



# Cloruro de potasio y su impacto fisiológico adverso sobre el modelo larvario del mosquito *Aedes aegypti* en el protocolo *Aa-Global-Tox*

Adverse physiological impact of potassium chloride on the larval model of the *Aedes aegypti* mosquito in the *Aa-Global-Tox* protocol

AURORA V. BARRIOS RUDAS<sup>\*1</sup>, MARCO A. ÁLVAREZ OCHOA<sup>\*\*2</sup>, ELIANA NAVARRO SCIOSCIA<sup>\*3</sup>, MARÍA I. RAMOS MORILLO<sup>\*\*4</sup>

## Resumen

El KCl es un compuesto de múltiples aplicaciones y efectos variados. Se ha reportado que actúa como un eficaz fertilizante. Asimismo, cumple un papel importante en la homeostasis del ser humano. Sin embargo, la variabilidad en sus concentraciones séricas puede resultar tóxica. Esta "multibioactividad" del KCl ha sido poco explorada. En este trabajo se evaluó el impacto fisiológico adverso del KCl en el modelo larvario del mosquito *Aedes aegypti*, aplicando el protocolo *Aa-integral-Tox*. De dicho protocolo se obtuvo la  $CL_{50}$  a una  $t=3h$  de 30,44mM, dentro de un IC95% de 28,82 a 43,55mM, lo que permitió evaluar la actividad motora y la actividad cardiaca contráctil a través del tiempo, así como la dinámica del equilibrio iónico, determinada en los sobrenadantes de los extractos de las poblaciones larvarias control y tratadas, respectivamente. Se determinó una disminución significativa en la trayectoria y la velocidad angular del 60,25% ( $p<0,0001$ ), así como de la frecuencia de contracción cardiaca. Por otra parte, la variabilidad iónica en la población larvaria tratada presentó una disminución de la concentración de los iones  $Na^+$  y  $Cl^-$  y un incremento del  $K^+$ , respecto al control. El protocolo *Aa-integral-Tox*, permitió evaluar la letalidad y el impacto fisiológico adverso del KCl, a través de: la identificación de la actividad plaguicida del KCl contra la población larvaria del *Aedes aegypti*, mediante la reducción de la actividad motora y la actividad cardiaca contráctil, así como la variabilidad en las concentraciones de los metabolitos de la población larvaria sobreviviente a la concentración subletal.

**Palabras clave:** KCl, multibioactividad, larvas de *Aedes aegypti*, *Aa-integral-Tox*, actividad motora, actividad cardiaca contráctil, dinámica del equilibrio iónico, impacto fisiológico adverso

## Abstract

KCl is a compound with multiple applications and varied effects. It has been reported to act as an effective fertilizer. It also plays an important role in human homeostasis. However, the variability in its serum concentrations can be toxic. The multibioactivity of KCl has been little explored. This work evaluated the adverse physiological impact of KCl on the larval model of the *Aedes aegypti* mosquito, applying the *Aa-integral-Tox* protocol. From this protocol, the  $LC_{50}$  at  $t=3h$  of 30.44 mM was obtained, within a 95% CI of 28.82 to 43.55 mM, which allowed the evaluation of motor activity and cardiac contractile activity over time, as well as the dynamics of ionic equilibrium, determined in the supernatants of the extracts of the control and treated larval populations, respectively. A significant decrease in trajectory and angular velocity of 60.25% ( $p < 0.0001$ ) was observed, along with a reduction in the frequency of cardiac contractions. On the other hand, the ionic variability in the treated larval population showed a decrease in the concentration of  $Na^+$  and  $Cl^-$  ions and an increase in  $K^+$  ions compared to the control. The *Aa-integral-Tox* protocol allowed to evaluate the lethality and the adverse physiological impact of KCl, through the identification of the pesticidal activity of KCl against the larval population of *Aedes aegypti*, by reducing motor activity and cardiac contractile activity, as well as the variability in the concentrations of the metabolites of the larval population surviving at the sublethal concentration.

**Keywords:** KCl, multibioactivity, *Aedes aegypti* larvae, *Aa-integral-Tox*, motor activity, cardiac contractile activity, ionic balance dynamics, adverse physiological impact

\*Sección de Microscopía, Instituto Anatómico José Izquierdo, Facultad de Medicina \*\*Laboratorio de Inmunoquímica y Ultraestructura Toxinológica. Instituto Anatómico José Izquierdo, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. República Bolivariana de Venezuela. Caracas 1040, Distrito Capital. Correspondencia: alvarezmenator@gmail.com

Orcid: [10000-0002-4712-0793](https://orcid.org/0000-0002-4712-0793)

[20000-0002 1781-4532](https://orcid.org/0000-0002-1781-4532)

[30000-0002-4049-061X](https://orcid.org/0000-0002-4049-061X)

[40000-0003-3770-2818](https://orcid.org/0000-0003-3770-2818)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2025.88.1-2.6](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2025.88.1-2.6)

Disponible: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ff](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff)

Recepción: 27/02/2025

Aprobación: 7/04/2025

## Introducción

El cloruro de potasio, KCl, es un compuesto de gran importancia en la medicina que se ha empleado para tratar o mantener la presión arterial en niveles normales o estables, debido a su capacidad para preservar la función mitocondrial, ejercer un efecto antiapoptótico sobre las lesiones miocárdicas y servir de cardioprotector (Andersen y col., 1985; Rodan, 2017; Iqbal y col., 2019; Madadi y col., 2022). Asimismo, tiene un papel modulador en una variedad de procesos fisiológicos y celulares, tales como la transmisión del impulso nervioso, contracción del músculo liso y esquelético, secreción gástrica, función renal, síntesis de proteínas y metabolismo de carbohidratos, por lo que, el mantenimiento del balance de este compuesto dentro del organismo es de vital importancia para la homeostasis del mismo (Tejada Cifuentes, 2008). Una concentración sérica de KCl, muy baja o muy elevada tiene efectos dañinos o tóxicos sobre la función del corazón y de otros órganos, es debido a esto, que su administración requiere de conocimientos a fin de evitar complicaciones que puedan deteriorar la salud del individuo o incluso causar su muerte (Rodríguez, 2021). Otra de las aplicaciones del cloruro de potasio, ha sido en la producción alimentaria como fertilizante en cultivos hortícolas, específicamente en sistemas hidropónicos, debido a su alta solubilidad, bajo costo y alta concentración de potasio (Ayala y col., 2019). Así mismo, se ha reportado que actúa como agente plaguicida. Embarcaciones y/o equipos marinos expuestos a biomassas acuáticas como el mejillón, utilizan el KCl para descontaminar las superficies expuestas a este organismo, debido a la eficacia y rapidez con la cual es capaz de inducir su muerte (Davis y col., 2018; Wang

y col., 2018b). Esta doble acción del KCl, define una “multibioactividad” que hasta la fecha ha sido poco explorada. Sin embargo, digna de ser valorada debido al impacto fisiológico adverso que pudiera estar generando sobre los organismos vivos, bien sea, causando la muerte poblacional de microorganismos invasores, en el caso de su acción plaguicida, o bien, induciendo trastornos neurocardiotóxicos, como ha sido sugerido por otros autores (Wang y col., 2018a; Reinecker y col., 2020). En tal sentido, incrementar el número de bioensayos *in vivo* que analicen la letalidad o actividad plaguicida del KCl, conjuntamente con la evaluación de la expresión de cualquier impacto fisiológico adverso durante su aplicación, es de gran importancia. Cabe destacar que, todas sus aplicaciones han sido reportadas como dependientes de la concentración y el tiempo de exposición, así, altas y/o bajas concentraciones, conjuntamente con tiempos de exposición, que van desde los segundos hasta horas y días de tratamiento, han sido descritos (Fujimura y Usuki, 2017). Es por ello, que en el presente trabajo nos planteamos evaluar el impacto fisiológico adverso del KCl haciendo uso del modelo larvario del mosquito *Aedes aegypti*, en un protocolo definido en nuestro laboratorio como el *Aa-integral-Tox* (Álvarez y col., 2022). El mencionado protocolo, ha estado inspirado en el modelo larvario del pez cebra (Cornet y col., 2017), con el cual hemos generados algunos aportes de reconocida significancia (Zanotty y col., 2019; Álvarez y col., 2021). Es un protocolo innovador que integra, en un mismo animal, lo letal con la respuesta neurocardiotóxica, cumpliendo así los principios básicos de las 3R: Reducción, Reemplazo y Refinamiento de los modelos animales de experimentación (Guerra y col., 2016). Es un modelo experimental no

convencional que proporciona respuestas funcionales medibles y cuantificables, además de ser fácilmente accesibles y de muy reducido costo, en comparación con los modelos convencionales de experimentación. Con el uso del modelo larvario del mosquito de *Aedes aegypti*, hemos podido identificar, medir y cuantificar la toxicidad aguda y los efectos subletales de algunos compuestos de interés en nuestro laboratorio (Hernández y Álvarez, 2020; Álvarez y col., 2021a; Álvarez y col., 2021b, Barrios y col., 2022). En tal sentido, este modelo alternativo no convencional podría garantizar los altos índices de productividad para estimar la eficiencia de los bioensayos de toxicidad, como proponen algunos autores (Hornberg y col., 2014; Blomme y col., 2016) en este caso con el uso del KCl.

## Materiales y Métodos

Nuestro protocolo, *Aa-integral-Tox*, ha sido diseñado como una herramienta metodológica a partir de la cual es posible determinar, en un mismo modelo animal, los bioensayos de toxicidad aguda conjuntamente con la identificación de las señales de daño subyacentes a su aplicación (Álvarez y col., 2022). Para los bioensayos de toxicidad aguda, larvas de *Aedes aegypti* en estadio 4 (L4), fueron incubadas en placas de plástico de 24 pozos con una concentración creciente de KCl de 0, 20, 40, 60, 80 y 100 mM (Guo y col., 2022), en un volumen final de 1000 $\mu$ L, a una razón de 4 larvas/pozo/concentración, a temperatura ambiente y durante 1, 2 y 3 horas, respectivamente. Cada una de las diluciones se prepararon en agua desionizada y se utilizó como control positivo, el cloruro de sodio, NaCl, de toxicidad y referencia conocida.

Una vez transcurrido los tiempos de exposición, se procedió a registrar la mortalidad y los resultados obtenidos fueron sometidos al análisis de regresión no lineal empleando el programa estadístico GraphPad Prism 8.0.2, para determinar la Concentración Letal cincuenta (CL<sub>50</sub>) y sus intervalos de confianza ( $\alpha=0,05$ ). Para la identificación y cuantificación de los efectos subletales, se evaluaron los cambios funcionales; particularmente de la Actividad Motora (AM) y la Actividad Cardiaca Contráctil (ACC), así como la Dinámica del Equilibrio Iónico, determinada en los sobrenadantes de los extractos de las poblaciones larvarias control y tratadas, respectivamente. Para ello, se siguieron los protocolos descritos en trabajos previos (Álvarez y col., 2021a; Álvarez y col., 2023), y se analizaron tanto las imágenes como los videos obtenidos mediante el programa de procesamiento ImageJ Fiji10 64-bit Java 8. y el software libre Tracker Video Analysis Versión 6. Seguidamente, los resultados fueron registrados gráficamente y los valores obtenidos sometidos a su análisis estadístico. Los valores medidos fueron tiempo de exposición (t), velocidad angular ( $\omega$ ) y aceleración angular ( $\alpha$ ), con lo cual fue posible establecer la relación Sensibilidad/Especificidad y el Índice de Variabilidad de la AM (IvAM). Adicionalmente, se evaluó la frecuencia promedio de contracción (fc) y el intervalo de picos de contracción (c-c) permitiendo definir la Variabilidad Total de la ACC (VtACC) y el Índice de Variabilidad de la ACC (IvACC). Por su parte, para analizar el comportamiento iónico en la población larvaria intoxicada pero sobreviviente a la acción del KCl, se procedió a realizar la determinación de electrolitos, tales como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y Ca<sup>++</sup>, así como el pH, a través del analizador de electrolitos ST-200. Pro<sup>+</sup>/PLUS. Para ello, se utilizó un pool de 40

larvas, controles y tratadas, las cuales fueron lavadas en agua desionizada para remover los restos de KCl, maceradas de forma mecánica y centrifugadas a 2.000 rpm durante 15 minutos. Seguidamente, el sobrenadante obtenido fue filtrado por una Millipore de 0,45  $\mu$ m (SA 67120) y analizado. Se realizó una curva de calibración patrón para los iones, con la cual se contrastó el patrón del sobrenadante control y tratado obtenido. Todos los análisis fueron fortalecidos con los estadísticos mediante el ANOVA de una vía, acompañado con la prueba de complementariedad de Brown-Forsythe y test de Bostlett's.

## Resultados

La letalidad del KCl fue registrada a la primera hora de observación, siendo representada en una curva Mortalidad larvaria - Concentración de KCl a la hora de tratamiento; en esta, se puede apreciar la relación que existe entre la concentración de KCl con el porcentaje acumulativo de larvas que resultaron muertas debido a la exposición, lográndose evidenciar que a mayor concentración, mayor es la mortalidad (Figura 1a).

Al realizar la transformación logarítmica de la relación Mortalidad larvaria - Concentración de KCl, se obtuvo una  $CL_{50}$  a una  $t=3h$  de 30,44mM, dentro de un IC95% de 28,82 a 43,55mM (Figura 1b). Cabe destacar, que la mortalidad larvaria del 100% con el NaCl, se alcanzó a un  $t=3h$ .

Por su parte, en el rango de Concentración Subletal,  $CL_{50-}$ , de KCl, se obtuvo que el perfil de desplazamiento larvario, representado por trazos de líneas azarosas y continuas en el control (Figura 2a), presentó una

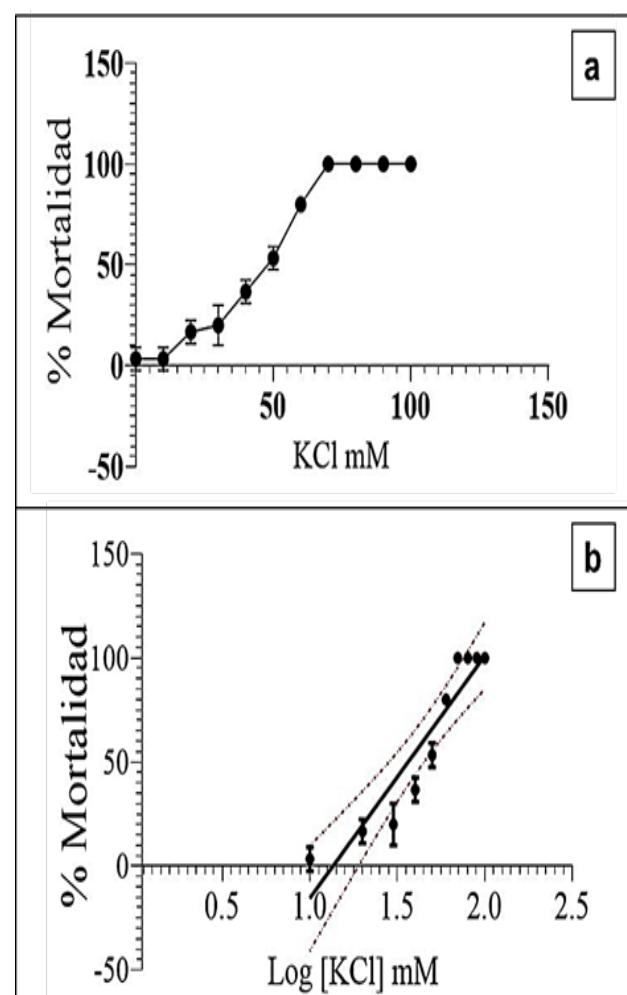
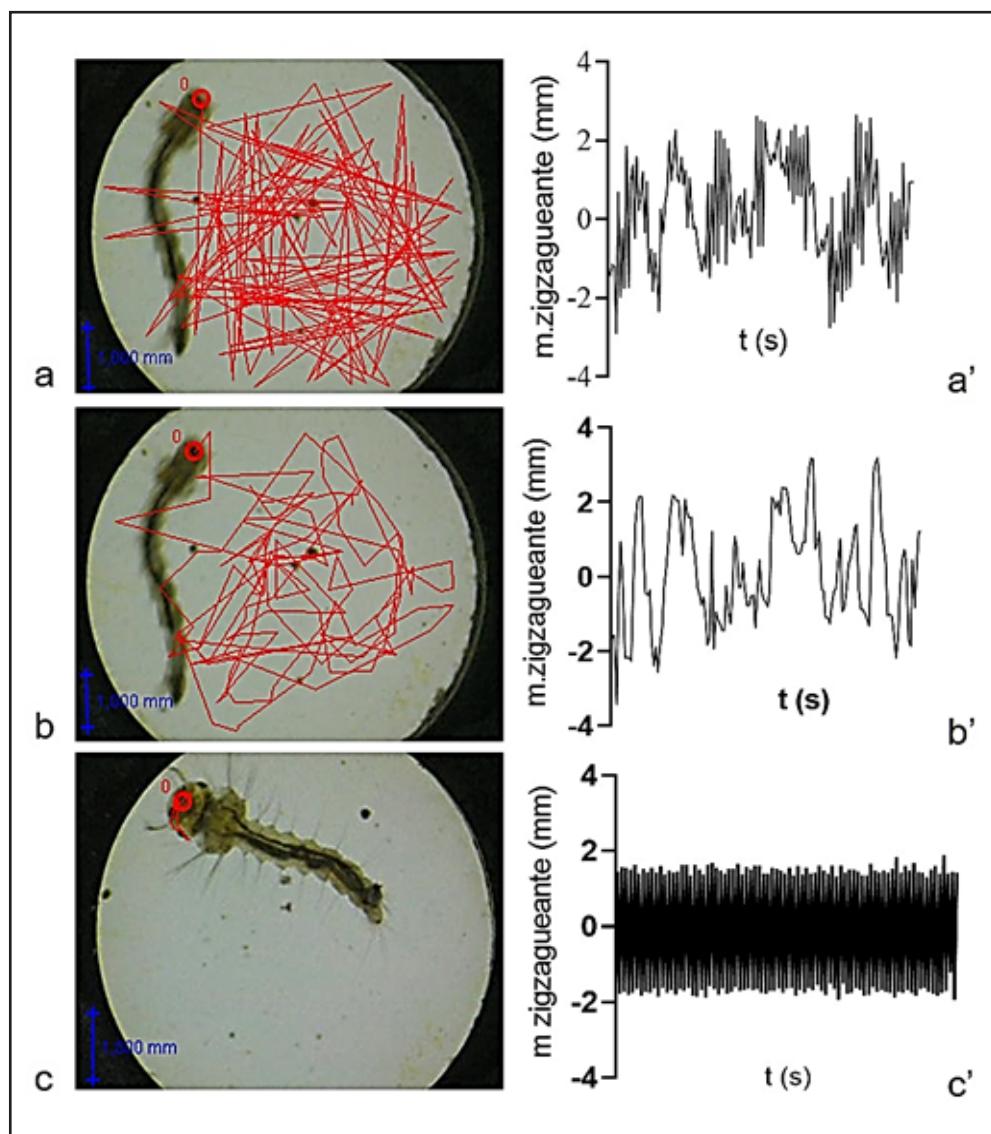


Figura 1. a) Curva Mortalidad larvaria - Concentración de KCl a la hora de tratamiento; b) Transformada logarítmica de la relación Mortalidad larvaria - Concentración de KCl

reducción a medida que fue transcurriendo el tiempo de exposición (Figura 2b), hasta alcanzar una especie de letargo con un mínimo de desplazamiento en aquellos casos donde el tiempo de tratamiento era más prolongado (Figura 2c). Dichos cambios se traducen en una evidente disminución de los picos de angulación que describen el desplazamiento y los movimientos zigzagueantes de la población larvaria control y tratada (Figuras 2a', 2b' y 2c'), así como, en una reducción de la velocidad angular (Figura 3a), expresada en un descenso significativo del coeficiente de varianza de 1.526% a 614 %, es decir,

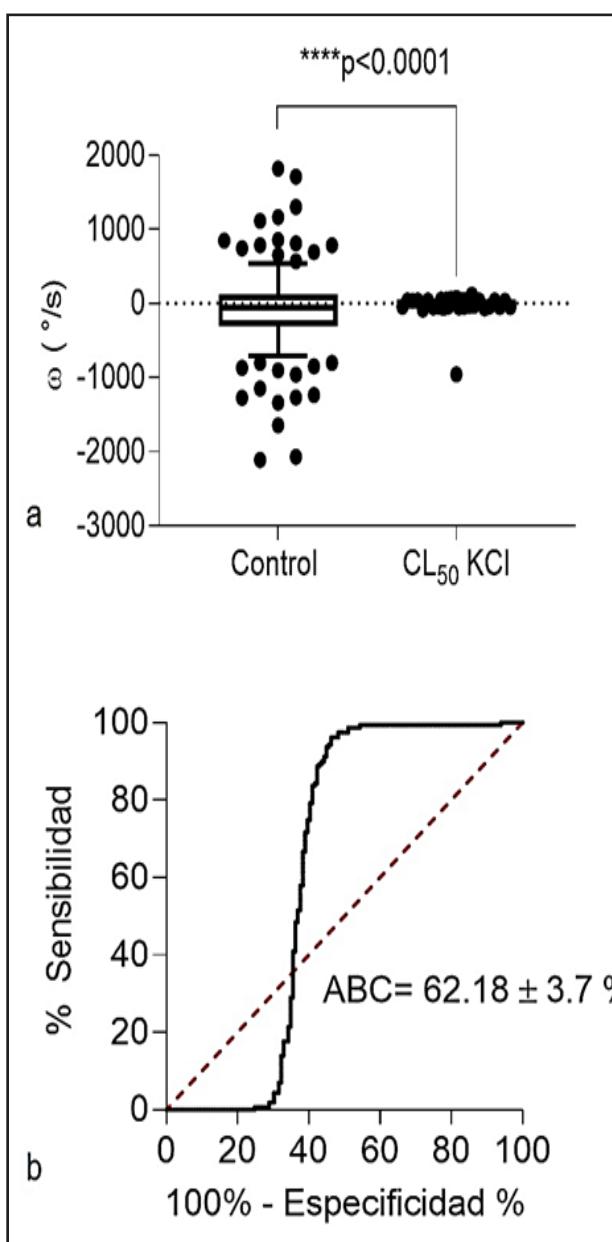


**Figura 2.** a, b, c) Trayectoria larvaria en tiempos de exposición ascendentes. a', b', c') Desplazamiento larvario en función del tiempo

en una pérdida de la velocidad angular de aproximadamente el 60,25% ( $p<0,0001$ ), que se evidenció al alcanzar la parálisis total del cuerpo en aquellas larvas expuestas a la  $CL_{50}$  luego de un  $t=1h$ . La relación Sensibilidad/Especificidad permitió definir un IvAM de  $62,18 \pm 3,7\%$ , dentro de un IC95% entre 54,80 a 69,56 (Figura 3b).

Adicionalmente, en este rango de  $CL_{50}$  del KCl, el perfil de la ACC, representado por un Tacograma y medido en términos de la frecuencia de los picos

de contracción sistólica y diastólica de las poblaciones larvarias sobrevivientes al tratamiento, presentó una evidente disminución en sus picos en función del tiempo (Figura 4a), lo que se traduce en una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia de contracción cardiaca, verificada con un ANOVA.  $F$  de 76,80  $p<0,0001$ ,  $r^2=0,1044$  y certificada con un test de Brown Forsythe  $***p=0,0009<0,05$ , así como, con el test de Bostlett's 22,77,  $***p=0,0001<0,05$  (Figura 4b). La relación

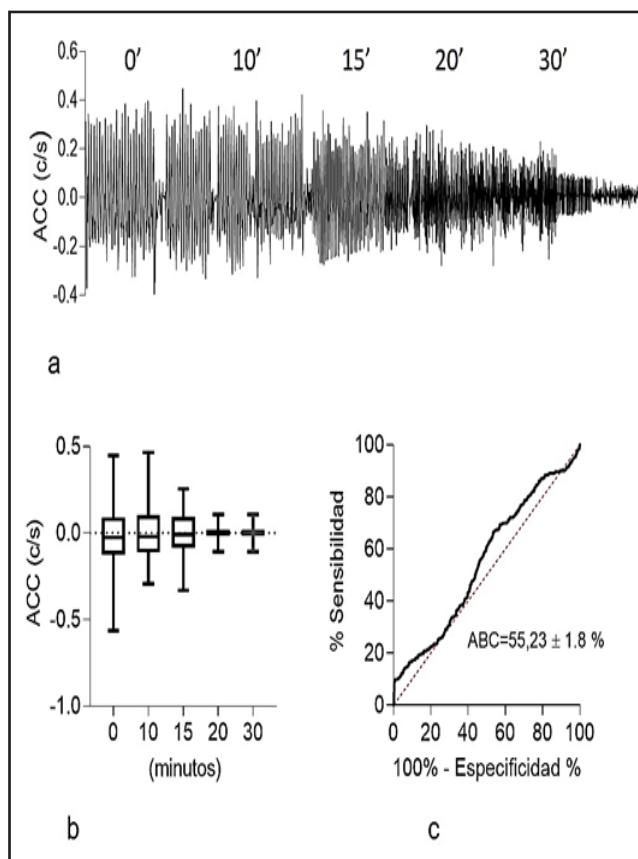


**Figura 3.** a) Varianza de la velocidad angular entre los grupos control y tratados b) Relación sensibilidad/especificidad para definir el IvAM

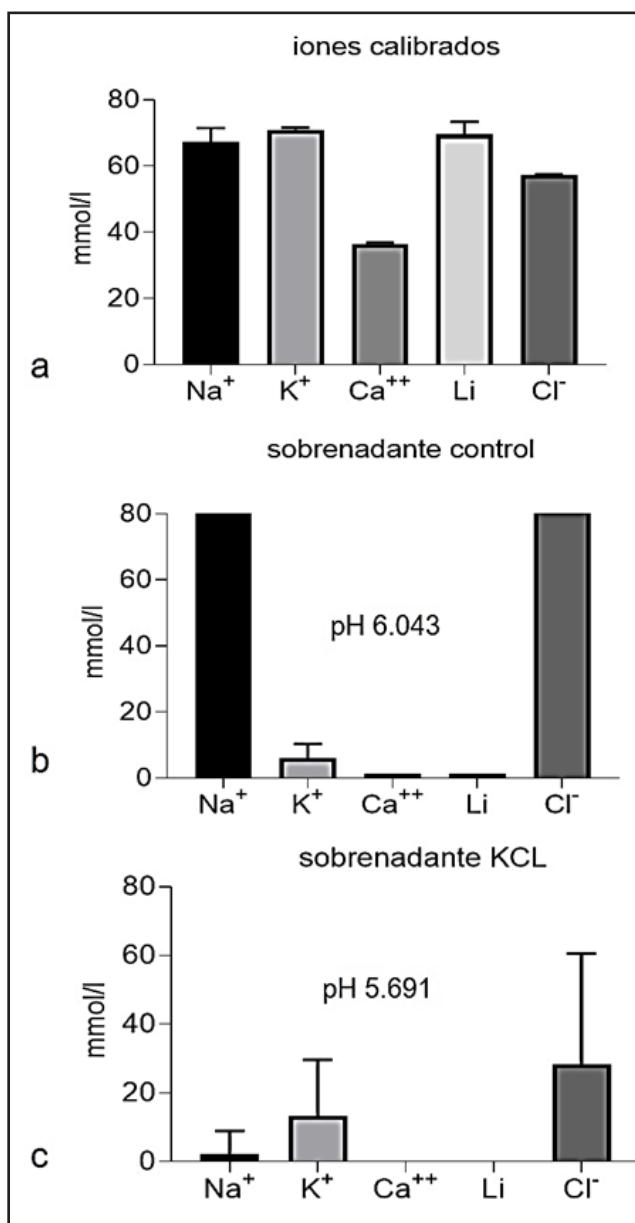
Sensibilidad/Especificidad permitió definir un IvACC de  $55,23 \pm 1,8\%$  dentro de un IC95% de 51,78 a 58,68  $p=0.003 <0,05$  (Figura 4c).

Al evaluar la variabilidad iónica en la población larvaria tratada con el rango de  $CL_{50}$  del KCl (Figura 5), se pudo determinar que ocurre una reducción

en la concentración de iones presentes al comparar el patrón de la curva de calibración de los iones evaluados (Figura 5a) con el patrón obtenido para las larvas control (Figura 5b) y tratadas (Figura 5c), encontrándose una disminución de la concentración de los iones  $Na^+$  y  $Cl^-$  así como, un incremento del  $K^+$ , en la población de larvas tratadas respecto al control. Cabe destacar que al comparar el pH del sobrenadante control con el pH del sobrenadante del extracto de larvas tratadas con la  $CL_{50}$  del KCl, se encontró una caída del mismo de 6,043 a 5,691, estimando así descenso de aproximadamente 0,352 puntos de pH.



**Figura 4.** a) Tacograma de frecuencia cardiaca en función del tiempo de larvas tratadas. b) Varianza de la actividad cardiaca contráctil en función del tiempo c) Relación sensibilidad/especificidad para definir el IvACC



**Figura 5.** Dinámica de equilibrio iónico. a) Patrón de calibración de los iones evaluados. b) Patrón de los iones presentes en larvas control. c) Patrón de los iones presentes en larvas tratadas

## Discusión

El protocolo del modelo *in vivo* para larvas de *Aedes aegypti*, *Aa-integral-Tox*, nos permitió evaluar la letalidad del KCl, conjuntamente con la expresión de su impacto fisiológico adverso, a través de: la identificación de la actividad plaguicida

del KCl contra la población larvaria del *Aedes aegypti* y mediante la cuantificación de la reducción de la AM y de la ACC de la población larvaria sobreviviente a la concentración subletal. En cuanto a la actividad plaguicida, nuestros resultados demostraron que, efectivamente, las larvas del mosquito *Aedes aegypti* son sensibles a la acción tóxica del KCl, una sensibilidad dependiente de la concentración y del tiempo de exposición. Particularmente, se pudo apreciar que la mortalidad larvaria de 100% alcanzado con el KCl fue obtenida en un tiempo dos veces menor que el requerido para el NaCl; resultando, mucho más efectivo respecto al tóxico de referencia. Nuestros resultados concuerdan con los datos publicados por otros autores (Davis y col., 2015), quienes han comparado la actividad plaguicida de ambos compuestos empleando larvas y adultos de algunas especies de moluscos, encontrándose que el 100% de mortalidad de KCl se obtiene luego de 6h de exposición a diferencia del NaCl el cual tiene efectos mortales transcurrido 24h de tratamiento. De manera que nos encontramos ante una importante característica del KCl, como es su actividad plaguicida, que ha de ser tomada en consideración al momento de tomar decisiones sobre su consumo, ya que podría comprometer numerosos procesos celulares en los organismos. En cuanto al impacto fisiológico adverso, particularmente la reducción de la AM y de la ACC, cabe destacar que en estudios *in vitro*, se demostró que mediante el uso de elevadas concentraciones de KCl se logra la despolarización de la membrana celular de las células neuronales en cultivo. Esta estrategia, ha permitido visualizar los mecanismos de entrada de los iones Ca<sup>+</sup> a través de los canales de calcio sensibles al voltaje de tipo L, así como, algunas

rutas de señalización que regulan los eventos transcripcionales y otras respuestas intracelulares vinculadas con los procesos de despolarización (Reinecker y col., 2020). De igual manera, los efectos en dichos modelos también han sido descritos como dependientes de la concentración, particularmente concentraciones variables entre 3mM y 150mM de KCl, así como del tiempo de exposición, particularmente breves, en segundos, o después de días de tratamientos. Al respecto cabe destacar que en la mayoría de los sistemas *in vivo* o *in vitro*, distintos rangos de concentración de KCl generan una variabilidad de gradientes de concentración de los iones K<sup>+</sup> a través de la membrana celular que son determinantes de las características del potencial de membrana de las células; pequeñas desviaciones en el potasio sérico normal pueden conducir a una disfunción muscular. La misma, conducente, probablemente a una insuficiencia respiratoria y a un paro cardíaco, debido, en parte, al manejo interrelacionado del equilibrio Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (Saxena, 1989). Por otra parte, también cabe destacar que, en años recientes, con técnicas inmunohistoquímicas, ha sido detectado el intercambiador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa a nivel de la membrana luminal del intestino medio anterior de larvas de mosquito *Aedes aegypti*. Esto, ha sido vinculado con la participación de esta bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa en un proceso de fuerte alcalinización a nivel de las larvas y en preparaciones de intestino medio aislados y perfundido (Onken y col., 2009). Si son estos argumentos los que pudieran estar rigiendo el impacto fisiológico adverso ejercido por el KCl en nuestro modelo larvario de *Aedes aegypti*, estaría por confirmarse. Sin embargo, el análisis realizado en nuestra experimentación sobre la movilización de los electrolitos, evento

considerado como posible impacto de una elevada concentración de KCl, en este caso extracorpórea, nos estaría indicado que hubo modificación en el intercambio Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, lo cual ha permitido inferir sobre la importancia de este intercambio iónico en la fisiología de la larva *Aedes aegypti*. Si bien no contamos con resultados que permitan corroborar la variabilidad de los gradientes de K<sup>+</sup> o la presencia de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa dependiente, la variabilidad en movimiento iónico, así como la alcalinización puesta en evidencia a través del cambio de pH registrado, nos permiten sugerir la posibilidad de un grave impacto sobre desviaciones en el K<sup>+</sup> que pudieran estar comprometido los procesos fisiológicos de AM y ACC, como fue demostrado. Por último, se concluye que el modelo larvario del mosquito *Aedes aegypti* resulta eficiente para la realización de bioensayos *in vivo* que analicen la letalidad o actividad plaguicida del KCl, conjuntamente con la evaluación de la expresión de cualquier impacto fisiológico adverso durante su aplicación. Futura experimentación habrá que ser realizada para analizar los posibles mecanismos celulares y moleculares vinculados con la toxicidad de un compuesto de multibioactividad como el KCl.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## Referencias Bibliográficas

Álvarez Ochoa MA, Barrios Rudas ADV, Navarro E. 2022. *Aa-Integral-Tox*: un protocolo innovador para evaluar la neuro-cardiotoxicidad haciendo uso de larvas del mosquito *Aedes aegypti*: un modelo animal no convencional. Revista Facultad de Farmacia 85(1y2): 128-138.

- Álvarez Ochoa MA, Barrios Rudas AV, Navarro Scioscia E. 2023. Modelo *in vivo* de lesiones inducidas por la radiación no ionizante de microondas sobre larvas de mosquito *Aedes aegypti*. Revista de la Facultad de Farmacia 86(1y2): 24-33.
- Álvarez M, Hernández C, Morales E, Hernández F, Velásquez V, Zuleta G. 2021a. Respuestas morofuncionales de larvas de mosquito *Aedes aegypti* a la Tetrametrina-Real-ZZ®. Revista de Toxicología 38(1): 34-38.
- Álvarez M, Zanotty Y, Perdomo L, Rodríguez A. 2021b. Development Of An Innovative Zebrafish Danio Rerio Smear/Imprint *in vitro* assay for rapid preliminary inspection of the snake venom toxicological effects. Journal of Experimental and Applied Animal Sciences 3(3): 151-163.
- Andersen B, Snorrason SP, Ragnarsson J, Hardarson T. 1985. Hydrochlorothiazide and potassium chloride in comparison with hydrochlorothiazide and amiloride in the treatment of mild hypertension. Acta Medica Scandinavica 218(5): 449-454.
- Alaya Apaza BV, Huanca Chui C, Fernández Chávez CM. 2019. Evaluación del cultivo de la lechuga (*Lactuca sativa*) en sistema hidropónico bajo dos niveles de cloruro de potasio. Revista de Investigación e Innovación Agropecuaria y de Recursos Naturales 6(2):66-71.
- Barrios A. 2020. Daño morfo funcional retinal ocasionado por la toxicidad de la glucosa en el modelo larvario de pez cebra. Revista de la Facultad Medicina 43: 27-28.
- Blomme EAG, Will Y. 2016. Toxicology Strategies for Drug Discovery: Present and Future. Chem Res Toxicol 29:473-504.
- Christine L. Densmore, Luke R Iwanowicz, Anne P. Henderson, Vicki S. Blazer, Baileigh M. Reed-Grimmett, Lakyn R. Sanders. 2018. An Evaluation of the Toxicity of Potassium Chloride, Active Compound in the Molluscicide Potash, on Salmonid Fish and Their Forage Base. U.S. Geological Survey Open-File Report 2018-1080, 33 p.
- Cornet C, Calzolari S, Miñana-Prieto R, Dyballa S, van Doornmalen E, Rutjes H, Savy T, D'Amico D, Terriente J. 2017. ZeGlobalTox: an innovative approach to address organ drug toxicity using Zebrafish. Int J Mol Sci 18(4):864.
- Davis EA, Wong WH, Harman WN. 2015. Comparison of three sodium chloride chemical treatments for adult zebra mussel decontamination. Journal of Shellfish Research 34:1029–1036.
- Davis EA, Wong WH, Harman WN. 2018. Toxicity of Potassium Chloride Compared to Sodium Chloride for Zebra Mussel Decontamination. J Aquat Anim Health 30(1): 3-12.
- Fujimura M, Usuki F. 2017. Site-specific neural hyperactivity via the activation of MAPK and PKA/CREB pathways triggers neuronal degeneration in methylmercury-intoxicated mice. Toxicology Letters 271:66-73.
- Guerra J, Cabezas P, Yebra E, Gutiérrez C, Cedrón V, Otero M, Sánchez L. 2016. "A Zebra in the Water": Inspiring Science in Spain. Zebrafish 13(4): 241- 247.
- Guo X, Zhou S, Wu J, Zhang X, Wang Y, Li Z., Chen XG, Zhou X. 2022. An Experimental Evaluation of Toxicity Effects of Sodium Chloride on Oviposition, Hatching and Larval Development of *Aedes albopictus*. Pathogens (Basel, Switzerland) 11(2):262.
- Hernández C, Álvarez M. 2020. Un Análisis de Imagen por Segmentación de la Histopatología Producida por la Acrilamida en el Pez Cebra Adulto Danio rerio. Rev Toxicol 37(1): 41-43.
- Hornberg JJ, Laursen M, Brenden N, Persson M, Thougard AV, Toft DB, Mow T. 2014. Exploratory toxicology as an integrated part of drug discovery. Part I: Why and how. Drug DiscovToday 19:1131-1136.
- Iqbal S, Klammer N, Ekmekcioglu C. 2019. The effect of electrolytes on blood pressure: A brief summary of meta-analyses. Nutrients 11(6):1362.
- Madadi F, Aghajani M, Dabbagh A, Fani K, Sehati F, Imani A. 2022. Effects of acute potassium chloride administration on ventricular dysrhythmias after myocardial infarction in a rat model of ischemia/reperfusion. The Journal of Tehran University Heart Center 17(1):15.
- Meneely GR, Ball CO, Youmans JB. 1957. Chronic sodium chloride toxicity: the protective effect of added potassium chloride. Annals of Internal Medicine 47(2):263-273.
- Onken H, Patel M, Javoroncov M, Izeirovski S, Moffett SB, Moffett DF. 2009. Strong alkalinization in the anterior midgut of larval yellow fever mosquitoes (*Aedes aegypti*): involvement of luminal  $Na^+$ /  $K^+$ -ATPase. Journal of experimental zoology. Part A, Ecological Genetics and Physiology 311(3):155-161.
- Rienecker KD, Poston RG, Saha RN. 2020. Merits and limitations of studying neuronal depolarization-dependent processes using elevated external potassium. ASN Neuro 12:1759091420974807.

- Rodan A. 2017. Potassium: friend or foe? *Pediatr Nephrol* 32(7):1109-1121.
- Rodriguez A. 2021. Suicidio con cloruro de potasio: Reporte de un caso. *Med Leg Costa Rica* 38(2): 30.37.
- Rodriguez CJ, Bibbins-Domingo K, Jin Z, Daviglus ML, Goff DC Jr, Jacobs DR Jr. 2011. Association of sodium and potassium intake with left ventricular mass: coronary artery risk development in young adults. *Hypertension* 58(3):410-416.
- Saxena K. 1989. Clinical features and management of poisoning due to potassium chloride. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 4(6):429-43.
- Tejada Cifuentes F. Alteraciones del equilibrio Potasio: Hipopotasemia. 2008. *Revista Clínica de Medicina de Familia* 2(3): 129-133.
- Wang N, Ivey CD, Dorman RA, Ingersoll CG, Steevens J, Hammer EJ, Bauer CR, Mount D. R. 2018a. Acute toxicity of sodium chloride and potassium chloride to a unionid mussel (*Lampsilis siliquoidea*) in water exposures. *Enviro Toxicol Chem* 37(12): 3041-3049.
- Wang N, Kunz JL, Dorman RA, Ingersoll CG, Steevens JA, Hammer EJ, Bauer CR. 2018b. Evaluation of chronic toxicity of sodium chloride or potassium chloride to a unionid mussel (*Lampsilis siliquoidea*) in water exposures using standard and refined toxicity testing methods. *Environ Toxicol Chem* 37(12):3050-3062.
- Zanotty Y, Álvarez M, Perdomo L, Sánchez EE, Giron ME, Jimenez JC, Rodríguez-Acosta A. 2019. Mutacytin-1, a new C-Type lectin-like protein from the Venezuelan Cuaima (*Lachesis muta muta Linnaeus*, 1766) (Serpentes: Viperidae) snake venom inducing cardiotoxicity in developing zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Zebrafish* 16(4):379-387.