perfiles moleculares en lugar de desde categorías diagnósticas basadas exclusivamente en síntomas, es posible identificar subtipos biológicamente diferenciados como son pacientes con predominio de activación inflamatoria sistémica, pacientes con alteraciones del eje HPA y perfil de estrés oxidativo elevado, pacientes con disbiosis intestinal y déficit de ácidos grasos de cadena corta, o pacientes con exposición documentada a contaminantes o antibióticos que comprometen la integridad de la barrera intestinal o la neurogénesis hipocampal (1,10, 15,16). Esta estratificación biológica no es meramente académica y podría explicar por qué pacientes con el mismo diagnóstico de trastorno depresivo mayor presentan síntomas, evolución y respuesta terapéutica sustancialmente diferentes, y orientar hacia tratamientos más personalizados (antiinflamatorios, probióticos, moduladores epigenéticos o intervenciones dietéticas) en función del perfil exposómico individual (17, 18).

4.2. Contaminantes químicos: xenobióticos, metales y disrupción molecular.

Los contaminantes químicos representan uno de los componentes del exposoma con mayor traducción biotecnológica, precisamente porque su estudio exige pasar de la exposición declarada a la cuantificación molecular de la carga interna. Sustancias como los PFAS, el bisfenol A, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), los pesticidas

organofosforados, los metales pesados, los ftalatos y los microplásticos no actúan como factores externos estáticos, sino como xenobióticos que, una vez incorporados al organismo, modifican rutas biológicas con potencial patogénico (10,12). Los mecanismos más documentados incluyen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la disrupción de receptores nucleares como PPAR α y el receptor de aril-hidrocarburo (AhR), la activación de vías inflamatorias mediadas por receptores *Toll-like* y la alteración de la permeabilidad de barreras epiteliales críticas (intestinal y hematoencefálica) (10,19). Estos efectos no son independientes entre sí: por ejemplo, el estrés oxidativo generado en la periferia activa la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 1 beta (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), cuya señalización alcanza el sistema nervioso central y puede comprometer la neurogénesis, la transmisión monoaminérgica y la plasticidad sináptica, vinculando así la exposición química externa con la fisiopatología de la depresión (1,10). Barouki et al. (2023) ilustran estos mecanismos en el contexto hepático, mostrando que la exposición sostenida a xenobióticos genera daño mitocondrial y estrés oxidativo sistémico con potencial de impacto sobre órganos distales, incluido el sistema nervioso central (20).

La evidencia más directa de esta relación procede del estudio de Guo et al. (2024), realizado en 3.427 adultos participantes en la encuesta NHANES, una encuesta nacional de salud y nutrición de Estados Unidos utilizada para evaluar el estado de salud de la población (22). En este trabajo se aplicó un análisis ExWAS (*Exposome-Wide Association Study*), es decir, un estudio que analiza de forma amplia la asociación entre múltiples exposiciones ambientales y un resultado de salud. Los autores cuantificaron 62 sustancias tóxicas en muestras biológicas y las relacionaron con la presencia de síntomas depresivos, evaluados mediante el cuestionario PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire-9*), una escala clínica utilizada para detectar y estimar la gravedad de los síntomas depresivos. Los compuestos con asociación más fuerte incluyeron metabolitos urinarios de compuestos orgánicos volátiles, como el MHBMA2, indicador de exposición al 1,3-butadieno; metabolitos de nicotina; seis hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) derivados de procesos de combustión incompleta; y metales como cobre, manganeso y uranio. Estos resultados se expresaron mediante *odds ratio* (OR), una medida estadística que indica cuánto aumenta o disminuye la probabilidad de presentar síntomas depresivos en relación con una exposición concreta. En concreto, un OR superior a 1 indica una

mayor probabilidad de asociación con síntomas depresivos. Además, el análisis de mediación mostró que el recuento leucocitario total explicaba entre el 5% y el 19% de estas asociaciones, lo que sugiere que la activación inflamatoria sistémica podría actuar como una vía biológica intermedia entre la exposición a contaminantes y la sintomatología depresiva (22). Vineis et al. (2020) contextualizan este tipo de hallazgos en el marco más amplio del exposoma, señalando que la exposición simultánea a mezclas de compuestos (no a agentes individuales) representa la condición real de exposición humana, lo que exige enfoques analíticos capaces de capturar interacciones y efectos acumulados (21).

Desde el punto de vista instrumental, la detección de esta carga tóxica interna requiere plataformas con sensibilidad y selectividad suficientes para trabajar en concentraciones de rango nanomolar o inferior en matrices biológicas complejas. La cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) permite cuantificar contaminantes polares, metabolitos de ftalatos, antibióticos y PFAS en orina y plasma con alta especificidad. Para compuestos volátiles y semivolátiles (como determinados HAPs o metabolitos de exposición industrial) la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) ofrece mayor resolución. La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), mediante plataformas como el Orbitrap, permite un enfoque no dirigido orientado a detectar señales químicas no previstas, ampliando el espacio de detección más allá de los contaminantes conocidos (12,13). Finalmente, para la cuantificación de metales (plomo, mercurio, cadmio, arsénico, cobre) la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) constituye el estándar de referencia por su sensibilidad en la cuantificación elemental a niveles de traza (22). La combinación de estas plataformas con biomarcadores inflamatorios, metabolómicos o epigenéticos permite construir perfiles de exposición-respuesta individualizados en los que el contaminante deja de ser una variable ambiental abstracta para convertirse en una señal molecular objetiva, integrable en modelos predictivos de riesgo depresivo (12,13,22).

4.3. Contaminación atmosférica y exposoma ambiental: del aire a la neuroinflamación.

La contaminación atmosférica constituye una de las exposiciones ambientales con mayor impacto documentado sobre la salud mental, aunque sus mecanismos de acción sobre el sistema nervioso central operan de forma indirecta y sistémica. Los agentes de mayor relevancia biológica incluyen las partículas finas PM_{2.5} (partículas finas en suspensión con un diámetro igual o inferior a 2,5 micrómetros), el dióxido de nitrógeno (NO₂), el ozono (O₃), el monóxido de carbono y los compuestos orgánicos volátiles de tipo BTEX (benceno, tolueno, etilbenceno y xileno), todos ellos cuantificables mediante espectrometría de masas ambiental, sensores electroquímicos y modelos de exposición geoespacial (10,23). Di Renzo et al. (2024) describen el mecanismo de entrada: las partículas ultrafinas pueden atravesar el epitelio pulmonar, acceder al torrente sanguíneo y generar estrés oxidativo sistémico mediante la producción de ROS, la activación de receptores *Toll-like* y la inducción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) cuya señalización periférica alcanza el sistema nervioso central como vimos anteriormente (10). Bhui et al. (2023) sintetizan la evidencia epidemiológica disponible y concluyen que la exposición crónica a PM_{2.5} y NO₂ se asocia de forma consistente con una mayor prevalencia de trastornos depresivos y ansiosos. Las PM_{2.5} son capaces de penetrar profundamente en el sistema respiratorio y favorecer respuestas inflamatorias sistémicas, mientras que el NO₂ es un gas contaminante generado principalmente por el tráfico y otros procesos de combustión. Esta asociación se mantiene incluso cuando los estudios tienen en cuenta variables socioeconómicas y otros factores de confusión, aunque los autores señalan que todavía se necesitan más investigaciones para aclarar los mecanismos causales específicos que conectan la contaminación atmosférica con la salud mental (23).

Un elemento mecanístico central en este proceso es la alteración de las barreras epiteliales. Celebi Sözüner et al. (2022) desarrollan la hipótesis de que el exposoma externo (incluyendo contaminantes atmosféricos, detergentes y microbios ambientales) puede comprometer la integridad de las barreras pulmonar, intestinal y cutánea, reduciendo la expresión de proteínas de unión estrecha como claudinas y ocludinas y favoreciendo la entrada de antígenos y lipopolisacárido bacteriano (LPS) al compartimento sistémico (24). Aplicado a la depresión, este mecanismo sugiere que la

contaminación no actúa como desencadenante directo de la sintomatología, sino como factor que eleva la carga inflamatoria basal y reduce la resiliencia biológica frente a otros estresores del exposoma. Zhao et al. (2025) aportan el sustrato neurobiológico de este efecto, indicando que la inflamación periférica sostenida activa la microglía y los astrocitos en regiones límbicas, altera la síntesis de monoaminas y compromete la neurogénesis hipocampal, contribuyendo al establecimiento y mantenimiento de la sintomatología depresiva (1).

La evidencia más precisa sobre la interacción entre contaminación atmosférica y depresión procede del estudio de Farré et al. (2024) en la cohorte española de 9.218 adultos de mediana edad (edad media 54,6 años; 59,4% mujeres) pertenecientes al estudio COVICAT, donde los niveles residenciales de NO₂ (estimados mediante modelos satelitales MODIS a partir del domicilio de los participantes) se identificaron como el factor clave de la interacción entre la puntuación de riesgo poli-ambiental del entorno (PERSEnv) y el riesgo poligénico de depresión (PRSB), con un efecto atenuante sobre la expresión fenotípica de la vulnerabilidad genética para la depresión leve y moderada (25). Este hallazgo ilustra cómo la contaminación por NO₂ no opera como variable independiente sino como modulador de la susceptibilidad genética, con implicaciones directas para el diseño de estudios de interacción gen-ambiente.

Desde el punto de vista metodológico, la caracterización de esta exposición requiere integrar mediciones en dos niveles. En el nivel externo, se emplean redes de sensores ambientales, modelos geoespaciales de dispersión y sistemas de información geográfica (GIS) que estiman la concentración de contaminantes en función del domicilio o el trayecto laboral del individuo, con resolución temporal y espacial creciente gracias a datos satelitales (23,24). En el nivel interno, las respuestas biológicas a la exposición pueden caracterizarse mediante metabolómica de plasma u orina, transcriptómica de sangre periférica, cuantificación de citoquinas por inmunoensayo multiplex y análisis de marcadores de estrés oxidativo como el 8-isoprostano o el malondialdehído (10). La integración de ambos niveles es imprescindible porque la misma concentración ambiental de PM_{2.5} puede generar respuestas biológicas sustancialmente distintas en función del microbioma intestinal del individuo, su perfil epigenético, su dieta o la carga acumulada de otras exposiciones del exposoma, lo que hace inviable el análisis de la contaminación de forma aislada (7,10,24).

4.4. Dieta, metabolómica y depresión: resultados moleculares de la exposición conductual.

La dieta constituye uno de los componentes del exposoma conductual con mayor potencial biotecnológico porque opera simultáneamente como fuente de exposición externa y como modulador del metaboloma interno. Van der Spek et al. (2023) demostraron, en un estudio metabolómico de 13.596 participantes procedentes de múltiples cohortes europeas, que determinados metabolitos circulantes cuantificados mediante UHPLC-MS/MS se asocian de forma significativa con la sintomatología depresiva, con evidencia de causalidad aportada por aleatorización mendeliana en los hallazgos más robustos (17). Entre los metabolitos identificados destacan el hipurato (asociación inversa con depresión), el retinol (asociación positiva), el manitol y el sorbitol, y diversos lípidos derivados de fosfolípidos y aminoácidos ramificados (17). El hallazgo del hipurato es especialmente relevante desde un punto de vista biotecnológico porque este metabolito no procede directamente de la dieta, sino del metabolismo bacteriano intestinal de polifenoles y benzoatos alimentarios, conectando así tres niveles de análisis: patrón dietético, actividad del microbioma y riesgo depresivo (17).

Di Renzo et al. (2024) amplían este marco describiendo los mecanismos moleculares por los que determinados patrones dietéticos ejercen su efecto sobre el sistema nervioso. Los alimentos ultraprocesados, ricos en ácidos grasos saturados y azúcares refinados, promueven la producción de trimetilamina N-óxido (TMAO) por el microbioma intestinal, compuesto que activa el inflammasoma NLRP3 e induce la secreción de IL-1 β y TNF- α , generando un estado inflamatorio sistémico con capacidad de impactar sobre la función cerebral (10). Por el contrario, los patrones dietéticos ricos en polifenoles y fibra fermentable (dieta mediterránea) aumentan la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) por el microbioma, reducen la permeabilidad intestinal y sostienen una microbiota con mayor diversidad taxonómica, efectos con consecuencias directas sobre la síntesis de serotonina entérica y la actividad del nervio vago (10). Desde una perspectiva de salud pública, van der Spek et al. (2023) documentaron en el UK Biobank que el consumo de frutas frescas se asoció de forma inversa con la puntuación depresiva ($\beta = -0,058$; $p = 3,29 \times 10^{-191}$). El coeficiente β indica la dirección de la asociación: cuando es negativo, se relaciona con una menor puntuación depresiva, y cuando es positivo, con una mayor puntuación. Por otro lado, el valor p refleja la significación

estadística de la asociación. En cambio, el consumo de edulcorantes artificiales, relacionados con niveles elevados de manitol y sorbitol, mostró una asociación positiva con la puntuación depresiva ($\beta = 0,165$; $p = 2,8 \times 10^{-21}$), aportando una base molecular concreta a recomendaciones dietéticas con potencial preventivo (17). La metabolómica no dirigida por UHPLC-MS/MS representa el estándar actual para este tipo de análisis porque permite detectar cientos de metabolitos simultáneamente en grandes cohortes sin hipótesis previas, identificando patrones inesperados que serían inaccesibles mediante aproximaciones dirigidas (12,17). Esta capacidad es especialmente relevante en depresión, donde la ausencia de un biomarcador único y validado hace necesario trabajar con firmas multimetabólicas, es decir, con combinaciones de metabolitos que, integradas con datos clínicos, genéticos y ambientales, mejoren la estratificación del riesgo y la personalización del tratamiento. La resonancia magnética nuclear (NMR) ofrece una alternativa complementaria con mayor reproducibilidad entre plataformas y cuantificación absoluta más robusta, aunque con sensibilidad inferior para metabolitos de baja abundancia (17). La elección entre ambas plataformas implica un compromiso metodológico porque, mientras la espectrometría de masas maximiza la cobertura del metaboloma, exige mayor capacidad bioinformática y un control más estricto de falsos positivos; la NMR, en cambio, facilita la comparabilidad entre cohortes, pero limita el espacio de detección. En consecuencia, los estudios más informativos tienden a combinar ambas tecnologías y a exigir validación longitudinal y replicación en cohortes independientes antes de trasladar los hallazgos al contexto clínico. Así pues, este vínculo entre metaboloma y microbioma anticipa la necesidad de analizar ambos componentes de forma integrada, como se desarrolla en el apartado siguiente.

4.5. Microbioma intestinal, antibióticos y eje microbiota-intestino-cerebro.

Como se ha descrito anteriormente, el microbioma intestinal actúa como nexo activo entre las exposiciones externas del exposoma y la biología interna del individuo. Dieta, antibióticos, estrés, tóxicos e infecciones modifican la composición y función de la microbiota, que a su vez produce metabolitos y señales inmunes capaces de influir sobre el sistema nervioso central (10,15). Los mecanismos principales incluyen la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) como butirato y propionato, la regulación del metabolismo del triptófano hacia serotonina o kinurenina, la síntesis de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la modulación de la permeabilidad intestinal. Así pues, el

envejecimiento (uno de los factores que pueden inducir disbiosis) se asocia a una disminución de géneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Coprococcus* y *Roseburia*, varios de ellos productores de ácidos grasos de cadena corta, junto con un aumento proporcional de géneros como *Odoribacter* y *Butyricimonas* (15). Cuando existe disbiosis, la barrera epitelial se vuelve más permeable, facilitando la translocación de lipopolisacárido bacteriano (LPS) al compartimento sistémico. El LPS activa receptores *Toll-like* tipo 4 (TLR4) e induce la liberación de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , generando una señal inflamatoria periférica con capacidad de modificar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y promover neuroinflamación. Metodológicamente, el microbioma se caracteriza mediante secuenciación 16S rRNA para identificación taxonómica, metagenómica *shotgun* para análisis funcional de genes y rutas metabólicas, y metabolómica fecal o plasmática para cuantificar SCFAs, indoles, ácidos biliares secundarios y derivados del triptófano. La combinación de estas plataformas permite pasar de una descripción taxonómica a una interpretación funcional del eje intestino-cerebro (10,15) (**Figura 2**).

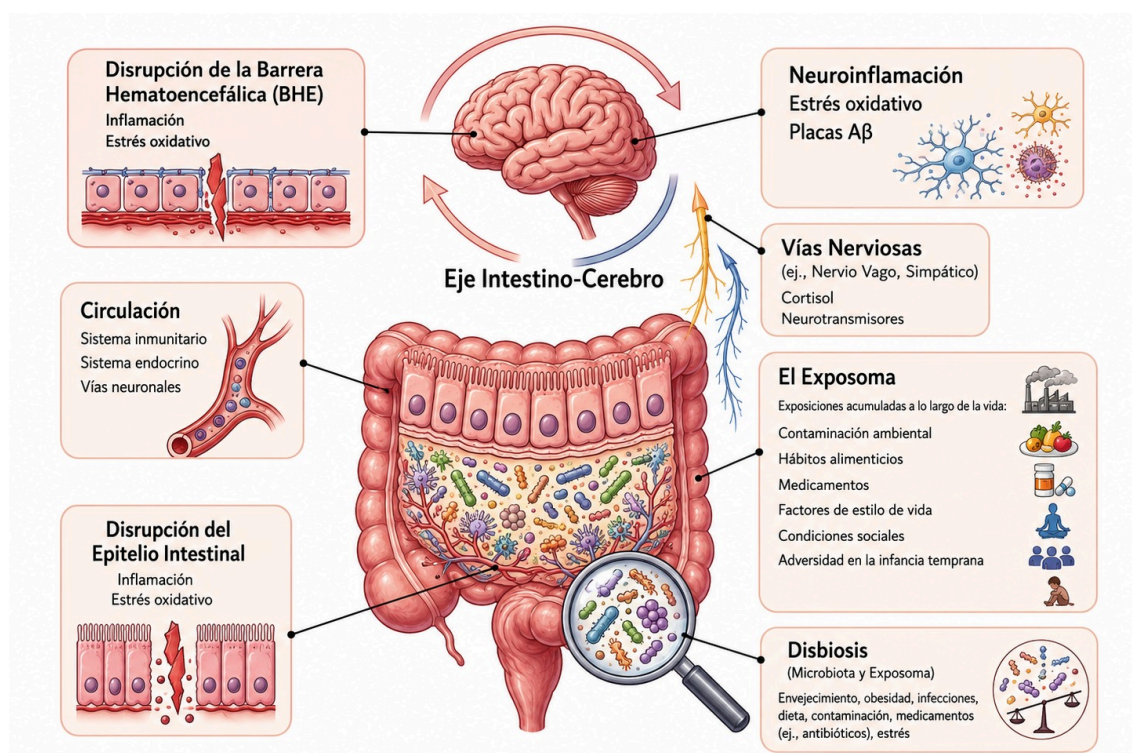


Figura 2. Eje microbiota-intestino-cerebro en la depresión. La disbiosis reduce la producción de SCFAs y favorece la translocación de LPS, que activa receptores TLR4 e induce la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), comprometiendo la barrera hematoencefálica y promoviendo neuroinflamación. Elaboración propia mediante IA basada en Queiroz et al. (2022) (15).

La exposición a antibióticos representa un ejemplo concreto de cómo una exposición microbiológica puede convertirse en un biomarcador cuantificable. Jin et al. (2025) cuantificaron mediante HPLC-MS/MS, una técnica analítica de alta sensibilidad basada en cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem, los niveles urinarios de azitromicina, sulfadimidina, ofloxacino y ampicilina en 62 adolescentes, de los cuales 30 presentaban depresión y 32 eran controles sanos. Los autores encontraron que los niveles de estos cuatro antibióticos estaban significativamente elevados en el grupo clínico y se correlacionaban positivamente con las puntuaciones HAMD y HAMA, dos escalas clínicas utilizadas para valorar, respectivamente, la gravedad de los síntomas depresivos y ansiosos (16).

Además, el análisis de regresión logística identificó estos compuestos como posibles factores de riesgo independientes. Esta asociación se expresó de nuevo mediante *odds ratio* (OR). Los valores oscilaron entre 1,05 para la azitromicina y 352,57 para la ampicilina. Asimismo, el panel combinado de los cuatro antibióticos alcanzó un área bajo la curva (AUC) de 0,814. Dicho AUC mide la capacidad de un modelo para diferenciar entre individuos con y sin depresión; cuanto más cercano es a 1, mayor es su capacidad discriminativa. Este resultado sugiere que la combinación de antibióticos tenía mayor capacidad de clasificación que cada marcador individual (16).

No obstante, el diseño transversal del estudio impide establecer causalidad dado que los antibióticos detectados podrían reflejar infecciones recientes, factores socioeconómicos o condiciones de salud previas, lo que exige cautela interpretativa y estudios longitudinales de validación.

4.6. Estrés crónico, eje HPA, neuroinflamación y epigenética.

El estrés psicosocial crónico, como la adversidad temprana, el aislamiento, la carga laboral o la pandemia, no debe entenderse únicamente como una experiencia subjetiva, sino también como una exposición biológica medible. Este tipo de estrés activa el eje HPA y puede modificar la respuesta inmune. Entre los principales marcadores implicados se encuentran la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona adrenocorticotropa (ACTH), el cortisol, la IL-1 β , la IL-6 o el TNF- α , todos ellos cuantificables mediante ELISA e inmunoensayos multiplex en sangre o saliva (1,7).

En este contexto, Zhao et al. (2025) señalan que el estrés sostenido puede favorecer un estado de activación inflamatoria y neuroendocrina mantenida, con efectos sobre regiones cerebrales implicadas en la regulación emocional. De este modo, la exposición psicosocial queda conectada con cambios biológicos relevantes para la depresión, sin reducir el trastorno a una causa única (1).

La adversidad temprana añade una dimensión temporal relevante: la exposición durante ventanas críticas del neurodesarrollo programa la sensibilidad futura al estrés mediante cambios persistentes en el eje HPA, la inmunidad y el microbioma, con evidencia de efectos específicos del momento vital en la magnitud del riesgo (1,7). Tan et al. (2021) refuerzan esta conexión mostrando que el estrés en etapas tempranas del desarrollo altera simultáneamente el eje neuroendocrino y la composición del microbioma intestinal, estableciendo un vínculo bidireccional entre ambos sistemas que amplifica la vulnerabilidad depresiva a largo plazo (26).

También Barzilay y Jeste (2026) amplían esta perspectiva temporal señalando que el impacto del exposoma sobre la salud mental varía según el momento vital, con ventanas de especial vulnerabilidad en la infancia, la adolescencia y la vejez, lo que exige estrategias de prevención adaptadas a cada etapa del ciclo vital. Esta vulnerabilidad temprana se confirma además en estudios exposoma-*wide* en población infantil, donde la combinación de factores ambientales en etapas precoces del desarrollo muestra efectos biológicos medibles y acumulativos sobre la salud a largo plazo (27,28).

La epigenética proporciona el puente molecular entre estas exposiciones y sus efectos duraderos sobre la expresión génica. Penner-Goeke y Binder (2019) han descrito cómo la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la regulación por microARNs median la influencia del ambiente sobre genes relacionados con el eje HPA y la neurotransmisión (18). El modelo más documentado implica al gen FKBP5, regulador genético del estrés. Portadores de la variante del alelo de riesgo rs1360780 expuestos a maltrato infantil presentan desmetilación persistente en elementos de respuesta a glucocorticoides (GREs), efecto que es ausente en portadores del alelo mayoritario con la misma exposición (18). Genes como NR3C1 (receptor de glucocorticoides) y SLC6A4 (transportador de serotonina) son también dianas epigenéticas relevantes porque conectan estrés, regulación hormonal y neurotransmisión. Desde el punto de vista biotecnológico, estas marcas pueden estudiarse mediante bisulfito-seq, *arrays* de metilación Illumina,

ChIP-seq para modificaciones de histonas y RNA-seq para microARNs (18). Especialmente relevante es el hallazgo de que los niveles de HDAC2 y HDAC5 (histonas desacetiladas 2 y 5 respectivamente) en leucocitos de sangre periférica se elevan durante el episodio depresivo agudo y se normalizan en remisión, posicionándose como biomarcadores circulantes de monitorización clínica accesibles por RT-qPCR o inmunoensayo (18). El *single-cell RNA sequencing* amplía estas posibilidades al permitir identificar subtipos de microglía y astrocitos con mayor precisión que las clasificaciones M1/M2 (proinflamatorio/antiinflamatorio) o A1/A2 (neurotóxica/neuroprotectora), revelando estados celulares específicos asociados a la depresión (1).

4.7. Alcohol, tabaco y COVID-19: coexposiciones y exposoma agudo.

Sabet y Wyatt (2025) refuerzan en su estudio sobre el impacto del consumo de alcohol un principio fundamental del paradigma exposómico: ninguna exposición actúa de forma aislada (29). El etanol se metaboliza a acetaldehído mediante la enzima alcohol deshidrogenasa y posteriormente a acetato, mientras que el sistema Citocromo P450 2E1 (CYP2E1) genera ROS que contribuyen al daño oxidativo hepático y sistémico (29). Cuando el consumo de alcohol se combina con tabaco, mala dieta, estrés laboral o contaminantes, los efectos se potencian porque comparten rutas finales comunes: inflamación, estrés oxidativo y alteración del metabolismo lipídico. Este principio de coexposición es directamente aplicable a la depresión, donde el riesgo no se incrementa de forma aditiva sino mediante la convergencia sobre mecanismos biológicos compartidos. Instrumentalmente, el estudio del exposoma del alcohol emplea GC-MS para metabolitos volátiles, LC-MS/MS para aductos y metabolitos intermediarios y metabolómica dirigida para el análisis de rutas NAD⁺/NADH (29). Estos perfiles de coexposición son especialmente relevantes en depresión, dado que el consumo de alcohol y tabaco aparecen frecuentemente asociados a otros factores de vulnerabilidad como el estrés crónico o la precariedad social (10,29).

La pandemia de COVID-19 ha supuesto un ejemplo de exposoma psicosocial agudo a escala poblacional. Santomauro et al. (2021) estimaron un incremento de 53,2 millones de casos de depresión mayor y 76,2 millones de casos de trastorno de ansiedad atribuibles directamente a la pandemia, con mayor impacto en mujeres y jóvenes (2). Desde un enfoque biotecnológico, este impacto puede articularse en términos de rutas mediadoras:

activación del eje HPA con hipersecreción de cortisol, inflamación sistémica, alteración del sueño y reducción de actividad física, que en conjunto elevan IL-6, CRP y TNF- α y reducen la resiliencia biológica frente a estresores adicionales (10). La pandemia ilustra cómo exposiciones de naturaleza social y contextual generan respuestas moleculares cuantificables, validando empíricamente la premisa central del exposoma, algo que también había sido previamente descrito por otros autores (25).

4.8. Barreras biológicas como nexos entre el exposoma y el sistema nervioso.

Un resultado común de los estudios analizados muestra que las barreras biológicas (epitelio intestinal, epitelio pulmonar, piel y barrera hematoencefálica) no deben entenderse únicamente como estructuras pasivas de protección, sino como sistemas dinámicos de contacto entre el ambiente y el organismo (24). Passeron et al. (2021) explican esto, mostrando que la piel actúa como órgano sensor del exposoma. Exposiciones agudas a radiación UV, contaminantes y estrés psicológico desencadenan respuestas inmunes locales mediadas por IL-1 β , IL-6 y especies reactivas de oxígeno que pueden propagarse sistémicamente (30).

De forma complementaria, la literatura revisada sugiere que la alteración de estas barreras puede facilitar el paso de señales inflamatorias, antígenos o productos bacterianos hacia el compartimento sistémico, contribuyendo a un estado de inflamación sostenida. En el contexto de la depresión, este mecanismo resulta relevante porque permite conectar exposiciones ambientales, intestinales o cutáneas con respuestas inmunes capaces de influir sobre el sistema nervioso central (24).

Las señales inmunes resultantes (IL-25, IL-33, Linfopoyetina del Estroma Tímico (TSLP)) amplifican la respuesta inflamatoria de forma sostenida y pueden modificar a su vez la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, facilitando la entrada de señales inflamatorias al sistema nervioso central (24). En el contexto de la depresión, este mecanismo establece un puente biológico concreto entre exposiciones ambientales o digestivas y síntomas neuropsiquiátricos. Los marcadores moleculares relevantes incluyen zonulina, claudinas, ocludina, LPS, IgA secretora y marcadores de estrés oxidativo, cuantificables mediante ELISA, *western blot* e inmunohistoquímica (24). En la actualidad, los organoides intestinales representan una plataforma experimental

emergente para modelar y analizar la respuesta de la barrera a exposiciones específicas en condiciones controladas (10,24).

4.9. Integración de resultados, aplicaciones y limitaciones.

La evidencia revisada converge en un modelo en el que la depresión puede interpretarse como el resultado de la interacción entre susceptibilidad biológica individual y exposiciones acumuladas a lo largo del ciclo vital (1,6,7). Distintas exposiciones (estrés, dieta, contaminantes, microbioma, antibióticos, alcohol, contaminación atmosférica) activan rutas moleculares comunes como la inflamación, el estrés oxidativo, la disbiosis o la alteración del eje HPA, que en conjunto modulan el riesgo y la expresión clínica del trastorno (1,7,10). Este modelo explica además la heterogeneidad clínica observada, donde dos pacientes con el mismo diagnóstico pueden presentar perfiles moleculares distintos, con predominio inflamatorio, metabólico, microbiano o epigenético, lo que abre la vía hacia una estratificación biológica con potencial terapéutico. Yassin et al. (2025) ilustran esta posibilidad mediante el concepto de exposotipos, definiendo patrones diferenciados de exposición ambiental acumulada que permiten agrupar a pacientes con perfiles de riesgo distintos, metodología que presenta un claro potencial directo de aplicación a la depresión (31).

Para llevar a cabo este enfoque a la práctica, la revisión permite proponer un panel integrado de biomarcadores organizado en diferentes bloques: exposición química (PFAS, ftalatos, pesticidas, metales y antibióticos en orina y plasma mediante LC-MS/MS, HRMS e ICP-MS); inflamación (IL-1 β , IL-6, TNF- α y CRP por inmunoensayo multiplex); eje neuroendocrino (cortisol y ACTH en saliva); microbioma y metaboloma (16S rRNA-seq, metagenómica shotgun y metabolómica fecal y plasmática para SCFAs, hipurato y metabolitos del triptófano); y epigenética (metilación de NR3C1, SLC6A4 y FKBP5 mediante arrays Illumina o bisulfito-seq). Este panel no tendría finalidad diagnóstica inmediata sino orientativa, permitiendo identificar perfiles de exposición-respuesta y guiar intervenciones más precisas (**Figura 3**).



Figura 3. Modelo integrador del exposoma y salud. El anillo externo recoge las cuatro categorías de exposición (química, ambiental, social y conductual); el anillo intermedio, los mecanismos biológicos mediadores (inflamación sistémica, disbiosis intestinal, disrupción del eje HPA, alteraciones epigenéticas y neurobiológicas); y el círculo central, los principales resultados en salud asociados, incluyendo depresión, ansiedad y enfermedades crónicas y alérgicas. Elaboración propia.

No obstante, la evidencia presenta limitaciones importantes que debemos tener en cuenta. La mayoría de los estudios son transversales, lo que impide establecer causalidad y no permite determinar si una señal molecular precede a la depresión o emerge como consecuencia del trastorno o su tratamiento (16,17,22). Las plataformas ómicas generan miles de señales con alto riesgo de falsos positivos, por ello se deben tener en cuenta variables que pueden distorsionar los resultados, como la dieta del paciente, la medicación que toma o las enfermedades que padece de forma simultánea (17,19). Además, el exposoma cambia con el tiempo, por lo que muestras puntuales pueden no representar la exposición acumulada de años, lo que exige diseños longitudinales. En consecuencia, el objetivo actual debe ser acotado, permitiendo usar el exposoma para comprender los mecanismos y estratificar el riesgo, pero no para sustituir la evaluación clínica.

A pesar de estas limitaciones, el enfoque tiene implicaciones preventivas concretas. Si parte del riesgo depresivo es atribuible a exposiciones modificables, la prevención debería incluir reducción de contaminantes, control del uso innecesario de antibióticos, mejora del patrón dietético y reducción del estrés crónico, medidas biológicamente justificables por su impacto sobre inflamación, microbioma y eje HPA (10,16,22). Desde el punto de vista terapéutico, la estratificación biológica permitiría explorar intervenciones dirigidas

a mecanismos específicos incluyendo moduladores inflamatorios en pacientes con activación inmune predominante (1,6), intervención sobre el microbioma en casos de disbiosis documentada (15), o moduladores epigenéticos cuando se identifiquen alteraciones de metilación relevantes (7,18). Estas posibilidades deben plantearse como horizontes de investigación y no como conclusiones clínicas cerradas, puesto que el valor del enfoque exposómico no reside en ofrecer soluciones definitivas, sino en ampliar el marco de comprensión e intervención sobre la depresión.

Por último, este trabajo se relaciona directamente con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), especialmente con el ODS 3, relativo a la salud y el bienestar, al contribuir a una mejor comprensión de la depresión clínica y a la identificación de factores modificables de riesgo (1,9,10). Asimismo, se vincula con el ODS 10, reducción de las desigualdades, ya que las exposiciones ambientales, sociales y conductuales no se distribuyen de forma homogénea en la población, sino que suelen afectar con mayor intensidad a grupos en situación de vulnerabilidad (2,22). Finalmente, también guarda relación con el ODS 11, ciudades y comunidades sostenibles, debido al papel de la contaminación atmosférica, el entorno urbano y las condiciones ambientales en la salud mental. Por tanto, el estudio del exposoma no solo tiene interés biomédico, sino también preventivo, social y ambiental (23).

5. CONCLUSIONES

La presente revisión permite concluir que el exposoma constituye un marco útil para comprender la depresión clínica más allá de la predisposición genética. La depresión no puede explicarse por una única causa, sino por la interacción acumulativa entre vulnerabilidad biológica y exposiciones ambientales, sociales y conductuales a lo largo de la vida.

Las exposiciones ambientales analizadas, incluyendo contaminantes químicos, contaminación atmosférica, dieta inadecuada, disbiosis intestinal, uso de antibióticos y estrés psicosocial crónico, actúan de forma interrelacionada. Su impacto converge en mecanismos biológicos comunes, como la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la alteración del eje HPA, los cambios epigenéticos y las modificaciones del microbioma intestinal.

La epigenética representa un mecanismo clave para explicar cómo determinadas exposiciones, especialmente en etapas tempranas del desarrollo, pueden dejar huellas duraderas sobre la expresión génica y aumentar la vulnerabilidad depresiva. En este sentido, el exposoma permite integrar factores externos e internos dentro de un mismo modelo explicativo.

Desde una perspectiva biotecnológica, técnicas como la espectrometría de masas, la metabolómica, la metagenómica intestinal y los *arrays* de metilación permiten medir de forma objetiva algunas de estas respuestas biológicas. Estas herramientas abren la posibilidad de identificar perfiles de riesgo más individualizados, aunque todavía no sustituyen a la evaluación clínica.

No obstante, la investigación exposómica presenta limitaciones importantes: predominan los estudios transversales, existen dificultades para establecer causalidad y no se contempla el carácter dinámico del exposoma que exige diseños longitudinales con muestras amplias y seguimiento temporal.

En conjunto, el enfoque exposómico amplía la comprensión de la depresión y refuerza la necesidad de estrategias preventivas, clínicas y ambientales más integradoras. Su valor principal no reside en ofrecer una explicación definitiva, sino en mostrar que la salud mental depende de la interacción continua entre organismo, ambiente y contexto vital.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Zhao K, Zhang Y, Yang S, et al. Neuroinflammation and stress-induced pathophysiology in major depressive disorder: mechanisms and therapeutic implications. *Front Cell Neurosci. Frontiers Media SA.* 2025;19. doi:10.3389/fncel.2025.1538026
- 2) Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2021;398(10312):1700-1712. doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7
- 3) Kendler KS. The dappled nature of causes of psychiatric illness: replacing the organic–functional/hardware–software dichotomy with empirically based pluralism. *Mol Psychiatry.* 2012;17(4):377-388. doi:10.1038/mp.2011.182
- 4) Insel TR. Next-Generation Treatments for Mental Disorders. *Sci Transl Med.* 2012;4(155). doi:10.1126/scitranslmed.3004873
- 5) Peduzzi G, Archibugi L, Farinella R, et al. The exposome and pancreatic cancer, lifestyle and environmental risk factors for PDAC. *Semin Cancer Biol. Academic Press.* 2025;113:100-129. doi:10.1016/j.semcancer.2025.05.004

- 6) Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European Neuropsychopharmacology*. 2017;27(6):554-559. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.04.001
- 7) Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, Mitchell A, Akbarian S. Epigenetic Basis of Mental Illness. *The Neuroscientist*. 2016;22(5):447-463. doi:10.1177/1073858415608147
- 8) Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2005;14(8):1847-1850. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0456
- 9) Erzin G, Gülöksüz S. The exposome paradigm to understand the environmental origins of mental disorders. *Anadolu Psikiyatri Derg. Cukurova University, Faculty of Medicine*. 2021;22(4):171-176. doi:10.5152/alphapsychiatry.2021.21307
- 10) di Renzo L, Gualtieri P, Frank G, et al. Exploring the Exposome Spectrum: Unveiling Endogenous and Exogenous Factors in Non-Communicable Chronic Diseases. *Diseases. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2024;12(8). doi:10.3390/diseases12080176
- 11) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med. Public Library of Science*. 2009;6(7). doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- 12) Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science (1979)*. 2020;367(6476):392-396. doi:10.1126/science.aay3164
- 13) Burkett JP, Miller GW. Using the exposome to understand environmental contributors to psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology. NLM (Medline)*. 2021;46(1):263-264. doi:10.1038/s41386-020-00851-0
- 14) Lai Y, Koelmel JP, Walker DI, et al. High-Resolution Mass Spectrometry for Human Exposomics: Expanding Chemical Space Coverage. *Environ Sci Technol*. 2024;58(29):12784-12822. doi:10.1021/acs.est.4c01156
- 15) Queiroz SAL, Ton AMM, Pereira TMC, et al. The Gut Microbiota-Brain Axis: A New Frontier on Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry. Frontiers Media S.A.* 2022;13. doi:10.3389/fpsy.2022.872594
- 16) Jin Y, Jin X, Ge Z, et al. The association between urinary antibiotics levels and the risk of adolescent depression. *Sci Rep*. 2025;15(1). doi:10.1038/s41598-025-09687-4
- 17) van der Spek A, Stewart ID, Kühnel B, et al. Circulating metabolites modulated by diet are associated with depression. *Mol Psychiatry*. 2023;28(9):3874-3887. doi:10.1038/s41380-023-02180-2
- 18) Penner-Goeke S, Binder EB. Epigenetics and depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(4):397-405. doi:10.31887/DCNS.2019.21.4/binder
- 19) Danieli MG, Casciaro M, Paladini A, et al. Exposome: Epigenetics and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev. Elsevier B.V.* 2024;23(6). doi:10.1016/j.autrev.2024.103584
- 20) Barouki R, Samson M, Blanc EB, et al. The exposome and liver disease - how environmental factors affect liver health. *J Hepatol. Elsevier B.V.* 2023;79(2):492-505. doi:10.1016/j.jhep.2023.02.034

- 21) Vineis P, Robinson O, Chadeau-Hyam M, Dehghan A, Mudway I, Dagnino S. What is new in the exposome? *Environ Int. Elsevier Ltd.* 2020;143. doi:10.1016/j.envint.2020.105887
- 22) Guo J, Garshick E, Si F, et al. Environmental Toxicant Exposure and Depressive Symptoms. *JAMA Netw Open.* 2024;7(7):e2420259. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.20259
- 23) Bhui K, Newbury JB, Latham RM, et al. Air quality and mental health: evidence, challenges and future directions. *BJPsych Open.* 2023;9(4). doi:10.1192/bjo.2023.507
- 24) Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. John Wiley and Sons Inc.* 2022;77(5):1418-1449. doi:10.1111/all.15240
- 25) Farré X, Blay N, Espinosa A, et al. Decoding depression by exploring the exposome-genome edge amidst COVID-19 lockdown. *Sci Rep.* 2024;14(1). doi:10.1038/s41598-024-64200-7
- 26) Tan X, Zhang L, Wang D, et al. Influence of early life stress on depression: from the perspective of neuroendocrine to the participation of gut microbiota. *Aging.* 2021;13(23):25588-25601. doi:10.18632/aging.203746
- 27) Barzilay R, Jeste D v. Exposome and mental health across the lifespan: research and clinical perspectives. *Neuropsychopharmacology. Springer Nature.* Preprint posted online 2026. doi:10.1038/s41386-026-02333-1
- 28) Vrijheid M, Fossati S, Maitre L, et al. Early-life environmental exposures and childhood obesity: An exposome-wide approach. *Environ Health Perspect.* 2020;128(6):1-14. doi:10.1289/EHP5975
- 29) Sabet NH, Wyatt TA. The alcohol exposome. *Alcohol. Elsevier Inc.* 2025;122:81-89. doi:10.1016/j.alcohol.2024.12.003
- 30) Passeron T, Zouboulis CC, Tan J, et al. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. John Wiley and Sons Inc.* 2021;35(10):1963-1975. doi:10.1111/jdv.17432
- 31) Yassin W, Kromenacker B, Green JB, et al. Exposotypes in psychotic disorders. *Sci Rep.* 2025;15(1). doi:10.1038/s41598-025-14438-6

7. ANEXO I

Tabla 1. Tabla resumen de las referencias empleadas para la revisión sistemática, con la tipología de estudio o técnica analítica empleada, los principales hallazgos y el tipo de exposición analizada.

Autores	Título del artículo	Año	Tipo de exposición	Tipo de estudio o técnica analítica	Hallazgo representativo	Referencia
Zhao K, Zhang Y, Yang S, et al.	<u>Neuroinflammation and stress-induced pathophysiology in MDD</u>	2025	Estrés crónico, inflamación	Biomarcadores inflamatorios, neuroinmunología	El estrés activa microglía y citoquinas que contribuyen a depresión.	1
Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, et al.	<u>Global prevalence and burden... COVID-19</u>	2021	Exposición psicosocial masiva	Modelización estadística global	La pandemia incrementó depresión y ansiedad globalmente.	2
Kendler KS	<u>The dappled nature of psychiatric illness</u>	2012	Exposiciones múltiples	Análisis conceptual	La enfermedad mental surge de interacciones entre ambiente y biología.	3
Insel TR	<u>Next-Generation Treatments for Mental Disorders</u>	2012	Exposiciones biológicas y ambientales	Neurocircuitos, biomarcadores	Propone integrar biomarcadores y ambiente en tratamientos.	4
Peduzzi G, Archibugi L, Farinella R, et al.	<u>The exposome and pancreatic cancer</u>	2025	Estilo de vida, tóxicos	Epidemiología ambiental	Marco conceptual del exposoma aplicable a enfermedades crónicas.	5
Pariante CM	<u>Why are depressed patients inflamed?</u>	2017	Estrés, inflamación	Biomarcadores inflamatorios	La resistencia a glucocorticoides favorece inflamación en depresión.	6

Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, et al.	<u>Epigenetic Basis of Mental Illness</u>	2016	Estrés, ambiente, drogas	Epigenómica	El ambiente modifica expresión génica vía epigenética.	7
Wild CP	<u>Complementing the genome with an exposome</u>	2005	Exposiciones ambientales globales	Epidemiología molecular	Introduce el concepto de exposoma.	8
Erzin G, Gülöksüz S	<u>Exposome paradigm in mental disorders</u>	2021	Químicas, sociales, biológicas	Análisis conceptual	El exposoma explica el origen ambiental de trastornos mentales.	9
di Renzo L, Gualtieri P, Frank G, et al.	<u>Exploring the Exposome Spectrum</u>	2024	Endógenas + exógenas	Multi-ómica	Integra metaboloma, dieta y tóxicos en enfermedades crónicas.	10
Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW	<u>The exposome and health</u>	2020	Contaminantes químicos	Química ambiental	La química ambiental afecta salud a múltiples niveles.	12
Burkett JP, Miller GW	<u>Environmental contributors to psychiatric disorders</u>	2021	Exposiciones ambientales múltiples	Epidemiología ambiental	El exposoma captura contribuciones ambientales a psiquiatría.	13
Lai Y, Koelmel JP, Walker DI, et al.	<u>HRMS for Human Exposomics</u>	2024	Exposiciones químicas	HRMS (High-Resolution Mass Spectrometry)	HRMS permite mapear miles de compuestos del exposoma.	14
Queiroz SAL, Ton AMM, Pereira TMC, et al.	<u>Gut Microbiota–Brain Axis</u>	2022	Microbiota, dieta	Microbiota profiling	La microbiota modula inflamación y conducta depresiva.	15
Jin Y, Jin X, Ge Z, et al.	<u>Urinary antibiotics and adolescent depression</u>	2025	Antibióticos ambientales	Análisis observacional	Niveles altos de antibióticos se asocian con depresión adolescente.	16
van der Spek A, Stewart ID, Kühnel B, et al.	<u>Diet-modulated metabolites and depression</u>	2023	Dieta, metabolitos	Metabolómica	Metabolitos dietarios se asocian con depresión.	17

Penner-Goeke S, Binder EB	Epigenetics and depression	2019	Estrés, ambiente	Epigenómica	Cambios epigenéticos inducidos por ambiente contribuyen a depresión.	18
Danieli MG, Casciaro M, Paladini A, et al.	Exposome, Epigenetics and Autoimmune Diseases	2024	Tóxicos, dieta, infecciones	Epigenómica	El exposoma induce cambios epigenéticos relevantes.	19
Barouki R, Samson M, Blanc EB, et al.	The exposome and liver disease	2023	Dieta, tóxicos, microbiota	Multi-ómica	El exposoma afecta órganos periféricos clave para salud mental.	20
Vineis P, Robinson O, Chadeau-Hyam M, et al.	What is new in the exposome?	2020	Exposiciones múltiples	EWAS	Actualiza métodos EWAS aplicables a psiquiatría.	21
Guo J, Garshick E, Si F, et al.	Environmental Toxicant Exposure and Depressive Symptoms	2024	Tóxicos ambientales	Epidemiología ambiental	Exposición a tóxicos se asocia con síntomas depresivos.	22
Bhui K, Newbury JB, Latham RM, et al.	Air quality and mental health	2023	Contaminación del aire	Epidemiología ambiental	Aire contaminado se relaciona con depresión y ansiedad.	23
Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, et al.	Epithelial barrier hypothesis	2022	Exposoma químico y microbioma	Análisis de barrera epitelial	El exposoma altera barreras epiteliales, afectando salud sistémica.	24
Farré X, Blay N, Espinosa A, et al.	Exposome–genome edge during COVID lockdown	2024	Exposición psicosocial + biológica	Interacción exposoma–genoma	Interacción exposoma–genoma modula riesgo de depresión.	25
Tan X, Zhang L, Wang D, et al.	Early life stress and depression	2021	Estrés temprano, microbiota	Neuroendocrinología + microbiota	El estrés infantil altera eje HPA y microbiota.	26
Barzilay R, Jeste DV	Exposome and mental health across lifespan	2026	Exposiciones vitales acumuladas	Epidemiología del ciclo vital	Marco clínico del exposoma en salud mental.	27

Vrijheid M, Fossati S, Maitre L, et al.	<u>Early-life exposures and childhood obesity</u>	2020	Exposiciones tempranas múltiples	EWAS	Metodología aplicable a depresión.	28
Sabet NH, Wyatt TA	<u>The alcohol exposome</u>	2025	Alcohol y metabolitos	Metabolómica del alcohol	Modelo de cómo una sustancia configura riesgo sistémico.	29
Passeron T, Zouboulis CC, Tan J, et al.	<u>Skin acute stress responses to exposome factors</u>	2021	Estrés ambiental agudo	Biomarcadores cutáneos	Impacto del exposoma en estrés biológico periférico.	30
Yassin W, Kromenacker B, Green JB, et al.	<u>Exposotypes in psychotic disorders</u>	2025	Perfiles combinados de exposición	Análisis de exposotipos	Identifica “exposotipos” asociados a psicosis.	31