

Dalla temperatura del dialisato al bilancio termico: un lungo percorso

F. Pizzarelli

U.O. Nefrologia Dialisi, Ospedale S.M. Annunziata, Firenze

From dialysate temperature to thermal balance

The observations concerning the role of temperature in cardiovascular (CV) stability date back to the early 1980s. Since then, many studies have corroborated the original findings on the hemodynamic benefits of what is known as “cold” as opposed to “warm” or standard hemodialysis (HD). While the assumptions and conclusions remain fully valid, more recent experience has led to a review of the way the treatments have been defined. The fact that the patient gains or loses heat is not only the consequence of dialysis fluid temperature, but is the result of the interrelationships between dialysis-related factors and patient characteristics. Among the former, blood flow, arterovenous temperature difference in the extracorporeal blood, length and layout of the hematic lines, environmental temperature, and a possible cytokine-mediated pyrogenic effect are all factors that, directly or indirectly, can decisively influence the thermal balance of the dialysis session. Among the latter, the greater the ultrafiltration (UF) rate the greater the buildup of body heat. Finally, there is a considerable variability in body temperature within and between individual uremic patients, and it is especially the subgroup of hypothermic patients who benefit from cold dialysis. These considerations have led to the conclusion that the thermal balance of the dialytic treatment should be tailored to the specific characteristics of the patient and should be adjusted automatically in the course of the dialytic treatment. On these grounds, it is preferable to define thermal variations induced by HD based on physiological effects induced in the patient. Therefore, dialytic treatments can be defined as isothermic, hypo or hyperthermic, depending on the variations in body temperature produced. Isothermic HD combines better benefits in terms of CV stability with fewer unwanted side effects. There are several commonly used therapies of symptomatic hypotension, but they have not been directly compared in the same group of patients. Comparison studies could offer a rational and a most effective approach to treating symptomatic hypotension. (G Ital Nefrol 2006; 23: 29-36)

KEY WORDS: Temperature, Cold dialysis, Dialysis-related hyperthermia, Isothermic dialysis, Symptomatic hypotension

PAROLE CHIAVE: Temperatura, Dialisi fredda, Ipertermia dialitica, Dialisi isotermica, Ipotensione sintomatica

Introduzione

Sono ormai trascorsi 25 anni da quando Quirino Maggiore presentava all'EDTA di Parigi del 1981 le sue prime osservazioni sul ruolo giocato dalla Temperatura (T) sulla stabilità cardiovascolare in corso di Emodialisi ed ultrafiltrazione isolata (1). Sotto la sua stimolante guida, il gruppo di Reggio Calabria dimostrò che i trattamenti “freddi” prevenivano l'ipotensione indotta dai trattamenti “caldi” sia in emodialisi (ED) che in emofiltrazione (2, 3) ed ultrafiltrazione isolata (4) e che vi è una buona correlazione (r 0.75) fra variazioni della T del dialisato nel range

34-38 °C e concomitanti modifiche della T corporea dei pazienti (5).

Pur con qualche nota di cautela (6), tutti i ricercatori che negli anni successivi studiarono il problema confermarono i nostri risultati (7-11), anche in studi a lungo termine (12, 13). Rispetto all'ED *standard*, cioè con T del dialisato 37-37.5 °C, l'ED con T dialisato 35-35.5 °C garantisce una migliore stabilità cardiovascolare. Nel 1997 la riduzione della T del dialisato veniva consigliata dalle DOQI come mezzo idoneo a prevenire l'ipotensione intradialitica (14).

I termini dialisi “fredda e “calda”, pur se di immediata comprensione, sono in realtà troppo semplicistici per

descrivere le complesse interrelazioni fra l'assetto termico del trattamento dialitico ed il suo impatto sulla T corporea e funzione cardiocircolatoria del paziente.

Infatti, sin dal 1984 avevamo evidenziato che in dialisi standard con T dialisato 37 °C *mediamente* non si verificavano scambi termici significativi nel circuito extracorporeo in quanto la T del sangue della linea venosa risultava uguale o leggermente inferiore a quello della linea arteriosa (5). Nonostante tale assetto termoneutro, si verificava comunque un innalzamento *medio* della T corporea dei pazienti di c.a 0.5-0.7 °C (5, 15). Analizzando inoltre il comportamento dei singoli pazienti, osservavamo risposte differenziate con alcuni soggetti che tendevano a riscaldarsi ed altri a raffreddarsi per la stessa T del dialisato (15).

Per meglio comprendere i meccanismi fisio-patologici e le implicazioni cliniche sottesi all'ipertermia dialitica, è pertanto opportuno richiamare alcune nozioni di fisiologia sui rapporti fra T e pressione arteriosa, valutare se il profilo emodinamico in corso di dialisi è in accordo con la fisiologia e studiare, infine, quali sono le determinanti del bilancio termico in corso di dialisi.

Nozioni di fisiologia sulle relazioni esistenti fra Temperatura corporea e funzione cardiocircolatoria

Negli esseri umani la T corporea è strettamente regolata con un fine bilancio fra produzione di calore, che è proporzionale al consumo di Ossigeno e produzione di Anidride Carbonica, e dispersione dello stesso. A tal fine, il flusso ematico cutaneo viene regolato in modo tale da garantire trasferimento di calore dagli organi interni alla superficie con successiva sua dispersione nell'ambiente. Studi nei soggetti normali hanno dimostrato che un incremento di temperatura dell'ambiente esterno comporta profonde modifiche emodinamiche con incremento dell'*output* cardiaco e riduzione delle resistenze vascolari periferiche (16). Questi effetti sono ancora più evidenti in condizioni di elevato tasso di umidità, che rende più ardua la dissipazione del calore dall'organismo. L'aumento della portata circolatoria è sostenuto fondamentalmente dall'incremento del flusso cutaneo, chiaramente finalizzato alla dispersione del calore. Se si blocca il nervo muscolo-cutaneo l'iperemia cutanea viene prevenuta a testimonianza che tale adattamento circolatorio è mediato dal sistema nervoso (16). È importante sottolineare come tali modificazioni della funzione cardiocircolatoria si verificano per variazioni termiche anche modeste, nel *range* di quelle riscontrabili nel trattamento dialitico.

Concomitantemente allo stress calorico, l'emodialisi *standard* si associa, tuttavia, a stress ipovolemico, secondario alla rimozione dei fluidi. Lo stress ipovolemico comporta una risposta emodinamica che è esattamente opposta a quella evocata dal calore, e cioè vasocostrizione anziché vasodilatazione. Come reagirà l'organismo a tali opposte

esigenze? Ancora una volta la fisiologia ci viene in aiuto. Quando soggetti normali venivano sottoposti simultaneamente ad uno stimolo termico (un braccio immerso in acqua calda) ed ipovolemico (pressione negativa applicata alla parte inferiore del corpo), la risposta allo stress ipovolemico veniva sopravanzata da quella allo stress termico col risultato che tali soggetti sviluppavano vasodilatazione e non vasocostrizione, come dimostrato con la pletismografia digitale applicata all'arto superiore controlaterale (17). Tali esperimenti dimostrano che, nell'ordine delle priorità omeostatiche, l'eutermia è più importante dell'euvolemia.

Profilo emodinamico ed efficienza dialitica nella dialisi fredda

La miglior stabilità cardiovascolare riscontrata durante la dialisi fredda è sostenuta da una maggior increzione di catecolamine (13, 18), aumento delle resistenze vascolari periferiche (13, 19-23) e del tono venoso (22, 23) che invece non si verificano durante emodialisi "calda". In quest'ultima, al contrario, abbiamo documentato incremento della T cutanea (5) verosimilmente da vasodilatazione finalizzata alla dispersione del calore accumulato.

I riscontri clinici in dialisi sono quindi perfettamente in linea con quanto atteso dalla fisiologia.

Anche la *performance* cardiaca è meglio conservata (24), e ciò si spiega col fatto che la attivazione del simpatico indotta dalla dialisi fredda ha un effetto sul cuore sia diretto che indiretto in quanto comporta vasocostrizione non solo dei vasi di resistenza ma anche di capacitanza (22, 23), con ciò favorendo il ritorno venoso al cuore. Alcuni studi (20, 25), ma non tutti (23, 26), hanno inoltre evidenziato come tale migliore risposta emodinamica avviene a fronte del fatto che la caduta del volume ematico è maggiore nell'emodialisi fredda. La maggior riduzione del volume ematico è probabilmente legata al fatto che la vasocostrizione cutanea che si realizza nella dialisi fredda riduce la massa ematica da cui vengono sottratti i liquidi. Ciò, tuttavia, non si traduce in una ridotta efficienza dialitica (26, 27) sia perché le minori ipotensioni consentono un trattamento dialitico più aderente alla durata e flusso sangue impostati, sia perché la quantità di cataboliti azotati contenuti nella cute è minima.

A parte tali effetti emodinamici, è stato inoltre dimostrato che la dialisi fredda attenua l'ipossiemia (28, 29), la leucopenia e la generazione di C5a (29) indotte dalla dialisi con filtri in cuprophan.

Test di verifica

1) La dialisi con Temperatura del Dialisato a 37 °C: (individuare la/e risposta/e giusta/e)

- a. È fisiologica perché eseguita alla stessa T corporea dei pazienti

- b. Spesso si associa ad incremento della T corporea nel corso del trattamento
- c. Quasi sempre si associa a riduzione della T corporea nel corso del trattamento
- d. Favorisce la stabilità cardiovascolare
- e. Spesso si associa ad ipotensione intradialitica.

2) Quale delle seguenti affermazioni è vera:

- a. Gli esseri umani rispondono con la vasocostrizione ad uno stimolo calorico
- b. In corso di emodialisi standard generalmente lo stimolo calorico ed ipovolemico si verificano concomitantemente
- c. Ove in conflitto, l'eutermia prevale sull'euovolemia
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

3) In corso di emodialisi fredda: (individuare la/risposta/e giusta/e)

- a. La funzione cardiaca sistolica viene depressa
- b. Si ha increzione di catecolamine e vasocostrizione
- c. L'efficienza dialitica è ridotta
- d. Tutte le precedenti
- e. Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Determinanti del bilancio termico in dialisi

I lavori del fisiologo austriaco Schneditz sono fondamentali per la comprensione di tale problematica (25, 30) ed è ad essi che si rimanda il lettore interessato ad approfondire l'argomento.

In sintesi, la formula che regola il flusso di energia termica nel circuito extracorporeo è:

$$\dot{E} = c \times \rho \times (T_{ven} - T_{art}) \times Q_b$$

Sottraendo la T_{art} alla T_{ven} , e non il contrario, si ottiene la corretta direzione del flusso termico corporeo: \dot{E} positivo significa guadagno di calore e viceversa.

Il prodotto delle costanti c (capacità calorica specifica del sangue) e ρ (densità ematica) equivale a 3.81 J/mL e dipende dall'ematocrito. La T del sangue in rientro al paziente (T_{ven}) è direttamente e prevalentemente influenzata dalla T del dialisato, ma anche dalla T ambientale e dalla lunghezza e conduttività termica delle linee ematiche. La T del sangue in uscita dal paziente (T_{art}), corretta per il ricircolo della fistola e cardiopolmonare, rappresenta una buona stima della T corporea profonda.

Uno degli assunti dell'Ed standard è che la T del dialisato a 37 °C è fisiologica in quanto simile alla T corporea dei pazienti. Tale assunto è errato per 2 ordini di fattori. Primo,

nei normali la T ematica varia a seconda di dove viene misurata: è più alta di 37 °C nel sangue centrale, cioè quello che perfonde gli organi interni, è ben inferiore nei vasi periferici. Per esempio tra arteria radiale e vena al gomito, cioè i vasi interessati dalla FAV distale, vi è una caduta della T di almeno 2 °C dovuta a scambio di calore fra vaso, cute e ambiente esterno (31). Secondo, una discreta percentuale di dializzati, il 20-25%, presenta valori di T corporea predialitica inferiori a 36 °C (32) con valori medi di 36.5 °C (33); abbiamo infine documentato una notevole variabilità non solo interpaziente ma anche intra-paziente nei valori predialitici misurati consecutivamente nell'arco di 1 mese (34).

Non va infine sottovalutata l'interdipendenza dei vari elementi nel condizionare il bilancio termico. Per esempio un paziente con T corporea 36 °C e T dialisato 37 °C si riscalderebbe ad un Q_b di 450 mL/min mentre si raffredderebbe ad un Q_b di 200 mL/min. Di norma, quindi, la dialisi ad alti flussi comporta un accumulo di energia termica ed è proprio in tale forma di trattamento che si possono osservare i maggiori benefici del dialisato freddo.

Alla luce di quanto fin qui detto appare quindi arbitrario definire "fisiologica" la T del dialisato di 37 °C. È invece corretto affermare che il paziente può guadagnare o perdere calore in conseguenza delle interrelazioni tra fattori pertinenti l'assetto globale del trattamento dialitico e le caratteristiche del paziente stesso.

Perché aumenta la T corporea in dialisi standard?

Se non esclusiva conseguenza di un dialisato troppo caldo, a cosa è dunque dovuta l'ipertermia dialitica? Due le ipotesi fondamentali proposte.

In base all'ipotesi dell'interleukina (35), febbre dialitica e ipotensione conseguente sono da attribuire alla produzione di citokine secondaria alla presenza di endotossine e loro frammenti nel dialisato. È possibile che tale cascata di eventi si inneschi in presenza di un dialisato inquinato, ma l'inquinamento non è certo una condizione necessaria. Abbiamo infatti dimostrato che l'ipertermia dialitica si verifica anche utilizzando come dialisato il liquido di reinfusione dell'emofiltrazione, cioè un fluido sicuramente sterile ed apirogeno, ovvero infondendo nel corso del trattamento aspirina a dosi tali da inibire l'eventuale produzione di citokinica (15).

In base all'ipotesi del volume di Gotch (36), la riduzione di volume indotta dall'ultrafiltrazione comporta sia maggior produzione di calore mediata dall'increzione di catecolamine che vasocostrizione cutanea con conseguente minor dispersione dell'energia termica accumulata. L'ipertermia conseguente ad un certo punto induce vasodilatazione finalizzata alla dispersione del calore. Ciò si verifica al prezzo dell'innescarsi dell'ipotensione in quanto,

come già visto, l'eutermia è prevalente sull'euvoemia.

A supporto di tale ipotesi Schneditz ha dimostrato buona correlazione fra riduzione del volume e incremento del bilancio termico: per prevenire l'incremento di T corporea in corso di dialisi, per ogni per cento di variazione del volume ematico deve venir rimosso mediamente 1 W (37), ovvero il 6% della spesa calorica (38).

Un breve inciso: il flusso di calore è la quantità di energia termica scambiata *nell'unità di tempo*. Ha pertanto dimensione di potenza e dovrebbe esser misurata in Watt secondo l'equivalenza $1W = 3.6 \text{ KJ/h}$, ovvero 0.86 Kcal/h .

Possiamo quindi immaginare uno scenario complesso in cui l'attore principale nell'indurre ipertermia dialitica è il ritmo di ultrafiltrazione, cui possono affiancarsi altri comprimari quali dialisato inquinato e/o T del dialisato sproporzionatamente elevata rispetto alla T corporea; non trascurando il ruolo giocato dal flusso ematico extracorporeo.

Chi si beneficia della dialisi fredda?

In primo luogo i soggetti emodinamicamente instabili. In ognuno di tali pazienti abbiamo infatti dimostrato una buona correlazione fra riduzione della PA e incremento della T corporea; nei soggetti stabili tale correlazione o era assente o era più debole (5). Che la dialisi fredda sia particolarmente indicata nei pazienti complicati è stato confermato anche da altri (13, 39). In tale contesto, particolarmente significativo è il lavoro di Fine et al (32). Nell'ampia popolazione studiata gli effetti benefici della dialisi fredda erano confinati al sottogruppo dei dializzati ipotermici, cioè coloro che presentavano valori di T corporea predialitica ripetutamente $<36^\circ\text{C}$, mentre nessun beneficio veniva riscontrato negli eutermici con valori predialitici di T corporea $>36.5^\circ\text{C}$.

Test di verifica

4) I principali parametri direttamente o indirettamente rilevanti per il bilancio termico sono:

- Flusso ematico
- Differenza A-V di temperatura
- Caratteristiche del sangue
- T del dialisato
- Tutti i precedenti.

5) Causa/e possibile/i dell'aumento della T corporea in emodialisi standard è/sono:

- Il dialisato inquinato
- La T dialisato troppo elevata
- Il ritmo di ultrafiltrazione
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

6) La dialisi fredda è particolarmente indicata:

- Nei soggetti emodinamicamente instabili

- Nei soggetti con bassi valori predialitici di T corporea
- Nei soggetti eutermici
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Il BTM

Il *Blood Temperature Monitor* (BTM, Fresenius®) è uno strumento che legge in continuo i 3 elementi della formula del bilancio termico, e cioè T_{art} , T_{ven} e Q_b , ed è in grado di modificare la T del dialisato agendo sul termostato del *monitor*. Tramite un *loop* ad ansa chiusa che ha come parametri di *input* le T ematiche, la T del dialisato viene continuamente regolata in modo tale da modificare la T del sangue della linea venosa al fine di ottenere quel $\Delta A-V$ che, in base al flusso sangue, consente di ottenere i *target* prefissati. Con tale strumento è infatti possibile realizzare la:

- **Emodialisi isotermica:** il BTM viene settato in modo tale da prevenire incremento di T corporea nei pazienti ($\Delta T_{corporea} = 0$).

- **Emodialisi termoneutra:** BTM operante in modo tale da prevenire passaggio di calore fra linea ematica arteriosa e venosa ($\Delta T_{a-v} = 0$).

Con l'avvento del BTM è stato possibile quantificare i bilanci energetici in corso di emodialisi (40) e studiare in modo più raffinato quanto da noi artigianalmente dimostrato sin dal 1984 (5, 15). Si conferma che in emodialisi termoneutra vi è comunque un incremento della T corporea e, per converso, che in dialisi isotermica per mantenere stabile la T corporea è necessario ridurre progressivamente la T del dialisato fino a sottrarre una quantità di energia termica di c.a 220 KJ (37, 41). Tale energia non è di poco conto in quanto assomma mediamente al 30%, potendo arrivare fino al 50%, della spesa calorica giornaliera a riposo (30, 37).

Dalla dialisi fredda alla dialisi isotermica

Il principale punto a sfavore della dialisi fredda è che una discreta percentuale di pazienti mal tollera valori di T del dialisato di $35-35.5^\circ\text{C}$ per tutta la durata del trattamento dialitico (12, 32). A parte la *compliance*, anche dal punto di vista fisiopatologico la dialisi fredda non rappresenta il *gold standard*. Per tutto quanto finora detto appare infatti evidente che obiettivo del trattamento non è quello di sottoporre i pazienti ad una sorta di *cold pressor test* prolungato, come a volte si rivela la dialisi fredda, ma bensì di sottrarre esclusivamente il *surplus* di energia termica generata impedendo in maniera personalizzata accumulo corporeo

di calore. Il *surplus* di energia termica è specifico per ogni singolo trattamento e per ogni singolo paziente dipendendo dalla sua T corporea e ritmo di ultrafiltrazione, parametri entrambi variabili fra un trattamento e l'altro. Tale *surplus*, come visto, è *mediamente* quantizzabile in poco più di 200 KJ (37, 41), mentre con la dialisi fredda si sottrae c.a il doppio, cioè intorno a 400 KJ (34). *È quindi la dialisi isotermica a rappresentare il gold standard.*

Abbiamo utilizzato tale metodica in uno studio prospettico, multicentrico europeo che ha arruolato oltre 100 pazienti con notevole propensione all'ipotensione intradialitica, anziani, con numerosi fattori comorbidi (41). Con la dialisi isotermica abbiamo osservato una riduzione del 50% delle dialisi disturbate da ipotensione e degli interventi terapeutici volti a ristabilire adeguate condizioni emodinamiche. È da sottolineare che con la dialisi isotermica nessun paziente ha riferito sensazione di freddo con brividi, come invece frequentemente si verifica con la dialisi fredda.

Nel nostro studio l'ipotensione intradialitica è stata dimezzata ma non abolita. Rimane da definire il vantaggio marginale sulla stabilità di un trattamento modicamente ipotermico con riduzione della T corporea di 0.1 °C/h. Va tuttavia sottolineato che sussistono fattori di instabilità pertinenti al paziente, segnatamente la cardio-vasculo-neuropatia, scarsamente o per nulla modificabili dagli avanzamenti tecnologici.

Punto cruciale della dialisi isotermica è l'attenta valutazione della *fisiologica* T corporea pre-dialitica. Un paziente febbrile (per cause batteriche o virali), o con ipertermia da lunga permanenza in ambiente troppo riscaldato prima di accedere alla sala dialisi (42), vedrà "bloccata" per tutta la durata del trattamento tale sua *patologica* T corporea con ricadute negative sulla tolleranza dialitica. Anche i turni dialitici pomeridiani possono esporre a siffatte problematiche. Ci piace qui riportare una nostra aneddotta osservazione di un paziente che riferiva di "avvertire un caldo insopportabile" in corso di dialisi isotermica. La sua T corporea era probabilmente artatamente elevata per gli abbondanti pasti, accompagnati da altrettanto significative libagioni, che era solito consumare prima di effettuare dialisi pomeridiana. L'intolleranza alla dialisi isotermica regrediva modificando le abitudini alimentari.

Non disponendo del BTM, è possibile effettuare una sorta di dialisi isotermica artigianale monitorando la T corporea periferica (ascellare o timpanica) ad intervalli regolari e adattando manualmente la T dialisato con l'obiettivo di mantenere la T corporea costante (33); ove tale manovra dovesse apparire troppo indaginosa, buon surrogato è quello di abbassare la T dialisato solo nella seconda parte del trattamento dialitico, quando sono più frequenti le crisi ipotensive (42). Nella nostra esperienza, tuttavia, vi è un adattamento dei pazienti alla bassa T del dialisato con scomparsa della sensazione di freddo, ove inizialmente presente. Tale assuefazione è più facilmente raggiunta riducendo

progressivamente nell'arco di alcune settimane la T del dialisato.

Confronto di metodi/metodiche per prevenire l'ipotensione

Nel confronto "testa a testa", l'unico valido per definire una supposta superiorità, nessuna manovra si è dimostrata superiore alla dialisi fredda nel prevenire l'ipotensione: non l'agonista α 1-adrenergico midodrina, (43), né l'uso del dialisato con alto Na (44, 45) o Na *modelling* (45). È interessante sottolineare come Cruz et al (43) non hanno trovato effetto additivo nell'uso combinato di midodrine e dialisi fredda, probabilmente perché entrambe le manovre agiscono sullo stesso effetto, la vasocostrizione arteriolo-venulare. A nostra conoscenza non vi sono studi che combinino l'Na/UF *modelling* alla dialisi isotermica, e questo è un campo degno di venir esplorato.

Neanche le metodiche convettive sembrano preservare meglio la pressione arteriosa e/o offrire un migliore profilo emodinamico rispetto alla dialisi fredda o alla dialisi isotermica, e questo vale per l'ultrafiltrazione isolata (1, 4, 22, 23), l'emofiltrazione (2, 3, 46) e l'emodiafiltrazione *standard* (47) ovvero *on-line* (48, 49). Tale affermazione va tuttavia temperata dal fatto che molti di questi studi (22, 23, 46, 47, 49) hanno selezionato una popolazione di pazienti stabili, mentre sarebbe logico verificare la differenza negli instabili.

Test di verifica

7) Quale delle seguenti affermazioni è corretta:

- Con la dialisi termoneutra la temperatura corporea aumenta
- Con la dialisi isotermica la temperatura corporea si riduce
- Con la dialisi isotermica si sottrae una significativa quota di calore
- Entrambe le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

8) L'associazione di migliore stabilità cardiovascolare e tolleranza al trattamento si ha con:

- Emodialisi isotermica
- Emodialisi termoneutra
- Emodialisi con bassa T del dialisato
- Emodialisi con alta T del dialisato
- La T del dialisato è ininfluenza sulla stabilità cardiovascolare.

9) Quale delle seguenti affermazioni è corretta:

- Vi sono prove basate sull'evidenza che l'emofiltrazione è superiore all'emodialisi nel prevenire l'ipotensione intradialitica
- Vi sono prove basate sull'evidenza che l'emodiafil-

- trazione è superiore all'emodialisi nel prevenire l'ipotensione intradialitica
- c. Vi sono prove basate sull'evidenza che l'ultrafiltrazione isolata è superiore all'emodialisi nel prevenire l'ipotensione intradialitica
 - d. Vi sono prove basate sull'evidenza che l'emodialisi isotermica è superiore all'Na *modelling* nel prevenire l'ipotensione intradialitica
 - e. Non vi sono prove basate sull'evidenza della superiorità di una metodica sull'altra nel prevenire l'ipotensione intradialitica.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

L'emodialisi tradizionale induce un aumento della T corporea che, associandosi alla sottrazione di liquidi, favorisce la crisi ipotensiva. La dialisi "fredda" previene tale concatenazione di eventi, ma non è sempre ben tollerata dai pazienti poiché comporta una eccessiva ed indifferenziata sottrazione di calore. La dialisi isotermica garantisce una pari stabilità cardiovascolare alla sottrazione di liquidi, associata a minori effetti collaterali.

Dialisi isotermica, *modelling* del Sodio e/o del ritmo di ultrafiltrazione, emo(dia)filtrazione costituiscono l'armamentario più efficace di cui oggi dispone il nefrologo per prevenire l'instabilità cardiovascolare in corso di trattamento dialitico.

A nostro parere sono necessari studi di confronto ben disegnati per stabilire, in relazione alle specifiche caratteristiche dei pazienti, l'efficacia relativa di ognuna di tali metodiche e gli eventuali vantaggi clinici additivi connessi all'utilizzo combinato di più metodiche. Tali studi sono, al momento, mancanti (50).

È in corso l'arruolamento per uno studio italiano che confronta nel medio-lungo periodo, ed esclusivamente nella popolazione degli instabili, la propensione all'ipotensione in corso di emodiafiltrazione *on-line* ed emodialisi, entrambe condotte a parità di condizioni, compresa l'isotermia. Speriamo che i risultati di tale studio ci consentano di porre un punto fermo sulla dibattuta questione che il gruppo di Reggio Calabria andava ponendo agli inizi degli anni '80.

Riassunto

Risalgono ai primi anni '80 le originali osservazioni sul ruolo della temperatura nella stabilità cardiovascolare. È ormai consolidato che l'emodialisi cosiddetta "fredda"

offre vantaggi emodinamici rispetto alla "calda". La dialisi fredda è tuttavia spesso mal tollerata dai pazienti.

In realtà che il paziente guadagni o perda calore non è solo conseguenza della temperatura del dialisato ma è il risultato delle interrelazioni tra fattori pertinenti l'assetto globale del trattamento dialitico così come le caratteristiche del paziente. Vi è infatti una ampia variabilità intra ed interindividuale della temperatura corporea del paziente uremico ed è stato dimostrato che è proprio il sottogruppo degli ipotermici a beneficiare della dialisi fredda. È pertanto preferibile definire le variazioni termiche indotte dalla emodialisi in base agli effetti fisiologici indotti nel paziente. Anziché freddi o caldi, i trattamenti dialitici vanno più correttamente definiti iper, ipo o isotermici in base alle variazioni di temperatura corporea indotte.

Tutte queste considerazioni portano a concludere che il bilancio termico del trattamento dialitico debba esser individualizzato alle specifiche caratteristiche del paziente e debba esser modulabile nel corso del trattamento dialitico, con l'obiettivo di mantenere invariata la temperatura corporea del paziente. L'emodialisi isotermica è quella che associa i migliori benefici in termini di stabilità cardiovascolare ai minori effetti collaterali.

Studi futuri di confronto dovranno stabilire i vantaggi in termini di stabilità cardiovascolare della dialisi isotermica rispetto all'emo(dia)filtrazione e/o *modelling* del Sodio.

Ringraziamenti

Un particolare ringraziamento a mio figlio Marco che ha saputo guidarmi con pazienza e competenza per gli impervi sentieri della calorimetria.

Indirizzo degli Autori:
Dr. F. Pizzarelli
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale S.M. Annunziata
Via dell'Antella
50011 Firenze
e-mail: fpizzarelli@yahoo.com

Bibliografia

1. Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C, Sisca S, Nicolò F, Parlongo S. Effect of extracorporeal blood cooling on dialytic arterial hypotension. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 597-602.
2. Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S, et al. Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982; 28: 523-7.
3. Pizzarelli F, Sisca S, Zoccali C, et al. Blood temperature and vascular stability in hemofiltration. *Int J Artif Organs* 1983; 6: 37-41.
4. Maggiore Q, Pizzarelli F, Zoccali C, Sisca S, Nicolò F. Influence of blood temperature on vascular stability during hemodialysis and isolated ultrafiltration. *Int J Artif Organs* 1985; 8: 175-8.
5. Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S, Catalano C, Delfino D. Vascular stability and heat in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 1984; 41: 398-402.
6. Kerr PG, van Bakel C, Dawborn JK. Assessment of the symptomatic benefit of cool dialysate. *Nephron* 1989; 52: 166-9.
7. Sherman RA, Faustino EF, Bernholz AS, Eisinger RP. Effect of variations in dialysate temperature on blood pressure during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 66-8.
8. Sherman RA, Rubin MP, Cody RP, Eisinger RP. Amelioration of hemodialysis-associated hypotension by the use of cool dialysate. *Am J Kidney Dis* 1985; 5:124-7.
9. Lindholm T, Thysell H, Yamamoto Y, Forsberg B, Gullberg CA. Temperature and vascular stability in hemodialysis. *Nephron* 1985; 39: 130-1.
10. Kishimoto T, Yamamoto T, Shimuzu G, et al. Cardiovascular stability in low temperature dialysis. *Dial Transplant* 1986; 15: 329-33.
11. Provenzano R, Sawaya B, Frinak S, et al. The effect of cooled dialysate on thermal energy balance in hemodialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1988; 34: 515-8.
12. Marcen R, Quereda C, Orofino L, et al. Hemodialysis with low-temperature dialysate: a long-term experience. *Nephron* 1988; 49: 29-32.
13. Jost CMT, Agarwal R, Khair-El Din T, Grayburn PA, Victor RG, Henrich WL. Effects of cooler temperature dialysate on hemodialysis stability in "problem" dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 606-12.
14. DOQI. Clinical Practice Guidelines. Hemodialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(S2): S50-1.
15. Maggiore Q, Enia G, Catalano C, et al. Studies on hemodialysis hypertermia. *Blood Purif* 1984; 2: 125-9.
16. Thauer R: Circulatory adjustments to climatic requirements. *Handbook of Physiology. Circulation Vol III, American Physiological Society, Washington DC. 1966 p 1921-66.*
17. Heistadt DD, Abboud FM, Mark AL, Schmid PG. Interaction of thermal and baroreceptor reflexes in man. *J Appl Physiol* 1973; 35: 581-6.
18. Mahida BH, Duler F, Zasuwa G, Fleig G, Levin NW. Effect of cooled dialysate on serum catecholamines and blood pressure stability. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 384-9.
19. Coli U, Landini S, Lucatella S, et al. Cold as cardiovascular stabilizing factor in hemodialysis: hemodynamic evaluation. *Trans Am Soc Artif Organs* 1983; 29: 71-5.
20. Maggiore Q, Dattolo P, Piacenti M, et al. A Pathophysiological Overview of Dialysis Hypotension. *Contrib Nephrol* 1996; 119: 182-8.
21. Maggiore Q, Dattolo P, Piacenti M, et al. Thermal balance and dialysis hypotension. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 518-25.
22. van Kuijk WHM, Luik AJ, de Leeuw PW, et al. Vascular reactivity during haemodialysis and isolated ultrafiltration: thermal influences. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1852-8.
23. van der Sande FM, Gladziwa U, Kooman JP, Bocker G, Leunissen KML. Energy transfer is the single most important factor for the difference in vascular response between isolated ultrafiltration and hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1512-7.
24. Levy FL, Grayburn PA, Foulks CJ, Brickner ME, Henrich WL. Improved left ventricular contractility with cool temperature hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 961-5.
25. Schneditz D, Martin K, Kraemer M, Kenner T, Skrabal F. Effect of controlled extracorporeal blood cooling on ultrafiltration-induced blood volume changes during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 956-64.
26. Kaufman AM, Morris AT, Lavarias VA, et al. Effects of controlled blood cooling on hemodynamic stability and urea kinetics during high-efficiency hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 877-83.
27. Yu AW, Ing TS, Zabaneh RI, Daugirdas JT. Effect of dialysate temperature on central hemodynamics and urea kinetics. *Kidney Int* 1995; 48: 237-43.
28. Raja R, Kramer M, Alvis R, Goldstein S, DeLosAngeles A. Effect of varying dialysate temperature on hemodialysis hypoxemia. *Trans Am Soc Artif Organs* 1984; 30: 15-7.
29. Maggiore Q, Enia G, Catalano C, Misefari V, Mundo A. Effect of blood cooling on cuprophane-induced anaphylotoxin generation. *Kidney Int* 1987; 32: 908-11.
30. Schneditz D. Temperature and Thermal Balance in Hemodialysis. *Semin Dial* 2001; 14: 357-64.
31. Bazett HC, Love L, Newton M, Eisemberg L, Day R, Forster R. Temperature changes in blood flowing in arteries and veins in man. *J Appl Physiol* 1948; 1: 3-19.
32. Fine A, Penner B. The protective effect of cool dialysate is dependent on patients' predialysis temperature. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 262-5.
33. Pergola PE, Habiba NM, Johnson JM. Body temperature regulation during hemodialysis in long-term patients: is it time to change dialysate temperature prescription? *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 155-65.
34. Pizzarelli F. Temperatura del dialisato e bilancio energetico: applicazioni cliniche. In: *Tecniche Nefrologiche e Dialitiche, a cura di Buoncristiani U e Di Paolo N, Cosenza, Editoriale Bios* 2002, 183-8.
35. Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA, Shaldon S. Hemodialysis hypotension: The interleukin hypothesis. *Blood Purif* 1983; 1: 3-8.
36. Gotch FA, Keen ML, Yarian SR. An analysis of thermal regulation in hemodialysis with one and three compartment models. *Trans ASAIO* 1989; 35: 622-4.
37. Schneditz D, Rosales L, Kaufman AM, Kaysen G, Levin NW. Heat accumulation with relative blood volume decrease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 777-82.
38. Rosales LM, Schneditz D, Morris AT, Rahmati S, Levin NW. Isothermic hemodialysis and ultrafiltration. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 353-61.
39. Orofino L, Marcen R, Quereda C, et al. Epidemiology of symptomatic hypotension in hemodialysis: is cool dialysate beneficial for all patients? *Am J Nephrol* 1990; 20: 177-80.
40. van der Sande FM, Kooman JP, Burema JHGA, et al. Effect of dialysate temperature on energy balance during hemodialysis: Quantification of extracorporeal energy transfer. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1115-21.
41. Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients: Results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 280-90.
42. Daugirdas JT. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. *Kidney Int* 1991; 39: 233-46.
43. Cruz DN, Mahnensmith RL, Brickel HM, Perazella MA. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 920-6.
44. Quereda C, Orofino L, Marcen R, Sabater J, Matesanz R, Ortuño J. Influence of dialysate and membrane biocompatibility on hemodynamic stability in hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 259-64.

45. Dheenans S, Henrich W. Preventing dialysis hypotension: a comparison of usual protective maneuvers. *Kidney Int* 2001; 59: 1175-81.
46. van Kuijk WH, Hillion D, Savoiu C, Leunissen KML. Critical role of the extracorporeal blood temperature in the hemodynamic response during hemofiltration. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 949-55.
47. van der Sande FM, Kooman JP, Konings CJ, Leunissen KML. Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1916-20.
48. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Bohler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1616-22.
49. Karamperis N, Sloth E, Dam Jensen J. Predilution hemodiafiltration dispaly no hemodynamic advantage over low-flux hemodialysis under matched conditions. *Kidney Int* 2005; 67: 1601-8.
50. Maggiore Q, Pizzarelli F, Dattolo P, Maggiore U, Cerrai T. Cardiovascular stability during haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(S1): S68-73.

Addendum:

in fase di stampa di tale review è stato pubblicato il lavoro: van der Sande FM, Rosales LM, Brenner Z et al. Effect of ultrafiltration on thermal variables, skin temperature, skin blood flow and energy expenditure during ultrapure hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1824-31.

Tale interessante lavoro non riesce a dimostrare chiaramente il ruolo dell'Ultrafiltrazione nel determinare incremento della T corporea. Va tuttavia sottolineato che sono stati selezionati pazienti stabili e che, quindi, non si sono verificati episodi ipotensivi intradialitici.