

Artículo original

Impacto clínico de la hipercloremia en cetoacidosis diabética: cohorte retrospectiva

Clinical impact of hyperchloremia in diabetic ketoacidosis: results of a retrospective cohort

Rafael Alfonso Reyes-Monge ¹, Jorge Eduardo Arzate-Togawa², Joanna Chávez-Ochoa³, Hezael Augustín Toledo-Palacios ⁴, Ignacio Rodríguez-Guevara ⁴, Alexis Stephano Henales-Ocampo ⁶, Eduardo Pérez-Lozano ⁷.

¹ Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General de Uriangato, Guanajuato.

² Departamento de Urgencias, Hospital General del Estado de Sonora, Hermosillo, Sonora.

³ Departamento de Medicina Interna, Hospital General del Estado de Sonora, Hermosillo Sonora.

⁴ Departamento de Urgencias, Hospital General de Subzona, Puerto Peñasco, Sonora.

⁵ Departamento de Anestesiología, Hospital General de San Juan del Río, Querétaro.

⁶ Universidad Autónoma del estado de Querétaro.

⁷ Médico Pasante del Servicio Social. Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Antonio Fraga Mouret". Centro Médico Nacional "La Raza".

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between hyperchloremia levels and the length of hospital stay in patients with diabetic ketoacidosis (DKA).

Materials and Methods: A retrospective cohort study including patients over 17 years of age diagnosed with DKA and admitted to the General Hospital of the State of Sonora between January 2021 and June 2023. The length of hospital stay was compared between patients with and without hyperchloremia.

Results: A total of 63 patients were included, 54% of whom presented with hyperchloremia. The average length of hospital stay was 6.2 days in the hyperchloremic group and 5.8 days in the non-hyperchloremic group. No statistically significant differences were observed between the groups ($p = 0.849$). Serum chloride levels ranged from 90 to 124 mEq/L (mean: 104.6 mEq/L). The mean hospital stay across the cohort was 3.65 days. No significant association was found between admission chloride levels and the clinical severity of DKA ($p = 0.13$).

Conclusions: In this cohort, the presence of hyperchloremia in patients with diabetic ketoacidosis was not significantly associated with the length of hospital stay.

Keywords

Diabetic Ketoacidosis, Hyperchloremia, Length of Stay, Hospitalization.

Resumen

Objetivo: Evaluar la relación entre los niveles de hipercloremia y el tiempo de estancia intrahospitalaria en pacientes con cetoacidosis diabética.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectiva que incluyó pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de cetoacidosis diabética ingresados al Hospital General del Estado de Sonora entre enero de 2021 y junio de 2023. Se comparó el tiempo de estancia hospitalaria entre pacientes con y sin hipercloremia.

Resultados: Se incluyeron 63 pacientes, de los cuales el 54% presentó hipercloremia. El tiempo promedio de estancia intrahospitalaria fue de 6.2 días en el grupo con hipercloremia y de 5.8 días en el grupo sin hipercloremia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0.849$). Los valores de cloro oscilaron entre 90 y 124 mEq/L (media: 104.6 mEq/L). La estancia hospitalaria tuvo una media de 3.65 días. No se observó una asociación

significativa entre los niveles de cloro al ingreso y la severidad del cuadro clínico ($p = 0.13$),

Conclusiones: En esta cohorte, la presencia de hipercloremia en pacientes con cetoacidosis diabética no mostró una asociación significativa con el tiempo de estancia intrahospitalaria ni la severidad de la Cetoacidosis Diabética.

Palabras clave

Cetoacidosis diabética, hipercloremia, tiempo de internación, hospitalización.

Abreviaturas

CAD Cetoacidosis diabética

DKA Diabetic Ketoacidosis

ASSIST Sistema de información hospitalaria del Hospital General del Estado de Sonora

SPSS Statistical Package for Social Sciences

NaCl 0.9% Cloruro de sodio al 0.9%

Introducción

La diabetes mellitus constituye uno de los principales retos de salud pública a nivel global, con una prevalencia creciente en las últimas décadas. La cetoacidosis diabética es una de las complicaciones agudas más graves de esta enfermedad, frecuentemente atendida en los servicios de urgencias y asociada a una elevada morbilidad. El manejo inicial de esta condición requiere una reanimación hídrica intensiva, generalmente con soluciones intravenosas como cloruro de sodio al 0.9%. No obstante, el uso excesivo de estas soluciones puede inducir hipercloremia, una alteración electrolítica cuya relevancia clínica aún es motivo de debate^{1, 2}. Estudios recientes han propuesto una posible asociación entre la hipercloremia inducida por soluciones intravenosas ricas en cloro y desenlaces clínicos adversos, como una mayor severidad del cuadro o una estancia hospitalaria prolongada³. Sin embargo, la evidencia disponible en población mexicana con cetoacidosis diabética es escasa. Dado que esta patología representa una causa frecuente de ingreso en el Hospital General del Estado de Sonora, resulta pertinente evaluar si este trastorno electrolítico puede influir en el curso clínico de los pacientes atendidos en esta institución⁴⁻⁷.

La acidosis metabólica hiperclorémica es un estado patológico caracterizado por la pérdida de bicarbonato, más que por la acumulación o retención de ácidos. Esta pérdida puede ser de origen gastrointestinal, renal o exógeno⁸. En el contexto hospitalario, la administración de soluciones no balanceadas ricas en cloro es una causa importante de esta alteración

ácido-base. En este sentido, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿la hipercloremia se asocia a un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria en pacientes adultos con cetoacidosis diabética?¹⁻⁹. El objetivo principal del estudio fue determinar si la hipercloremia en pacientes con cetoacidosis diabética se asocia a un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio de tipo cohorte retrospectivo, el presente estudio cuenta con aprobación del comité de ética e investigación local (enseñanza, capacitación e investigación: Hermosillo Sonora acta 032, hoja G7, libro 11) en el periodo comprendido entre enero de 2021 y diciembre de 2023 en el Hospital General del Estado de Sonora. Se protegieron los datos personales de todos los participantes asignándoles un código alfanumérico, previa firma de consentimiento informado. Se siguieron los lineamientos de la declaración de Helsinki en todo momento. Para el reporte se siguió la metodología Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE)¹⁰.

El desenlace primario de la presente investigación fue evaluar la asociación entre la concentración de cloro y la duración de la estancia intrahospitalaria en la población de pacientes con cetoacidosis diabética. Adicionalmente, se plantearon como desenlaces secundarios los siguientes la asociación del GAP, delta GAP, uso de solución Hartmann y bicarbonato con los días de estancia intrahospitalaria en la misma población.

La cohorte de estudio se conformó por pacientes mayores de edad, de cualquier sexo, que cumplieran con un diagnóstico confirmado de cetoacidosis diabética. Los criterios de inclusión exigieron contar con el registro documental de los niveles séricos de cloro, tanto al ingreso como 24 horas después de haber iniciado el protocolo de tratamiento. Se aplicaron como criterios de exclusión el traslado del paciente a otra institución, la ausencia de una confirmación diagnóstica definitiva o la presencia de expedientes clínicos o de laboratorio con datos incompletos para las variables de interés. Las variables de interés se clasificaron en variables demográficas: edad (años), sexo; variables de estudio: nivel de cloro al ingreso (mEq/dL), nivel de cloro a las 24 horas (mEq/dL), delta cloro (mEq/dL), anión Gap al ingreso, anión Gap a las 24 horas, severidad (según la clasificación de DKA¹¹), uso de bicarbonato, uso de solución Hartmann y como variables desenlace los días de estancia intrahospitalaria.

La información se recolectó mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico confirmado de cetoacidosis diabética. La fuente de información fueron los registros electrónicos disponibles en los sistemas ASSIST e "InfoLab Web". Solo por el médico responsable de la investigación

Análisis estadístico

Los resultados se presentaron en forma de mediana (rango intercuartil) para las variables cuantitativas, mientras que para las variables cualitativas se ocupó frecuencia (porcentaje). Para la comparación de los niveles de cloro y GAP se utilizó la prueba U de Mann Whitney.

Para el desenlace principal se construyó un modelo de regresión lineal, tomando como variable dependiente los días de estancia intrahospitalaria y como variable independiente las variables demográficas y de estudio primero de forma univariable, para al final, construir un modelo multivariable con aquellas resultantes del análisis univariado con un valor de $p < 0.01$, para medir el desempeño del modelo se utilizó el R^2 ajustado y el criterio de información de Akaike (AIC). Como análisis de sensibilidad se realizó el mismo abordaje sustituyendo el cloro por el delta cloro. Los resultados se expresaron como Beta de regresión (β regresión), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% y valores p. Para el análisis estadístico se utilizó el software RStudio versión 2024.12.1+563.

Resultados

Tabla 1: Descripción General de las variables del estudio

Variables Demográficas	N=68
Edad **	47.5 (23)
Sexo (Femenino) *	38 (55.9)
Variables de Estudio	
Nivel de cloro al ingreso **	91 (9)
Nivel de cloro a las 24 horas **	101.5 (14)
Delta cloro **	14 (12)
Anión Gap al ingreso **	28 (14)
Anión Gap a las 24 horas **	11.5 (6)
Severidad (Moderada) *	45 (66.2)
Uso de HCO3 *	12 (17.6)
Uso de Solución Hartmann *	32 (47.1)
Variable desenlace	
Días de Estancia Intrahospitalaria **	3 (2)

*Frecuencia (Porcentaje) ** Mediana (Rango Intercuartil)

Tabla 2: Modelo de regresión lineal. Desenlace principal

Variable	B regresión (IC95%)	Valor P	B regresión (IC95%)	Valor P
Edad, años	0.022 (0.0033 - 0.041)	0.021	0.024 (-0.003 - 0.05)	0.078
Cloro, mmol/L	-0.015 (-0.05 - 0.027)	0.56		
Sexo, Masculino	-0.26 (-0.82 - 0.28)	0.33		
Severidad, severa	1.22 (0.51 - 1.94)	<0.001	1.52 (0.69 a 2.35)	0.0005
Uso de Bicarbonato	0.58 (-0.28 - 1.45)	0.18		
Uso de Hartmann	-0.38 (-0.93 - 0.16)	0.16		
			R ² ajustado: 0.168; AIC:262.90	

IC95%: intervalo de confianza al 95%; AIC: criterio de información de Akaike.

Tabla 3: análisis de sensibilidad. Modelo de regresión lineal. Delta cloro

Variable	β Regresión (IC95%)	Valor P	β Regresión (IC95%)	Valor P
Edad, años	0.026 (0.007 - 0.045)	0.007	0.027 (0.0073, 0.0458)	0.007
Delta Cloro, mmol/L	0.020 (-0.018 - 0.058)	0.301		
Sexo, Masculino	-0.3160 (-0.86 - 0.23)	0.260		
Severidad, severa	1.149 (0.44 - 1.85)	0.001	1.15 (0.44, 1.86)	0.001
Uso de Bicarbonato	0.6860 (-0.19 - 1.56)	0.126		
Uso de Hartmann	-0.3997 (-0.94 - 0.14)	0.152		
			R ² ajustado: 0.185; AIC: 522	

IC95%: intervalo de confianza al 95%; AIC: criterio de información de Akaike.

Tabla 4: Modelo de regresión lineal. Desenlace secundario

Variable	β Regresión (IC95%)	Valor P	β Regresión (IC95%)	Valor P
Edad, años	0.023 (0.005 - 0.041)	0.010	0.0237 (0.0057, 0.0416)	0.0101
Anión Gap, mEq/L	0.071 (0.022 - 0.120)	0.004	0.071 (0.0224, 0.1207)	0.0047
Sexo, Masculino	-0.294 (-0.830 - 0.240)	0.278		
Severidad, Severo	0.677 (-0.091 - 1.446)	0.083	0.678 (-0.091, 1.447)	0.083
Uso de Bicarbonato	0.231 (-0.64 - 1.11)	0.603		
Uso de Hartmann	-0.380 (-0.91 - 0.15)	0.162		
			R ² ajustado: 0.228; AIC: 514.6	

IC95%: intervalo de confianza al 95%; AIC: criterio de información de Akaike.

Tabla 5: análisis de sensibilidad del desenlace secundario. Modelo de regresión logística

Variable	β Regresión (IC95%)	Valor P	β Regresión (IC95%)	Valor P
Edad, años	0.0324 (0.015 - 0.049)	0.002	0.0324 (0.0163 - 0.0495)	<0.001
Delta Gap, mEq/L	-0.1289 (-0.172 - -0.085)	<0.001	-0.129 (-0.1721 - -0.0840)	<0.001
Sexo, Masculino	-0.2910 (-0.782 - 0.200)	0.243		
Severidad, Severa	2.022 (1.335 - 2.708)	<0.001	2.021 (1.4181 a 2.7849)	<0.001
Uso de Bicarbonato	1.652 (0.798 - 2.504)	<0.001	1.651 (0.7284 - 2.4303)	<0.001
Uso de Hartmann	-0.4325 (-0.923 - 0.058)	0.083		
			R ² ajustado: 0.34; AIC: 289.64	

IC95%: intervalo de confianza al 95%; AIC: criterio de información de Akaike. R²a: R cuadrado ajustado.

Del total de la muestra (N = 68), la mediana de edad fue de 47.5 años (rango intercuartílico [RI] 23), y el 55.9% correspondió al sexo femenino (n = 38). El nivel de cloro al ingreso mostró una mediana de 91 mg/dL (9), mientras que a las 24 horas fue de 101.5 mg/dL (14), con un delta cloro mediano de 14 mg/dL(12). El anión gap al ingreso tuvo una mediana de 28 mEq/l(14), y a las 24 horas de 11.5mEq/L (6). En cuanto a la severidad, el 66.2% presentó severidad moderada (n = 45). Menos de la mitad de los pacientes, 17.6%, recibieron bicarbonato y casi la mitad (47.1%) utilizó solución Hartmann. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 3 días (2 días). La descripción completa de estas variables se muestra en la tabla 1. Existió diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de cloro iniciales vs 24 horas (p=<0.001) al igual que los niveles del anión GAP (p=<0.001).

Para el desenlace principal, en el análisis de regresión lineal múltiple utilizando como variable independiente el nivel de cloro al ingreso (Tabla 2), se encontró que tanto la edad (β =0.033, IC95% 0.015-0.051; p<0.001) como la severidad del cuadro clínico (β =1.881, IC95% 1.209-2.554; p<0.001) se asociaron de forma significativa con el aumento en los días de estancia. El modelo mostró un R² ajustado de 0.343 y un AIC de 489.64.

Cuando se utilizó el delta cloro como predictor principal (Tabla 3), también se mantuvieron asociaciones significativas con la edad (β =0.027, IC95% 0.009-0.045; p=0.004) y severidad (β =1.149, IC95% 0.442-1.855; p=0.001), aunque el modelo mostró un menor poder explicativo (R² ajustado=0.185, AIC=522.00).

El modelo basado en el anión gap al ingreso (Tabla 4) mostró asociaciones significativas con la edad (β =0.024, IC95% 0.006-0.042; p=0.010) y el anión gap (β =0.072, IC95% 0.022-0.121; p=0.005), con una tendencia no significativa para la severidad (p=0.084). Este modelo tuvo un R² ajustado de 0.228 y un AIC de 514.61.

Finalmente, el modelo que incluyó como variables la edad, severidad, delta del anión gap y uso de bicarbonato (Tabla 5), mostró que casi todas las variables, exceptuando el sexo y el uso de solución Hartmann se asociaron significativamente con el desenlace. La edad (β =0.032, IC95% 0.016-0.050; p<0.001), severidad (β =2.022, IC95% 1.418-2.785; p<0.001), delta gap (β =-0.129, IC95% -0.172- -0.084; p<0.001), y uso de bicarbonato (β = 1.652, IC 95% 0.728 - 2.430; p < 0.001) fueron todos factores estadísticamente significativos. Este modelo mostró el mejor ajuste global, con un R² ajustado de 0.344 y un AIC de 289.64.

Finalmente, dentro de los desenlaces secundarios el uso de bicarbonato se asoció con un aumento significativo en la duración de la estancia ($\beta = 1.652$, IC 95% 0.728 - 2.430; $p < 0.001$).

Discusión

En el presente estudio se evaluó la asociación entre la hipercloremia y la estancia hospitalaria, en donde se asoció una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de cloro iniciales comparado con 24 hrs posteriores a su estancia ($p < 0.001$), sin embargo, no mostró una asociación significativa con la estancia hospitalaria en el modelo multivariable (0.56), esto no es consistente con estudios previos, en un estudio retrospectivo realizado en 2019 en pacientes adultos, con una población de 102 pacientes, se encontró que la presencia de hipercloremia se asoció a un aumento de la estancia Hospitalaria, (97.1 [IQR: 68.8-138.2] horas vs 58.7 [IQR: 43.3- 88.2] horas; $P < .001$), mayor tiempo para lograr la resolución de la cetoacidosis, (22.3 [IQR: 15.2-36.9] horas vs 14.2 [IQR: 8.8-21.1] horas; $P \frac{1}{4} .001$), adicionalmente el grupo con hipercloremia se asoció a más eventos de lesión renal aguda (14 [26.9%] vs 4 [8.0%]; $P \frac{1}{4} .01$)²⁰. Esta diferencia de resultados puede deberse a al tamaño de la muestra.

Con respecto a las variables secundarias se encontró que tanto la edad, la severidad, delta de anion gap y uso de bicarbonato, se asociaron estadísticamente con mayor estancia hospitalaria, en el 2024 se realizó un estudio prospectivo con intención de determinar factores de riesgo que afectan a la recuperación en cetoacidosis, se encontró una asociación estadísticamente significativa con respecto a los factores de riesgos tales como edad, severidad, momento de presentación, tipo de diabetes, tipo de insulina, severidad, PH inicial, niveles de HCO_3^- , exceso de base inicial, anion gap inicial y potasio anormal inicial ($p \text{ value} < 0.001$). Estos hallazgos coinciden con los resultados obtenidos en este estudio con respecto a esos factores tales como edad ($\beta = 0.032$, IC95% 0.016-0.050; $p < 0.001$), severidad ($\beta = 2.022$, IC95% 1.418-2.785; $p < 0.001$), delta gap ($\beta = -0.129$, IC95% -0.172- -0.084; $p < 0.001$), adicionalmente el uso de bicarbonato se demostró con fuerte asociación estadística mayor tiempo de estancia hospitalaria ($\beta = 1.652$, IC 95% 0.728 - 2.430; $p < 0.001$), acorde al estudio de Bryson *et al.*, la cual fue una cohorte retrospectiva cuyo objetivo fue determinar si el uso de bicarbonato se asocia a una resolución más rápida, no hubo diferencias significativas (8 horas vs 8 horas; $p = 0.7$), entre sus objetivos secundarios se encontró que tampoco hay diferencias en estancia hospitalaria duración de la estancia hospitalaria (68 horas frente a 70 horas; $p = 0.87$).²¹ Esta discrepancia podría deberse a diferencias en el diseño del estudio, criterios de inclusión, o en la indicación clínica para la administración de bicarbonato, sugiriendo la necesidad de estudios adicionales para aclarar este punto.

Conclusión

En este estudio retrospectivo se evidencio que, existe una diferencia significativa entre los niveles de cloro al ingreso con respecto a 24 hrs posteriores sin encontrar significancia estadística en la estancia por otro lado, variables como la edad, severidad clínica, delta del anión gap y el uso de bicarbonato mostraron una asociación estadísticamente significativa con un aumento en los días de estancia hospitalaria. Adicionalmente se encontró que el uso de bicarbonato se asoció a mayor tiempo de hospitalización lo que obliga al clínico a ejercer mayor apego en cuanto a la administración exclusiva de bicarbonato en pacientes que tengan $\text{pH} < 6.8$. En conjunto, estos resultados, remarcen la importancia de considerar múltiples factores clínicos y bioquímicos en evaluación pronóstica de pacientes con cetoacidosis diabética.

Autor de correspondencia

Rafael Alfonso Reyes-Monge
Morelia, Michoacán, México.
E-Mail: reyesraphael92@gmail.com
Teléfono: 4432410733.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento

Ninguno.

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

1. Adrogue HJ, Madias NE. *Clinical acid-base disorders: mechanisms and interpretations*. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
2. Aguilar Arzápalo MF, Escalante Castillo A, Góngora Mukul JJ, López Avendaño VG, Cetina Cámara MA, Magdaleno Lara GA. Asociación de los niveles elevados de cloro plasmático, en la gravedad y mortalidad de pacientes adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Asociación Mexicana de Medicina Crítica*. 2015;29(1):13-21.
3. Alison BPS, Moran AEA, Alejandro CVM, Vera AAP, Gabriela VFK, Stefania VQ, *et al.* Revisión bibliográfica: manejo de urgencia en la cetoacidosis diabética. *Braz J Health Rev*. 2023;6(1):1818-31.
4. Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid

- administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566-72.
5. Desai D, Mehta D, Mathias P. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *HospPract (1995)*. 2018;46(4):187-92.
6. Burgos Riquero LX, Vaca Salazar GE, DimitrakisGorotiza LB, Velez Mena AV. Cetoacidosis diabética (CAD): tratamiento y prevención a través del control de la diabetes. 2019;3.
7. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis—a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):23.
8. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis: a secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(12):1487-95.
9. Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Pediatr*. 2008;153(4):541-6.
10. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019 Apr;13(Suppl 1):S31-S34. doi: 10.4103/sja.SJA_543_18. PMID: 30930717; PMCID: PMC6398292.
11. Umpierrez GE, Davis GM, ElSayed NA, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetologia*. 2024;67(8):1455-1479. doi:10.1007/s00125-024-06183-8
12. Goad NT, Bakhru RN, Pirkle JL, Kenes MT. Association of hyperchloremia with unfavorable clinical outcomes in adults with diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med*. 2020;35(11):1307-13. doi:10.1177/0885066619865469. PMID: 31342846.
13. Yıldırımçakar D, Öcal M, Altıncık SA, Özhan B. Hyperchloremia and prolonged acidosis during treatment for pediatric diabetic ketoacidosis. *PediatrEmerg Care*. 2024;40(12):856-60.
14. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S109-14.
15. Goguen J, Gilbert J; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*. 2018;42:S109-14.
16. Goh SC, Arjandas A, Loke D. A case of idiopathic euglycemic diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Case RepObstetGynecol*. 2021;2021:8886005.
17. Atahay JA, Polintan ET, Casimiro M, Notarte KI, Velasco JV, Ver AT, et al. Balanced electrolyte solutions versus isotonic saline in adult patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2022;54:74-9. doi:10.1016/j.hrtlung.2022.03.014.
18. Liu Y, Zhang J, Xu X, Zou X. Comparison of balanced crystalloids versus normal saline in patients with diabetic ketoacidosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1367916.
19. Kalmadi S, Tater P, Mehta P, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis due to sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use in two patients on chronic peritoneal dialysis. *Case Rep Nephrol Dial*. 2021;11(1):1-8.
20. Goad NT, Bakhru RN, Pirkle JL, Kenes MT. Association of Hyperchloremia With Unfavorable Clinical Outcomes in Adults With Diabetic Ketoacidosis. *J Intensive Care Med*. 2020 Nov;35(11):1307-1313. doi: 10.1177/0885066619865469. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31342846.
21. Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, Maxwell PR, Hughes DW. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother*. 2013 Jul-Aug;47(7-8):970-5.