

Terapia con bicarbonato de sodio en la acidemia metabólica grave: metanálisis de datos individuales de pacientes de los ensayos BICAR-ICU y BICAR-ICU2

Fosset M, Pensier J, Jabaudon M, Bitker L, De Jong A, Chanques G, Huguet H, Molinari N, Jaber S, Jung B. Sodium bicarbonate therapy in severe metabolic acidemia: an individual patient data meta-analysis of the BICAR-ICU and BICAR-ICU2 trials. *Critical Care*. 2026; en prensa. doi:10.1186/s13054-026-06206-3.

INVESTIGACIÓN

Acceso Abierto

Contexto. La acidemia metabólica grave, definida por **pH arterial $\leq 7,20$** , acompaña con frecuencia al shock, la sepsis, la insuficiencia renal y la acumulación de tóxicos. El bicarbonato de sodio intravenoso puede amortiguar la acidemia, pero su repercusión sobre mortalidad y necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR) permanecía incierta tras los ensayos BICAR-ICU y BICAR-ICU2.

Objetivo. Determinar el efecto de una estrategia de **bicarbonato de sodio intravenoso al 4,2%, titulada hasta alcanzar pH $\geq 7,30$** , sobre la mortalidad a 90 días, el inicio de TRR y los días libres de diálisis, e identificar variación del efecto según profundidad de la acidemia, gravedad de la lesión renal aguda (LRA) y concentración inicial de lactato.

Métodos. El metaanálisis de datos individuales de pacientes integró **1.016 adultos críticos** con pH $\leq 7,20$ procedentes de dos ensayos multicéntricos aleatorizados. La asignación comparó bicarbonato intravenoso frente a ausencia de bicarbonato. El análisis principal aplicó modelos mixtos jerárquicos por ensayo y centro, con análisis de sensibilidad temporales y ajuste por edad, puntuación SOFA y lactato.

Resultados. La mortalidad a 90 días fue **58,3% con bicarbonato y 60,6% en control** (RR 0,96; IC 95% 0,86-1,07; $p=0,51$). El inicio de TRR disminuyó de **50,7% a 34,8%** (RR 0,69; IC 95% 0,60-0,79; $p<0,001$), con **reducción absoluta de 16%** y **número necesario a tratar de 6,3**. Los días libres de diálisis aumentaron (IRR 1,10; IC 95% 1,06-1,14; $p<0,001$). La interacción por pH fue significativa ($p=0,006$): con **pH $\leq 7,10$** , la mortalidad disminuyó (RR 0,80; IC 95% 0,68-0,93; $p=0,004$); con pH $>7,10$ no hubo diferencia. La gravedad de la LRA y el lactato no modificaron significativamente el efecto.

Conclusión. La administración de bicarbonato de sodio no redujo la mortalidad global a 90 días, pero **disminuyó de forma consistente la necesidad de TRR**. La asociación con menor mortalidad se concentró en la acidemia más profunda, **pH $\leq 7,10$** , y requiere interpretación exploratoria pese a la alta credibilidad de la interacción según ICEMAN.

PUNTOS CLÍNICOS CLAVE

- Sin beneficio global confirmado sobre mortalidad a 90 días: RR 0,96; IC 95% 0,86-1,07.
- Reducción relevante del inicio de TRR: 34,8% frente a 50,7%; reducción absoluta 16%; NNT 6,3.
- Posible beneficio de supervivencia en acidemia profunda: pH $\leq 7,10$; RR 0,80; IC 95% 0,68-0,93.
- Respuesta bioquímica rápida: incremento mayor del pH y del bicarbonato sérico, acompañado por aumento transitorio del sodio sérico.

ANTECEDENTES

La **acidemia metabólica grave (pH $\leq 7,20$)** es frecuente en pacientes críticos y puede acompañar sepsis, shock, insuficiencia renal o acumulación de tóxicos. La alteración profunda del equilibrio ácido-base deteriora la contractilidad miocárdica, favorece arritmias, vasodilatación sistémica, edema cerebral y disfunción diafragmática. La mortalidad puede alcanzar **50%**.

El tratamiento de la causa subyacente constituye la base del manejo. El **bicarbonato de sodio intravenoso** representa una intervención amortiguadora posible, aunque su utilización ha sido variable debido a resultados limitados y prácticas divergentes. Algunas unidades lo administran para elevar el pH arterial; otras lo reservan para situaciones específicas.

BICAR-ICU incluyó **389 pacientes** en 26 unidades de cuidados intensivos (UCI). La titulación de bicarbonato hasta pH $\geq 7,30$ no mejoró significativamente el desenlace compuesto de mortalidad a 28 días o falla orgánica persistente. Tampoco modificó la calidad de vida ni la mortalidad a 5 años. En el subgrupo preespecificado con LRA, la intervención se asoció con menor mortalidad a 28 días y menor incidencia de TRR.

Las recomendaciones vigentes citadas en el texto otorgan solo una **recomendación débil** al bicarbonato intravenoso cuando la acidemia grave, pH $\leq 7,20$, se acompaña de shock y LRA.

BICAR-ICU2 se concentró en pacientes con LRA moderada o grave. La aleatorización comprendió **640 pacientes en 43 centros**, con **627 analizados**. La mortalidad a 90 días no difirió entre grupos, pero la necesidad de TRR disminuyó de manera sustancial con bicarbonato.

La integración de ambos ensayos buscó detectar efectos más pequeños sobre mortalidad y explorar heterogeneidad terapéutica. El objetivo principal correspondió a mortalidad a 90 días; los objetivos secundarios incluyeron inicio de TRR, días libres de diálisis y variación del efecto por pH, gravedad renal y lactato inicial.

MÉTODOS

Metaanálisis de datos individuales de BICAR-ICU y BICAR-ICU2, con 1.016 adultos críticos con **acidemia metabólica grave**: pH $\leq 7,20$, PaCO₂ ≤ 45 mmHg, bicarbonato ≤ 20 mmol/L y SOFA ≥ 4 o lactato ≥ 2 mmol/L. BICAR-ICU2 exigió además lesión renal aguda KDIGO 2-3.

Se excluyeron acidemia respiratoria, pérdidas aisladas de bicarbonato, cetoacidosis diabética, intoxicaciones, enfermedad renal terminal y uso reciente de bicarbonato o terapia de reemplazo renal.

El desenlace primario fue la **mortalidad a 90 días**. Los secundarios fueron el inicio de terapia de reemplazo renal y los días libres de diálisis hasta el día 28.

Los análisis siguieron la intención de tratar, con modelos mixtos ajustados por centro y ensayo. Se evaluaron subgrupos según **pH $\leq 7,10$** , gravedad renal y lactato inicial. La certeza se clasificó mediante GRADE.

RESULTADOS

Selección, riesgo de sesgo y población inicial

Los dos ensayos recuperados aportaron datos individuales completos y presentaron **bajo riesgo de sesgo según RoB 2.0**. El conjunto final incluyó **1.016 pacientes**, 389 procedentes de BICAR-ICU y 627 de BICAR-ICU2, todos analizados por intención de tratar.

La edad mediana comunicada en el texto fue 66 años, con rango intercuartílico (RIC) 57-74; la Tabla 1 informa 67 años. El pH arterial inicial fue **7,15 (RIC 7,09-7,18)**, el bicarbonato sérico **12,6 mmol/L (RIC 9,9-14,9)** y el lactato arterial **5,7 mmol/L (RIC 3,0-10,0)**. El shock séptico fue la causa principal de la acidemia, con 53%. Las características estuvieron equilibradas entre grupos.

Tabla 1. Características al momento de la aleatorización

Característica	Total (N=1.016)	Bicarbonato (N=509)	Control (N=507)	p
Edad, años, mediana (RIC)	67 (57-74)	67 (57-74)	67 (57-74)	0,82
Sexo femenino, n (%)	399 (39)	200 (39)	199 (39)	0,99
IMC, kg/m ² , mediana (RIC)	27 (23-30)	27 (24-30)	27 (23-31)	0,89
Comorbilidades, n (%)				
Hipertensión crónica	502 (49)	244 (48)	258 (51)	0,35
Diabetes mellitus	272 (27)	140 (28)	132 (26)	0,60
Cirrosis	156 (15)	70 (14)	86 (17)	0,16
Enfermedad coronaria	149 (15)	75 (15)	74 (15)	0,95
Enfermedad renal crónica	119 (12)	55 (11)	64 (13)	0,37
Tipo de ingreso, n (%)				0,73
Médico	652 (64)	324 (64)	328 (65)	
Quirúrgico	364 (36)	185 (36)	179 (35)	
Causa principal de acidemia, n (%)				0,70
Shock séptico	543 (53)	279 (55)	264 (52)	
Shock hemorrágico	174 (17)	88 (17)	86 (17)	
Paro cardíaco	74 (7)	38 (8)	36 (7)	
Lesión renal aguda	66 (6)	29 (6)	37 (7)	
Otra	159 (16)	75 (15)	84 (17)	
SOFA total, mediana (RIC)	10 (8-13)	10 (8-13)	10 (8-13)	0,22
SOFA cardiovascular	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (4-4)	0,92

Característica	Total (N=1.016)	Bicarbonato (N=509)	Control (N=507)	p
SOFA respiratorio	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,67
SOFA renal	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,11
SOFA neurológico	1 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-3)	0,32
SOFA hepático	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,29
SOFA hematológico	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2)	0,84
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	796 (78)	405 (80)	391 (77)	0,37
Soporte vasopresor, n (%)	808 (80)	406 (81)	402 (79)	0,66
pH arterial, mediana (RIC)	7,15 (7,09-7,18)	7,15 (7,09-7,18)	7,15 (7,10-7,19)	0,13
PaCO ₂ , mmHg, mediana (RIC)	37 (31-42)	38 (32-42)	37 (31-42)	0,94
Bicarbonato sérico, mEq/L, mediana (RIC)	12,6 (9,9-14,9)	12,7 (9,9-14,9)	12,4 (10,0-14,9)	0,78
Lactato sérico, mmol/L, mediana (RIC)	5,7 (3,0-10,0)	6,0 (3,3-10,6)	5,4 (2,8-9,4)	0,055
Creatinina sérica, mg/dL, mediana (RIC)	1,97 (1,38-3,01)	1,97 (1,35-2,89)	1,97 (1,40-3,05)	0,41

RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. Los datos corresponden a n (%) o mediana (percentiles 25-75). Los valores p se calcularon con suma de rangos de Wilcoxon o chi cuadrado de Pearson.

Desenlace primario: mortalidad a 90 días

La muerte ocurrió en **297 de 509 pacientes (58,3%)** con bicarbonato y en **307 de 507 (60,6%)** del grupo control. El análisis principal no mostró reducción significativa: **RR 0,96; IC 95% 0,86-1,07; p=0,51**, con certeza GRADE moderada.

El análisis temporal tampoco mostró diferencia significativa: **HR 0,91; IC 95% 0,78-1,07; p=0,26**. El ajuste por edad, SOFA y lactato mantuvo el resultado: **RR ajustado 0,96; IC 95% 0,87-1,06; p=0,45**.

Desenlaces secundarios

La TRR se inició en **177 de 509 pacientes (34,8%)** con bicarbonato y en **257 de 507 (50,7%)** en control. La reducción fue significativa: **RR 0,69; IC 95% 0,60-0,79; p<0,001**, con certeza alta. La reducción absoluta del riesgo alcanzó **16% (IC 95% 10%-22%)** y el **NNT fue 6,3** para evitar un inicio de TRR.

El análisis temporal hasta 28 días confirmó menor incidencia acumulada de TRR: **HR 0,56; IC 95% 0,46-0,67; p<0,001**. Tras ajustar por edad, SOFA y lactato, el efecto persistió: **RR ajustado 0,72; IC 95% 0,63-0,82; p<0,001**.

La mediana de días libres de diálisis hasta el día 28 fue 0 en ambos grupos, con RIC 0-28. La media fue **12,4 días (DE 13,3)** con bicarbonato y **11,3 días (DE 13,0)** en control. El modelo mostró incremento significativo: **IRR 1,10; IC 95% 1,06-1,14; p<0,001**. El análisis ajustado permaneció favorable: **IRR 1,07; IC 95% 1,03-1,11; p=0,001**.

Tabla 2. Síntesis de resultados y certeza GRADE

Desenlace	Sin bicarbonato	Con bicarbonato	Efecto relativo	Efecto absoluto / adicional	Certeza GRADE
Mortalidad a 90 días	307/507 (60,6%)	297/509 (58,3%)	RR 0,96 (IC 95% 0,86-1,07)	2 muertes menos por 100 (de 8 menos a 4 más)	Moderada (imprecisión)
Inicio de TRR	257/507 (50,7%)	177/509 (34,8%)	RR 0,69 (IC 95% 0,60-0,79)	16 inicios menos por 100 (de 20 menos a 11 menos) NNT 6,3	Alta
Días libres de diálisis a 28 días	Media 11,3 (DE 13,0)	Media 12,4 (DE 13,3)	IRR 1,10 (IC 95% 1,06-1,14)	Incremento significativo de días libres de diálisis	Alta

RR: razón de riesgos; IC: intervalo de confianza; TRR: terapia de reemplazo renal; NNT: número necesario a tratar; DE: desviación estándar; IRR: razón de tasas de incidencia. La certeza moderada de mortalidad deriva de un intervalo compatible con beneficio sustancial y daño potencial.

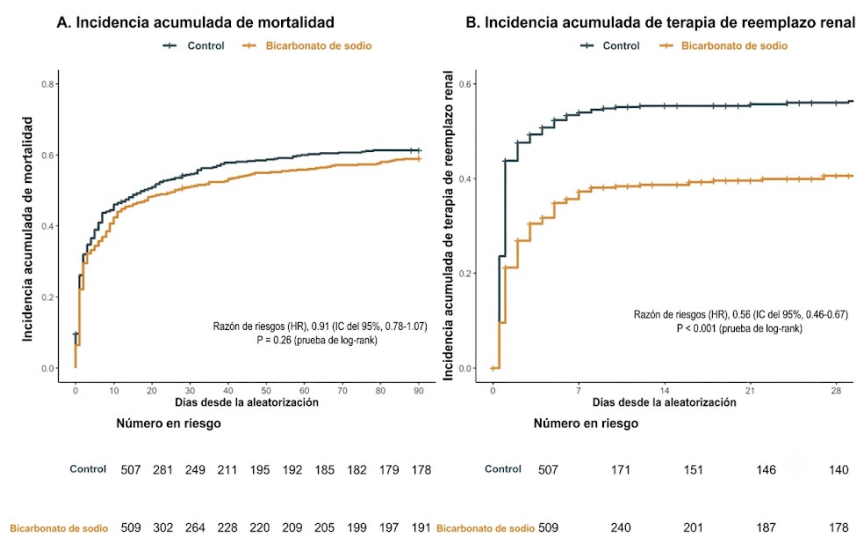


Figura 2. Incidencia acumulada de mortalidad y terapia de reemplazo renal

- **Panel A, mortalidad:** las curvas de incidencia acumulada a 90 días permanecen próximas. El análisis temporal informa HR 0,91 (IC 95% 0,78-1,07), p=0,26.
- **Panel B, TRR:** la separación aparece precozmente y se mantiene hasta 28 días, con menor incidencia en el grupo bicarbonato. El HR fue 0,56 (IC 95% 0,46-0,67), p<0,001.
- La figura incluye tablas de pacientes en riesgo para ambos grupos. No se reconstruyeron las curvas porque el archivo no proporciona los datos temporales individuales utilizados para trazarlas.

Heterogeneidad del efecto sobre mortalidad a 90 días

La profundidad de la acidemia modificó significativamente el efecto sobre mortalidad, con **p de interacción=0,006**. En pacientes con **pH ≤7,10**, el bicarbonato se asoció con menor mortalidad: **RR 0,80; IC 95% 0,68-0,93; p=0,004**. Con **pH >7,10**, no hubo diferencia: **RR 1,05; IC 95% 0,92-1,21; p=0,47**. La credibilidad de esta modificación fue calificada como alta mediante ICEMAN.

La gravedad renal no produjo interacción significativa (**p=0,11**). Con LRA grave, el RR fue 0,88 (IC 95% 0,76-1,02; p=0,10); sin LRA grave, 1,03 (IC 95% 0,90-1,18; p=0,67).

El lactato inicial tampoco modificó significativamente el efecto (**p=0,22**). Con lactato ≥2 mmol/L, el RR fue 0,92 (IC 95% 0,83-1,02; p=0,12); con lactato <2 mmol/L, 1,15 (IC 95% 0,80-1,66; p=0,45).

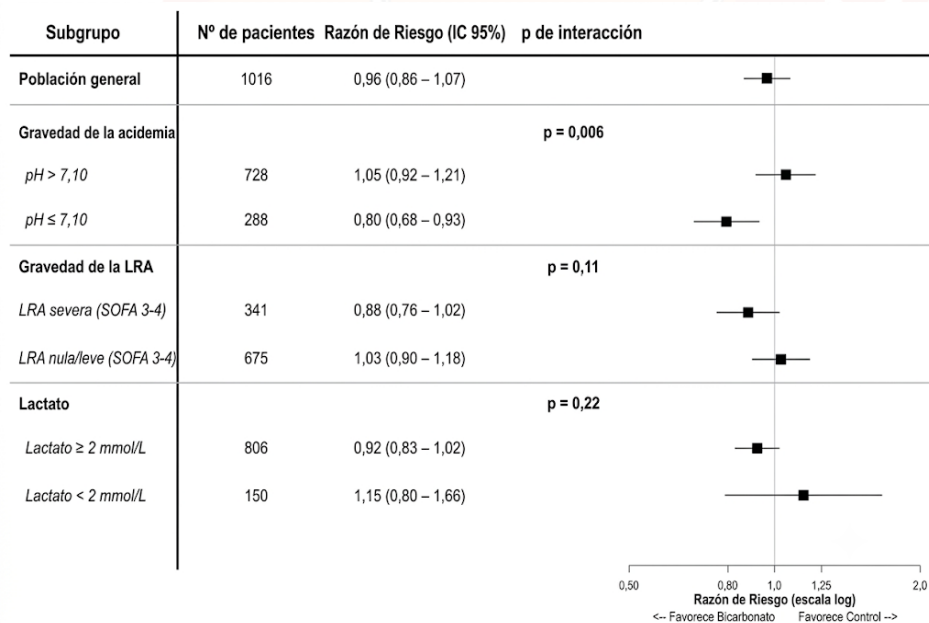


Figura 3. Análisis por subgrupos para mortalidad a 90 días

El único modificador significativo fue la profundidad de la acidemia. La línea vertical corresponde a RR=1. Los intervalos de confianza de los subgrupos renales y de lactato cruzan la nulidad.

La suma de los subgrupos de lactato de la figura es **956 pacientes (806 + 150)**; por tanto, 60 pacientes no aparecen en esa estratificación. El texto principal no explica esta diferencia.

Respuesta fisiológica y bioquímica

El pH arterial y el bicarbonato sérico aumentaron con mayor rapidez tras el bicarbonato. La diferencia media de pH frente a control fue **0,11 a las 4 horas** y **0,06 a las 24 horas**. La diferencia de bicarbonato sérico fue de **3,8 mmol/L a las 4 horas** y **3,7 mmol/L a las 24 horas**.

La separación del pH fue más pronunciada con pH basal ≤7,10: diferencia de **0,15 a las 4 horas** y **0,08 a las 24 horas**. Con pH >7,10, las diferencias fueron 0,10 y 0,04, respectivamente.

El objetivo **pH ≥7,30** se alcanzó en 77% del grupo bicarbonato, con mediana de 4 horas (RIC 4-12). La proporción fue 67% con pH basal ≤7,10 y 81% con pH >7,10.

El volumen acumulado mediano de bicarbonato al 4,2% fue **500 mL (RIC 375-1.000)**; ascendió a 750 mL (RIC 500-1.000) con pH ≤7,10 y fue 500 mL (RIC 250-1.000) con pH >7,10.

El incremento máximo diferencial del sodio sérico ocurrió a las 12 horas y fue **4,4 mmol/L**. El sodio >150 mmol/L apareció en 10% con bicarbonato y 4% en control. Los valores >160 mmol/L fueron infrecuentes: 0,2% y 0,6%, respectivamente. El aumento de sodio fue mayor con pH ≤7,10 que con pH >7,10, con diferencias medias de 4,5 frente a 2,3 mmol/L y **p de interacción <0,001**.

Respuesta fisiológica y exposición al bicarbonato

Variable	Momento / estrato	Bicarbonato frente a control	IC 95% / distribución	Comentario directo
pH arterial	4 h	Diferencia +0,11	0,10 a 0,13	Incremento más rápido
pH arterial	24 h	Diferencia +0,06	0,05 a 0,08	Separación persistente
Bicarbonato sérico	4 h	Diferencia +3,8 mmol/L	3,2 a 4,3	Corrección bioquímica precoz
Bicarbonato sérico	24 h	Diferencia +3,7 mmol/L	3,1 a 4,3	Efecto mantenido
pH, basal ≤7,10	4 h / 24 h	+0,15 / +0,08	0,12-0,18 / 0,05-0,12	Mayor separación en acidemia profunda
pH, basal >7,10	4 h / 24 h	+0,10 / +0,04	0,08-0,11 / 0,02-0,06	Separación menor
Alcance de pH ≥7,30	Grupo bicarbonato	77%; mediana 4 h	RIC 4-12	67% si pH ≤7,10; 81% si >7,10
Volumen acumulado 4,2%	Global	500 mL	RIC 375-1.000	750 mL si pH ≤7,10; 500 mL si >7,10
Sodio sérico	Pico a 12 h	Diferencia +4,4 mmol/L	3,7 a 5,2	>150 mmol/L: 10% vs 4%

DISCUSIÓN

Interpretación principal

La integración de 1.016 pacientes críticos con acidemia metabólica grave no confirmó reducción de la mortalidad a 90 días en la población global. El efecto más robusto correspondió a la **disminución del inicio de TRR**, con certeza alta y consistencia en análisis ajustados y temporales.

La heterogeneidad por pH fue significativa y de alta credibilidad: la asociación con menor mortalidad se concentró en **pH ≤7,10**. Esta comparación permanece exploratoria y no establece beneficio universal para toda acidemia con pH ≤7,20.

Relevancia de evitar o retrasar la terapia de reemplazo renal

El RR de 0,69, la reducción absoluta de 16% y el NNT aproximado de seis representan un efecto clínicamente importante. Los días libres de diálisis también aumentaron de forma congruente.

La TRR suele iniciarse cuando la acidemia grave persiste pese al manejo médico; los protocolos citados utilizan umbrales de pH entre **7,20 y 7,15**, aunque tales límites derivan de criterios empíricos sin validación prospectiva robusta.

Evitar procedimientos extracorpóreos puede limitar inestabilidad hemodinámica, pérdida de función renal residual, infecciones relacionadas con catéter, sangrado y alteraciones electrolíticas. La iniciación precoz de TRR no ha demostrado beneficio de mortalidad en pacientes críticos con LRA y puede exponer a procedimientos innecesarios cuando no existen indicaciones urgentes.

La corrección rápida del pH mediante bicarbonato puede restaurar la tolerancia fisiológica y evitar que la acidemia, por sí sola, precipite una indicación de TRR en determinados pacientes.

Profundidad de la acidemia y posible beneficio sobre supervivencia

La acidemia intensa altera la función cardiovascular, respiratoria y celular. La mayor separación temprana del pH en el estrato ≤7,10 aporta coherencia fisiológica a la interacción. La administración intravenosa puede comenzar de inmediato y elevar el pH en minutos, mientras la TRR requiere preparación técnica y acceso vascular. Esta ventaja temporal podría ser relevante durante el manejo inicial de la acidemia potencialmente mortal.

Aún con alta credibilidad ICEMAN, el resultado por pH requiere cautela por su naturaleza exploratoria. La clasificación pre especificada, la plausibilidad biológica y la consistencia con análisis previos aumentan su solidez, pero no sustituyen la confirmación adicional.

Relación con SODa-BIC

SODa-BIC incluyó 500 pacientes con acidemia metabólica moderada y shock dependiente de vasopresores. El desenlace renal compuesto a 30 días fue 40,2% con bicarbonato y 39,4% con control, con diferencia ajustada de 1,2% (IC 95% -7,1 a 9,4). La TRR ocurrió en 16,8% y 20,9%, respectivamente, con diferencia ajustada de -3,9% (IC 95% -10,6 a 2,7).

Las diferencias principales fueron un umbral menos grave, **pH <7,30**, una infusión limitada a cinco horas y un desenlace primario renal compuesto. La dirección de la reducción de TRR fue concordante, aunque no significativa. La totalidad de los ensayos aleatorizados citados apoya una disminución consistente de TRR y sugiere que cualquier beneficio de mortalidad se concentraría en la acidemia más profunda.

Incertidumbre sobre mortalidad global

El intervalo de confianza del efecto global permanece compatible tanto con beneficio relevante como con daño potencial. Una emulación de ensayo objetivo citada comunicó una reducción absoluta pequeña de mortalidad, **1,9%**. Detectar una diferencia de esa magnitud con potencia estadística de 80% requeriría aproximadamente **5.216 pacientes**, cifra muy superior a la disponible.

Los ensayos en curso identificados como **SRCTN14027629** y **NCT05697770** podrían aportar información adicional. Un enfoque futuro basado en efecto terapéutico individualizado permitiría adaptar decisiones a perfiles fisiológicos específicos.

Fortalezas

- Integración de todos los ensayos aleatorizados disponibles que cumplieron los criterios predefinidos.
- Población amplia y bien caracterizada, con datos individuales completos.
- Protocolo prospectivo, transparente y registrado antes de adquirir y armonizar los datos.
- Definiciones de inclusión y desenlaces armonizados entre ensayos.
- Análisis por intención de tratar, ajuste por conglomerados, modelos multivariantes y análisis temporales de sensibilidad.

Limitaciones

- Solo se integraron **dos ensayos**, ambos realizados dentro del mismo sistema sanitario nacional.
- La interacción por pH, aunque pre especificada y con alta credibilidad, conserva carácter exploratorio.
- No hubo disponibilidad de desenlaces a más largo plazo sobre recuperación renal y calidad de vida relacionada con la salud.
- El material suplementario no está incorporado en el PDF entregado; por ello no fue posible reconstruir las Figuras S1-S4 ni revisar el detalle completo de ICEMAN. Los valores fisiológicos comunicados en el texto principal sí fueron incluidos.
- Persisten discrepancias internas menores en edad, número de mujeres y símbolos de corte del pH, compatibles con la condición de versión aceptada sin edición final.

CONCLUSIONES

En pacientes críticos con **acidemia metabólica grave**, el bicarbonato de sodio intravenoso titulado hasta pH $\geq 7,30$ **no redujo la mortalidad global a 90 días**, pero **disminuyó significativamente el inicio de terapia de reemplazo renal** y aumentó los días libres de diálisis.

Con **pH basal $\leq 7,10$** , la administración se asoció con menor mortalidad a 90 días. La interacción por profundidad de la acidemia fue estadísticamente significativa y de alta credibilidad, aunque permanece exploratoria.

La corrección temprana y dirigida de la acidemia grave puede evitar TRR en algunos pacientes y podría modificar la evolución de la enfermedad crítica cuando el pH es extremadamente bajo. La decisión terapéutica debe distinguir entre el beneficio renal consistente de la población global y el posible beneficio de supervivencia limitado al estrato de la acidemia más profunda.

- El bicarbonato intravenoso al 4,2%, titulado a **pH $\geq 7,30$** , ofrece un beneficio consistente para **reducir el inicio de TRR** en acidemia metabólica grave.
- La mortalidad global a 90 días no cambia de forma significativa; por tanto, la intervención no debe interpretarse como estrategia universal de supervivencia.
- La señal de menor mortalidad con **pH $\leq 7,10$** identifica el grupo con mayor potencial de beneficio, pero conserva carácter exploratorio.
- La respuesta requiere vigilancia del **sodio sérico**, dado el aumento transitorio y la mayor frecuencia de valores >150 mmol/L.