

Influencia del deterioro del medio ambiente sobre la salud renal: una revisión narrativa

Influence of environmental deterioration on renal health: a narrative review.

Carlos Eduardo Bautista-Bautista^a; José Roberto Campos-Flores^b; José Ángel Hernández-Mariano^c; Yaneth Citlalli Orbe-Orihuela^d

Abstract:

Anthropogenic activities have contributed to the rapid degradation of the environment, which carries a significant risk to the health of people on a global scale. The kidneys are highly sensitive to the characteristics of people's environment, so aspects such as pollution, water scarcity or global warming are ways through which environmental deterioration can have an impact on kidney health. Because kidney disease usually develops gradually without presenting clinical manifestations in the early stages, it is important to know the potential factors associated with its appearance with the intention of being able to undertake preventive measures, especially in populations with a higher risk of exposure to these factors. For this reason, this manuscript presents a narrative review about the possible causes of kidney disease derived from the deterioration of the environment.

Keywords:

Kidney disease; environmental; pollution

Resumen:

Las actividades antropogénicas han contribuido a la rápida degradación del medio ambiente, lo cual conlleva un riesgo importante para la salud de las personas a escala mundial. Los riñones presentan una gran sensibilidad a las características del entorno de las personas, por lo que aspectos como la contaminación, la escasez de agua o el calentamiento global, son vías mediante las cuales el deterioro ambiental pueden repercutir sobre la salud renal. Debido a que la enfermedad renal suele desarrollarse de manera paulatina sin presentar manifestaciones clínicas en las primeras etapas, resulta importante conocer los potenciales factores asociados a su aparición con la intención de poder emprender medidas preventivas especialmente en poblaciones con mayor riesgo de exposición a dichos factores. Por tal motivo, este manuscrito presenta una revisión narrativa acerca de los posibles causantes de enfermedad renal derivados del deterioro del medio ambiente

Palabras Clave:

Enfermedad renal; ambiente; contaminación

^a Escuela Superior de Tlahuelilpan. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; <https://orcid.org/0000-0003-0671-754X>, Email: carlosedubau11@gmail.com

^b Universidad abierta y a distancia de México, <https://orcid.org/0000-0002-1486-1798>, Email: sooo@yahoo.com

^c Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.; <https://orcid.org/0000-0003-0339-5610>, Email: j_a_hm@hotmail.com

^d Autor de Correspondencia, Instituto Nacional de Salud Pública; Morelos; México, <https://orcid.org/0000-0001-7397-9019>, Email jcitla_oro@hotmail.com

Introducción

El medioambiente es el espacio ecológico que alberga componentes bióticos (vivos) y abióticos (no vivos). Entre los componentes bióticos se encuentran la flora, fauna y seres humanos; mientras que los componentes abióticos lo conforman, suelos, lagos, o aire. El deterioro o degradación medioambiental se refiere al conjunto de afectaciones al suelo, al agua, al aire y a la biodiversidad del entorno como consecuencia principalmente de la actividad humana [1]. El deterioro ambiental tiene influencias importantes en la salud de las personas [2]. De acuerdo con datos reportados por la Organización Mundial de la Salud, tan sólo en el año 2016, el 23% de los decesos a nivel mundial fueron atribuidos a factores ambientales potencialmente modificables, siendo las naciones de ingresos bajos y medios las más afectadas, a pesar de que las tasas más altas per cápita de contaminantes no provienen de ellas sino de los países desarrollados. Esto pone de manifiesto que las poblaciones que menos han contribuido al problema de la contaminación son las más afectadas [3].

Las actividades antropogénicas, (principalmente aquellas que se relacionan con el modo de producción y consumo de energía) contribuyen a la contaminación de los diferentes ecosistemas que hay en el planeta y al calentamiento global, los cuales, tienen un importante impacto negativo en el medio ambiente. Actualmente es bien sabido que elementos físicos, químicos y biológicos externos a una persona inciden en el proceso de salud-enfermedad, por tal motivo, el deterioro del medio ambiente juega un papel fundamental en la morbilidad y mortalidad de las poblaciones humanas. [4, 5]. Debido a que los riñones son los órganos responsables de excretar productos de desecho del cuerpo, están constantemente expuestos a toxinas y contaminantes que provienen del entorno de los individuos y, por lo tanto, son susceptibles a los efectos adversos derivados de la degradación del medio ambiente [6, 7].

El reconocimiento del efecto negativo del deterioro ambiental en la salud humana es crucial para poder emprender estrategias apropiadas de mitigación y prevención que permitan proteger la vida y la salud en nuestro planeta. Sin embargo, a pesar de ser una preocupación mundial urgente, muchos profesionales de la salud desconocen el vínculo entre el medio ambiente y la salud renal, por ello en esta revisión narrativa, abordados los mecanismos mediante los cuales deterioro del medio ambiente están afectando la salud renal.

Contaminación ambiental y salud renal

Se entiende por contaminación a la introducción directa o indirecta de compuestos nocivos (químicos, físicos o biológicos) en el medio ambiente, provocando que este sea inseguro o no apto para los seres vivos que en él habitan. En la actualidad son cada vez más los lugares en el mundo que dependen de combustibles fósiles (carbón, gas natural y petróleo) para generar energía [8, 9]. El principal inconveniente con este tipo de combustibles es que liberan grandes cantidades de dióxido de carbono (CO₂). Sumado a lo anterior, la quema

de residuos de cultivos, así como la quema de residuos plásticos, incluido el material de embalaje utilizado para dispositivos sanitarios (que se ha incrementado durante la pandemia de COVID-19) contribuyen a la contaminación del aire con gases tóxicos. Tanto la contaminación del aire ambiental como la doméstica se han relacionado con enfermedades crónicas y mayor mortalidad principalmente en países con economías emergentes [10, 11]. Los riñones, son las principales vías de eliminación de toxinas, esta característica los vuelve vulnerables a los efectos adversos de dichos contaminantes [12]. No obstante, aún se requiere de mayor información para comprender si la contaminación aumentan la vulnerabilidad de afecciones relacionados con el sistema urinario. Por ejemplo, un estudio realizado en China encontró que la exposición a largo plazo a la contaminación del aire, medida por el aumento de concentraciones ambientales de PM 2.5 (una mezcla de partículas sólidas y líquidas con un diámetro de <2.5 micras), se asoció con la incidencia de nefropatía membranosa, una enfermedad autoinmune caracterizada por un aumento de la excreción de proteínas en la orina y un mayor riesgo a largo plazo de insuficiencia renal [13]. Las partículas PM 2.5 más pequeñas son capaces de atravesar la barrera alveolo capilar, luego se transfieren a los riñones a través de la circulación sanguínea y comienzan a acumularse. Cuando las cantidades de sustancias nocivas (PM 2.5) exceden el nivel de compensación renal, provocaran un daño en los riñones [12, 13].

El consumo de agua potable contaminada también ha sido asociado con diferentes alteraciones en la salud humana, entre las que se incluye el deterioro de la función renal. Los metales pesados son un grupo de elementos químicos que presentan una densidad alta (mayor a 4 g/cm³), entre ellos se encuentran el cadmio, el mercurio, el plomo, el cromo y el platino. En algunos casos el agua sufre un enriquecimiento natural de dichos metales al pasar por acuíferos formados por rocas que los contienen en su composición. No obstante, la principal causa de contaminación de las aguas por metales pesados es debido a las descargas de aguas residuales que resultan de diversas actividades antropogénicas, como la industrial o minería [7, 14]. La extensión del daño renal por metales pesados depende de la naturaleza, la dosis, y la duración de la exposición. Se ha demostrado que tanto la intoxicación aguda como la crónica causan nefropatías, con varios niveles de gravedad que van desde disfunciones tubulares hasta la insuficiencia renal [15, 16]

Cambio climático y salud renal

Se entiende por cambio climático a las modificaciones de la temperatura y los patrones del clima, como consecuencia de causas naturales y, principalmente, por la actividad del ser humano. El incremento en la frecuencia y duración de las olas de calor son efectos del cambio climático [6, 7]. El cambio climático tiene repercusiones importantes para asegurar la disponibilidad de alimentos y de agua potable, lo cual ha sido asociado con alteraciones a nivel renal. Dado que la

enfermedad renal suele iniciar y desarrollarse de forma insidiosa, resulta de gran relevancia conocer los mecanismos que vinculan al cambio climático con la enfermedad renal, los cuales se describen a continuación

a) Seguridad alimentaria

La seguridad alimentaria hace referencia a la disponibilidad permanente a una alimentación suficiente, equilibrada y sin riesgos, de tal forma que se la totalidad de personas que conforman una comunidad puedan cubrir sus necesidades nutricionales de una determinada comunidad. [17]. El cambio climático impacta negativamente en la disponibilidad de los alimentos ya que los fenómenos ambientales pueden afectar los sectores relacionados con su producción como es el caso de la pesca o la ganadería. Esto a su vez conlleva a otros factores (como la interrupción del comercio de alimentos) que condicionan la disponibilidad de los mismos [17, 18]. Existen datos que muestran que una alimentación inadecuada puede afectar la salud renal [19]. Por ejemplo, las mujeres embarazadas que sufren malnutrición suelen tener hijos con bajo peso al nacer, esta última condición incrementa el riesgo de enfermedad renal en etapas posteriores de la vida [20]. Además, el consumo de alimentos apropiados en cantidades subóptimas, como frutas y verduras, o bien consumir alimentos inapropiados (ya sea por su calidad o tipo) también aumentan el riesgo de desarrollo o progresión de enfermedades renales [19].

b) Escasez de agua potable

De acuerdo con datos del Informe Mundial sobre el Desarrollo Mundial de las Naciones Unidas del año 2018, el 47% de la población de todo el planeta vive en zonas con escasez de agua durante al menos un mes al año [21]. Un consumo subóptimo de agua está directamente relacionado con la enfermedad renal, ya que esta ayuda a los riñones a eliminar los desechos de la sangre en forma de orina, así como gérmenes del tracto urinario [22, 23]. El agua también ayuda a mantener los vasos sanguíneos abiertos para que la sangre con nutrientes importantes pueda viajar libremente a los riñones. Estudios han mostrado que la deshidratación frecuente, incluso si es leve, se asocia con daño renal permanente, ya que puede causar una acumulación de desechos y ácidos en el cuerpo y puede obstruir los riñones con proteínas musculares (mioglobina) [24, 25]. La deshidratación también puede contribuir a la nefrolitiasis (formación cálculos duros hechos de minerales que se forman dentro de los riñones) e infecciones del tracto urinario, las cuales pueden provocar daño renal si no se tratan rápidamente [24].

La escasez de agua ocasiona que las personas compren y consuman una mayor cantidad de bebidas azucaradas o carbonatadas [26], las cuales además de tener una afectación directa en los riñones [27], incrementan el riesgo de obesidad [28]. La obesidad ocasiona alteraciones metabólicas que pueden influir en el desarrollo de diferentes enfermedades que afectan negativamente a los riñones [29]. La obesidad produce daño renal de forma secundaria, pues incrementa el riesgo de diabetes e hipertensión, las cuales por sí misma son factores de riesgo para la enfermedad renal [30]; no obstante, la obesidad puede producir de forma directa daño renal a través de distintos mecanismos. La

obesidad conlleva una desregulación de la secreción de adipocitocinas, aumentando de este modo la segregación de leptina, la cual, ocasiona un aumento del estrés oxidativo, estimula el sistema nervioso simpático, e incrementa la proteinuria, la glomeruloesclerosis y la fibrosis renal [31]. Evidencia también ha mostrado que la obesidad aumenta también la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, lo que conlleva a la reducción en la entrega de sodio a nivel de la mácula densa, produce también un aumento del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, vasodilatación de la arteriola aferente, aumento de presión intraglomerular, y proteinuria, lo que conlleva implicaciones importantes para la salud renal [32, 33].

Es preciso mencionar que para llevar a cabo el tratamiento sustitutivo renal (recurso terapéutico que sustituye de forma artificial la función depuradora y ultra filtradora de los riñones a través de la diálisis o la hemodiálisis), se requiere de la disposición de grandes cantidades de agua de alta calidad. Por ejemplo, por cada sesión de hemodiálisis para una persona se requiere aproximadamente 300 litros, por lo que en lugares con escasez de agua, este líquido se a través de camiones cisterna que transportan agua desde otros lugares [10]. Estas fuentes no convencionales para obtener agua limpia implica riesgos importantes para estos pacientes, como quedó ya documentado en un caso reportado en Caruaru, Brasil, cuando al fallar el suministro público de agua potable a causa de la sequía, se recurrió a un camión cisterna para transportar agua desde otra comunidad, con la intención de emplearla en el tratamiento de hemodiálisis de un grupo de pacientes, lo que condujo a que se expusieran a microcistinas, las cuales son toxinas producidas por cianobacterias [34]

c) Estrés por calor y enfermedad renal

El estrés por calor se refiere a la carga de calor neta a la que se expone una persona a partir del aporte combinado del calor metabólico, los factores ambientales y la ropa que se lleva puesta, lo que puede traer efectos nocivos para la salud [35]. Es bien conocido que en las regiones con climas extremadamente cálidos conducen a estrés por calor que puede impactar directamente la salud renal al promover el desarrollo de cálculos renales, además los golpes de calor ocasionan rhabdomiólisis y lesión térmica directa lo que contribuye al desarrollo de enfermedad renal aguda, especialmente en zonas con un acceso restringido a agua potable [36]. Se ha sugerido también que la lesión renal aguda inducida por calor está asociada con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica [37]. De hecho, desde hace dos décadas se ha descrito en muchas regiones de todo el mundo una condición de salud renal denominada enfermedad renal mesoamericana [38, 39], la cual fue descrita por primera vez entre los jóvenes trabajadores agrícolas varones en América Central que se presentaron a los hospitales con insuficiencia renal crónica avanzada. Ninguno de estos trabajadores presentaba los factores de riesgo clásicos de la enfermedad renal crónica. En contraste con las manifestaciones habituales de afectaciones en la salud renal, estos pacientes no presentaron antecedentes de edema y/o hipertensión, y las pruebas mostraron poca o ninguna proteinuria. Estos hallazgos clínicos y de

laboratorio sugiere una afectación predominante del compartimiento tubulointersticial de los riñones. En los años siguientes se documentaron casos de esta condición en países de América, Europa, Asia y África [40].

A la fecha se desconoce la etiología de la enfermedad renal mesoamericana, se han propuesto como posibles causas la exposición a agroquímicos (por ejemplo, plaguicidas), el estrés por calor, factores genéticos y la contaminación del agua potable con metales pesados [38]. Sin embargo, datos provenientes de América Central han mostrado que los episodios repetidos de deshidratación secundaria a la exposición al calor intenso llevan a episodios recurrentes de enfermedad renal aguda que eventualmente conllevan a la presencia de la enfermedad renal crónica, lo que hace que el estrés por calor sea el principal factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad renal mesoamericana [40].

d) *Cambio climático y su relación con patógenos asociados a la enfermedad renal*

El incremento de los asentamientos humanos, así como las alteraciones en variables meteorológicas, derivadas del cambio climático, conllevan a la migración de animales terrestres y de aves. Dicho cambio ecológico aumenta la interacción entre los seres humanos y patógenos desconocidos. La pérdida de biodiversidad también incrementa la cantidad de huéspedes susceptibles a dichos patógenos, lo que resulta en una mayor cantidad de brotes de enfermedades infecciosas reemergente y emergentes, como el caso el SARS-CoV-2 que es el agente causal de la pandemia de COVID-19 [41]. Datos han mostrado que los personas que han infección severa por COVID-19 presentan un mayor riesgo de enfermedad renal. Además, las tasas de mortalidad por COVID-19 son más altas en aquellos pacientes que presentan lesión renal previa [42, 43]. Los cambios en la biodiversidad (disminución en el número, la variabilidad genética y la variedad de las comunidades biológicas en un ecosistema) pueden influir también en la salud renal. El clima cálido promueve la migración de mosquitos y diversos vectores a otras regiones, en las que antes no existían, esto incrementa el rango de huéspedes reservorios y las tasas de picaduras, así como las tasas de transmisión de enfermedades parasitarias [44]. Datos muestran cambios importantes en el clima de diferentes regiones del mundo. Actualmente en el noroeste de Europa tiene un clima más cálido y húmedo, lo que hace más favorable la subsistencia de mosquitos Aedes, un vector de varias enfermedades virales que causan lesión renal. De igual forma, África sudoriental se han vuelto vulnerables a la propagación de esquistosomiasis, una enfermedad causada por gusanos parásitos llamados esquistosomas que infecta el tracto urinario o los intestinos y puede causar obstrucción del tracto urinario e insuficiencia renal [45].

Impacto de la terapia renal sobre el medio ambiente

Todos los aspectos relacionados con la atención a la salud conllevan un impacto sobre la huella de carbono (indicador ambiental que refleja la cantidad de gases de efecto invernadero producidos por actividades antropogénicas, expresado como dióxido de carbono [CO₂] equivalente) desde la construcción y funcionamiento de hospitales, hasta la gestión de residuos, y la producción de medicamentos [46]. De hecho, datos recientes sugieren que el sector salud contribuye al 4.4 % de las emisiones totales de gases de efecto invernadero a escala mundial [47].

Entre las distintas terapias médicas, la diálisis tiene una huella de carbono particularmente grande [48]. Datos provenientes del Reino Unido, mostraron que el servicio de diálisis contribuyó al 62.5% de todas las emisiones de gases de carbono una clínica de nefrología [48]. Información proveniente de países desarrollados como Australia, Francia y Reino Unido han mostrado que las emisiones de carbono en las unidades de hemodiálisis oscilan entre 3.8 y 10.2 toneladas de CO₂ al año, lo que se atribuye al consumo de electricidad, el agua y el gas durante las sesiones de hemodiálisis [49].

Por su parte, la diálisis peritoneal domiciliar también contribuye de forma importante en la huella de carbono, principalmente a causa del embalaje y transporte de materiales, electricidad (empleada para la diálisis automatizada) y eliminación de residuos [50]. Tanto diálisis como la hemodiálisis conducen a la generación de residuos que incluyen residuos plásticos, la mayoría de los cuales no son reciclables [49].

Conclusiones

Factores derivados del deterioro ambiental como la contaminación, el cambio climático, la escasez de agua potable y la inseguridad alimentaria parecen jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad renal. De tal forma que es imperante generar estrategias de mitigación minimizar el impacto del cambio climático en la salud renal, lo cual requiere de una respuesta organizada de toda la sociedad y los gobiernos para lograr cambios efectivos.

Es importante resaltar que aunque se han propuestos potenciales mecanismos biológicos que sustentan el vínculo entre la salud renal y la degradación del medio ambiente, es necesario seguir generando evidencia básica y epidemiológica que permita una mejor comprensión de esta problemática, ya que, algunos procesos biológicos como los mecanismos patogénicos de los contaminantes ambientales se han centrado en la inflamación sistémica y el estrés oxidativo, y los mecanismos detallados de la patogénesis de enfermedades renales específicas aún no se conocen por completo. Además, es necesario conocer cómo actúan de forma conjunta los diferentes factores derivados de la degradación ambiental, en particular la compleja interacción entre las altas temperaturas, la contaminación del aire y los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión, la diabetes y la obesidad. También se requiere identificar el impacto que tiene la degradación ambiental sobre la el comportamiento de búsqueda de salud de las poblaciones afectadas, de modo que se

puedan desarrollar e implementar soluciones integrales y sostenibles.

Referencias

- [1] Gordon Ada. 2005. Overview of vaccines and vaccination. *Mol Biotechnol* 29, 3 (March 2005), 255–272. DOI:https://doi.org/10.1385/MB:29:3:255
- [2] Adeel Afzal. 2020. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. *J Adv Res* 26, (August 2020), 149–159. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.08.002
- [3] S. Akash, Baskaran Sivaprakash, Natarajan Rajamohan, C. Muruga Pandiyan, and Dai-Viet N. Vo. 2022. Pesticide pollutants in the environment – A critical review on remediation techniques, mechanism and toxicological impact. *Chemosphere* 301, (August 2022), 134754. DOI:https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134754
- [4] Sohail Akhtar, Jamal Abdul Nasir, and Andrew Hinde. 2020. The prevalence of hepatitis C virus infection in β -thalassemia patients in Pakistan: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 20, 1 (April 2020), 587. DOI:https://doi.org/10.1186/s12889-020-8414-5
- [5] Brook K. Baker. 2016. Trans-Pacific Partnership Provisions in Intellectual Property, Transparency, and Investment Chapters Threaten Access to Medicines in the US and Elsewhere. *PLOS Medicine* 13, 3 (March 2016), e1001970. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001970
- [6] Patricia Botella-Pavía and Manuel Rodríguez-Concepción. 2006. Carotenoid biotechnology in plants for nutritionally improved foods. *Physiologia Plantarum* 126, 3 (2006), 369–381. DOI:https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00632.x
- [7] Ereck Chakauya, Katy M. Coxon, Heather M. Whitney, Jennifer L. Ashurst, Chris Abell, and Alison G. Smith. 2006. Pantothenate biosynthesis in higher plants: advances and challenges. *Physiologia Plantarum* 126, 3 (2006), 319–329. DOI:https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00683.x
- [8] Abdallah S. Daar, Halla Thorsteinsdóttir, Douglas K. Martin, Alyna C. Smith, Shauna Nast, and Peter A. Singer. 2002. Top ten biotechnologies for improving health in developing countries. *Nat Genet* 32, 2 (October 2002), 229–232. DOI:https://doi.org/10.1038/ng1002-229
- [9] Shakeela Daud, Saqib Shahzad, Muhammad Shafique, Munir Ahmad Bhinder, Muhammad Niaz, Asif Naeem, Zia ur Rehman, and Tayyab Husnain. 2014. Optimization and Validation of PCR protocol for three Hypervariable Regions (HVI, HVII and HVIII) in Human Mitochondrial DNA. *Advancements in Life Sciences* 1, 3 (May 2014), 165–170.
- [10] Theo Dingermann. 2008. Recombinant therapeutic proteins: production platforms and challenges. *Biotechnol J* 3, 1 (January 2008), 90–97. DOI:https://doi.org/10.1002/biot.200700214
- [11] M. Dua, A. Singh, N. Sethunathan, and A. K. Johri. 2002. Biotechnology and bioremediation: successes and limitations. *Appl Microbiol Biotechnol* 59, 2–3 (July 2002), 143–152. DOI:https://doi.org/10.1007/s00253-002-1024-6
- [12] Bradford D. Gessner, David Kaslow, Jacques Louis, Kathleen Neuzil, Katherine L. O'Brien, Valentina Picot, Tikki Pang, Umesh D. Parashar, Mitra Saadatian-Elahi, and Christopher B. Nelson. 2017. Estimating the full public health value of vaccination. *Vaccine* 35, 46 (November 2017), 6255–6263. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.048
- [13] Subhrajyoti Ghosh, Karabi Datta, and Swapan K. Datta. 2019. 7 - Rice vitamins. In *Rice (Fourth Edition)*, Jinsong Bao (ed.). AACC International Press, 195–220. DOI:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811508-4.00007-1
- [14] Klaus Graumann and Andreas Premstaller. 2006. Manufacturing of recombinant therapeutic proteins in microbial systems. *Biotechnol J* 1, 2 (February 2006), 164–186. DOI:https://doi.org/10.1002/biot.200500051
- [15] Varsha Gupta, Manjistha Sengupta, Jaya Prakash, and Baishnab Charan Tripathy. 2016. An Introduction to Biotechnology. *Basic and Applied Aspects of Biotechnology* (October 2016), 1–21. DOI:https://doi.org/10.1007/978-981-10-0875-7_1
- [16] Mohamed F. Hamoda. 2006. Air pollutants emissions from waste treatment and disposal facilities. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 41, 1 (2006), 77–85. DOI:https://doi.org/10.1080/10934520500298895
- [17] Ian M Head and Richard PJ Swannell. 1999. Bioremediation of petroleum hydrocarbon contaminants in marine habitats. *Current Opinion in Biotechnology* 10, 3 (June 1999), 234–239. DOI:https://doi.org/10.1016/S0958-1669(99)80041-X
- [18] Takahiro Ishikawa, John Dowdle, and Nicholas Smirnov. 2006. Progress in manipulating ascorbic acid biosynthesis and accumulation in plants. *Physiologia Plantarum* 126, 3 (2006), 343–355. DOI:https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00640.x
- [19] A. Ito, T. Takachi, J. Aizawa, and T. Umita. 2001. Chemical and biological removal of arsenic from sewage sludge. *Water Science and Technology* 44, 10 (November 2001), 59–64. DOI:https://doi.org/10.2166/wst.2001.0581
- [20] Meena Kapahi and Sarita Sachdeva. 2019. Bioremediation Options for Heavy Metal Pollution. *J Health Pollut* 9, 24 (December 2019), 191203. DOI:https://doi.org/10.5696/2156-9614-9.24.191203
- [21] Divjot Kour, Tanvir Kaur, Rubee Devi, Ashok Yadav, Manali Singh, Divya Joshi, Jyoti Singh, Deep Chandra Suyal, Ajay Kumar, Vishnu D. Rajput, Ajar Nath Yadav, Karan Singh, Joginder Singh, Riyaz Z. Sayyed, Naveen Kumar Arora, and Anil Kumar Saxena. 2021. Beneficial microbiomes for bioremediation of diverse contaminated environments for environmental sustainability: present status and future challenges. *Environ Sci Pollut Res Int* 28, 20 (May 2021), 24917–24939. DOI:https://doi.org/10.1007/s11356-021-13252-7
- [22] Zhenhua Li, Pengzhi Dong, Meijing Ren, Yawen Song, Xiaolong Qian, Yiling Yang, Shuai Li, Xinmin Zhang, and Fangfang Liu. 2016. PD-L1 Expression Is Associated with Tumor FOXP3+ Regulatory T-Cell Infiltration of Breast Cancer and Poor Prognosis of Patient. *J Cancer* 7, 7 (April 2016), 784–793. DOI:https://doi.org/10.7150/jca.14549
- [23] Angelique Y. Louie, Martina M. Hüber, Eric T. Ahrens, Ute Rothbächer, Rex Moats, Russell E. Jacobs, Scott E. Fraser, and Thomas J. Meade. 2000. In vivo visualization of gene expression using magnetic resonance imaging. *Nat Biotechnol* 18, 3 (March 2000), 321–325. DOI:https://doi.org/10.1038/73780
- [24] Paola Lucca, Richard Hurrell, and Ingo Potrykus. 2002. Fighting Iron Deficiency Anemia with Iron-Rich Rice. *Journal of the American College of Nutrition* 21, sup3 (June 2002), 184S-190S. DOI:https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719264
- [25] I. P. Nascimento and L. C. C. Leite. 2012. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Braz J Med Biol Res* 45, 12 (December 2012), 1102–1111. DOI:https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500142
- [26] Organización Mundial de la Salud. 2020. Las 10 principales causas de muerte. Retrieved March 31, 2021 from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
- [27] C. J. Palmer, J. F. Lindo, W. I. Klaskala, J. A. Quesada, R. Kaminsky, M. K. Baum, and A. L. Ager. 1998. Evaluation of the OptiMAL test for rapid diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum malaria. *J Clin Microbiol* 36, 1 (January 1998), 203–206. DOI:https://doi.org/10.1128/JCM.36.1.203-206.1998
- [28] Jeroen Pollet, Wen-Hsiang Chen, and Ulrich Strych. 2021. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev* 170, (March 2021), 71–82. DOI:https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.001
- [29] Marcus Shaker, Elizabeth Phillips, Kimberly G. Blumenthal, Elissa M. Abrams, Aleena Banerji, John Oppenheimer, Timothy K. Vander Leek, Douglas P. Mack, Paige G. Wickner, Alexander G. Singer, David A. Khan, and Matthew Greenhawt. 2021. The Importance of a Timely Second Dose of the 2021 COVID-19 mRNA Vaccine Depends on the Protection Afforded by a First Dose and Subsequent Risk of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9, 7 (July 2021), 2556–2561. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.015
- [30] Gary Walsh. 2003. Pharmaceutical biotechnology products approved within the European Union. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 55, 1 (January 2003), 3–10. DOI:https://doi.org/10.1016/S0939-6411(02)00165-0

- [31] Kazuya Watanabe. 2001. Microorganisms relevant to bioremediation. *Current Opinion in Biotechnology* 12, 3 (June 2001), 237–241. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0958-1669\(00\)00205-6](https://doi.org/10.1016/S0958-1669(00)00205-6)
- [32] Rebecca E. Watson, Catherine F. Jacobson, Amy Lavin Williams, W. Brian Howard, and John M. DeSesso. 2006. Trichloroethylene-contaminated drinking water and congenital heart defects: A critical analysis of the literature. *Reproductive Toxicology* 21, 2 (February 2006), 117–147. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.07.013>
- [33] World Health Organization. 2021. Malnutrition. Retrieved September 5, 2022 from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
- [34] World Health Organization. Enfermedades Transmisibles - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. Retrieved September 5, 2022 from <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-transmisibles>
- [35] Lu Zhang, Wei Wang, and Shixia Wang. 2015. Effect of vaccine administration modality on immunogenicity and efficacy. *Expert Rev Vaccines* 14, 11 (2015), 1509–1523. DOI:<https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1081067>
- [36] Michael B. Zimmermann and Kristien Boelaert. 2015. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3, 4 (April 2015), 286–295. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)