

# STUDIO DEL BILANCIO TERMICO DURANTE LA DIALISI: RUOLO SVOLTO DALLA MEMBRANA DEI FILTRI

Panzetta G., Zanchi R., Cicinato P., Klein P.  
Servizio di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Maggiore, Trieste

## INTRODUZIONE

E' ben noto che durante la seduta dialitica si registra un aumento della temperatura corporea dei pazienti. Questo fenomeno è ritenuto pregiudizievole per il mantenimento dell'omeostasi cardiocircolatoria e potrebbe facilitare l'insorgenza di collassi dialitici (1-3). Un bagno a bassa temperatura mantiene più costanti i valori pressori e riduce il numero delle ipotensioni sintomatiche (4-8). Ciò si verifica particolarmente nei pazienti che presentano una più elevata frequenza di collassi ed in quelli con temperatura corporea più bassa (9,10). Responsabile dell'aumento della temperatura corporea potrebbe essere il passaggio di calore dal bagno ai pazienti (11,12) poiché la temperatura del sangue arterioso è più bassa di quella del bagno e una percentuale rilevante di pazienti dializzati presenta una temperatura corporea inferiore alla norma (10). In alcuni studi è stato tuttavia dimostrato che l'aumento della temperatura corporea si accompagna ad un passaggio di calore dal paziente al bagno di dialisi piuttosto che dal bagno al paziente (12,13). Questa osservazione ha fatto porre l'ipotesi che la dialisi sia in grado di svolgere un'azione termogenica indipendentemente dall'alta temperatura del bagno (10,14,15). Infatti, la contrazione del volume ematico indotta dalla rimozione di fluidi potrebbe determinare un aumento della vasocostrizione periferica con diminuzione della dispersione cutanea del calore e conseguente aumento della temperatura corporea (16-19). E' stato inoltre ipotizzato che l'attivazione del complemento e la liberazione di citochine per il contatto del sangue con la membrana di dialisi possano contribuire ad aumentare la temperatura corporea stimolando centralmente la produzione d'energia (20-22). Diversi studi hanno dimostrato che a differenza di quanto accade con l'ultrafiltrazione isolata e con la dialisi fredda, durante la dialisi standard l'aumento delle resistenze vascolari è minimo o assente (23-28); di conseguenza i reali meccanismi che determinano l'aumento della temperatura corporea restano ipotetici. Un'ulteriore causa d'incertezza è costituita dall'imprecisa definizione dell'entità del bilancio termico indotto dalla dialisi. Infatti, negli studi finora eseguiti sono stati utilizzati bagni con diverse temperature in pazienti con temperatura predialitica molto diversa e quindi i risultati sono inutilizzabili (10-13, 29-31). Inoltre, il ruolo svolto dalle membrane dei filtri sul bilancio termico non è mai stato studiato sperimentalmente. Lo scopo del presente studio è stato duplice: definire il bilancio termico della seduta dialitica e valutare l'effetto di membrane diverse sul bilancio termico. Per realizzare questi obiettivi abbiamo misurato la quantità di calore che viene trasferita dal circuito extracorporeo per mantenere costante la temperatura corporea in un gruppo di pazienti sottoposti a sedute dialitiche alternativamente eseguite con filtro in cuprophane e con filtro in polisulfone.

## PAZIENTI E METODI

Pazienti.

Abbiamo studiato 12 pazienti, 9 maschi e 3 femmine di età media pari a 71.16 anni (59-85), in trattamento dialitico in media da 54.6 mesi (9 - 132). Le malattie renali erano costituite da nefroangiosclerosi in 4 casi, glomerulonefrite cronica in 3 casi, malattia tubulo-interstiziale in 3 casi, rene policistico in 1 caso e nefropatia diabetica in 1 caso. In 8 pazienti era presente una miocardiopatia ischemica (in 3 casi con infarto), ma ipotensioni sintomatiche si registrava infrequentemente. Tutti i pazienti hanno dato il consenso informato per sottoporsi allo studio.

Protocollo

I pazienti sono stati studiati durante due dialisi identiche tranne che per la membrana dei filtri utilizzati: cuprophane 1.3 - 1.6 m<sup>2</sup> e LF polisulfone 1.3 - 1.6 m<sup>2</sup>. I pazienti costituivano il controllo di se stessi e le due dialisi erano eseguite in sequenza randomizzata. Le dialisi cadevano nello stesso turno e nello stesso giorno della settimana per evitare differenze sostanziali nella quantità di fluidi da rimuovere. La composizione del liquido di dialisi era identica nelle due dialisi: Na=142 mEq/l, K=1-2 mEq/l, Ca 1.75 mEq/l, HCO<sub>3</sub> 35 mEq/l. Le velocità del flusso sangue e del liquido di dialisi venivano mantenute costanti a 300 ml/min e a 500 ml/min. Le dialisi avevano la durata di 4 ore in 9 pazienti e di 3 ore nei rimanenti 3 pazienti. La temperatura delle stanze era mantenuta costante a 22°C con condizionamento

termico. Durante le sedute venivano misurate ogni 30 minuti la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca mediante sfigmomanometro automatico.

### **Bilancio Termico**

Durante le sedute sono state usate macchine Fresenius 4008H dotate di blood temperature monitor (BTM) per il controllo del bilancio termico. Il BTM misura in modo non invasivo le temperature del sangue della linea arteriosa (Ta) e della linea venosa (Tv) del circuito extracorporeo. Utilizzando la velocità del flusso ematico (QB) registrata dalla macchina, il BTM calcola il trasferimento di energia (ET) attraverso il circuito con la seguente formula:

$$ET = QB (Tv - Ta) cp$$

dove c e p costituiscono la capacità termica (3.64 kJ/Kg) e la densità del sangue (1.052 Kg/l). Un valore negativo di ET indica che il circuito extracorporeo ha sottratto calore al paziente, mentre un valore positivo indica che è stato trasferito calore dal circuito al paziente. Il BTM modificando automaticamente la temperatura del bagno di dialisi è in grado di determinare la temperatura del corpo del paziente. La temperatura corporea viene stimata dalla temperatura del sangue arterioso corretta per il ricircolo della fistola e cardiopolmonare. Il ricircolo viene misurato dal BTM trasferendo un bolo freddo al sangue del paziente mediante un abbassamento transitorio della temperatura del dialisato. Il ricircolo e quindi la temperatura corporea vengono calcolati automaticamente dopo pochi minuti dall'inizio della dialisi. Le dialisi sono state condotte impostando il BTM in modo da assicurare il mantenimento di una temperatura corporea costante dall'inizio alla fine della dialisi. Per ottenere ciò il BTM regola in continuazione la temperatura del dialisato evitando ogni variazione della temperatura corporea rispetto al valore iniziale.

### **Resting Energy Expenditure (REE)**

In tutti i pazienti è stata calcolata la produzione di calore a riposo (REE kcal/24h ) mediante la formula di Harris e Benedict:

$$\text{Maschi} = 66 + 13.8 \text{ peso} + 5 \text{ altezza} - 6.8 \text{ età}$$

$$\text{Femmine} = 665 + 9.7 \text{ peso} + 1.8 \text{ altezza} - 4.7 \text{ età}$$

Disponendo di questo dato, è possibile calcolare quale percentuale della produzione basale di calore viene rimossa dal circuito extracorporeo durante la dialisi.

### **Analisi statistica**

I parametri sono stati confrontati mediante il test di "t" di student; le variazioni dei parametri sono state confrontate mediante il test di Wilcoxon; le relazioni tra i parametri sono state analizzate con il test di correlazione lineare semplice e con la regressione multipla stepwise. È stato considerato significativo un valore di p inferiore a 0.05.

## **RISULTATI**

### **Valori di base**

Nelle tabelle I e II vi sono i parametri misurati all'inizio delle 12 dialisi con i due filtri. Non vi erano differenze per la temperatura corporea ( 36.36 C° vS 36.37 C°) e anche la pressione arteriosa media (MAP) e la frequenza cardiaca (FC) erano simili (MAP=107.6 mmHg vS104.3 mmHg, FC= 72.7 b/min vs 73.4 b/min); la velocità di ultrafiltrazione era pari a 1.25% del peso corporeo con il cuprophane e a 1.28% del peso corporeo per le dialisi con il polisulfone.

### **Temperature e bilancio termico**

La tabella I e la figura 1 mostrano l'andamento della temperatura del sangue arterioso e venoso e del bagno durante la dialisi. Si nota che la temperatura del sangue arterioso era costante, mentre la temperatura venosa e del bagno diminuivano progressivamente. Il bilancio termico era mediamente negativo durante la dialisi con entrambe le membrane. Il trasferimento di energia era basso nella prima ora ed aumentava successivamente fino a

raggiungere circa i 75 kJ alla quarta ora con entrambe le membrane. La rimozione di calore era più elevata con il polisulfone che con il cuprophane ma questa differenza non raggiungeva la significatività statistica (163 vs 146 kJ, p : ns). L'andamento del bilancio termico nel tempo era tuttavia diverso tra le due membrane, poiché la rimozione di calore con il polisulfone era significativamente più elevata con il polisulfone nella prima e nella seconda ora di dialisi. La quantità di energia rimossa attraverso il circuito era molto variabile da paziente a paziente: in alcuni casi la rimozione era pressoché nulla durante tutta la dialisi, in altri aumentava a partire dalla prima ora per raggiungere alla quarta ora un valore cumulativo di oltre 350 KJ (Figura 2,3). La figura 4 mostra l'andamento orario del bilancio termico in funzione della produzione basale di energia dello stesso periodo di tempo. La rimozione di energia durante la quarta ora di dialisi rappresentava circa il 30 % dell'energia termica generata dall'organismo nella stessa ora.

### **Pressione arteriosa e frequenza cardiaca**

Le pressioni sistolica, diastolica e media tendevano a diminuire, sebbene moderatamente, durante la dialisi con il cuprophane, mentre restavano immodificate o anche crescevano con il polisulfone (Tabella II e Figura 5). Queste differenze non erano statisticamente significative. D'altro canto non si registravano episodi ipotensivi sintomatici in tutte le dialisi. Le variazioni della frequenza cardiaca erano più chiaramente diverse tra le due membrane: la frequenza aumentava durante i trattamenti con il cuprophane e rimaneva stabile o diminuiva più frequentemente con il polisulfone. Gli incrementi della frequenza erano significativamente più alti con il cuprophane durante la prima e la seconda ora di dialisi ( Tabella II e Figura 5). Il bilancio termico orario era significativamente correlato con le variazioni della frequenza cardiaca (r:0.451, 0.503, 0.236, p< 0.05) (Figure 6,7,8) e con la velocità dell'ultrafiltrazione durante la dialisi (r:0.368, p<0.01) : quando la frequenza o l'ultrafiltrazione aumentavano, il trasferimento di energia era meno negativo o era persino positivo. I dati sono stati sottoposti ad analisi statistica mediante regressione multipla stepwise: il trasferimento orario di energia è stato considerato come variabile dipendente e le variazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, la velocità di ultrafiltrazione e la temperatura corporea sono state considerate come variabili indipendenti. Il trasferimento d'energia (ET) è risultato significativamente e contemporaneamente dipendente dalle variazioni percentuali della frequenza cardiaca (FR) e dalla velocità di ultrafiltrazione (UF) in percentuale del peso corporeo (ET= -92.03 + 1.04 FR + 41.29 UF; p< 0.0003).

### **DISCUSSIONE**

I nostri risultati mostrano che il bilancio termico è mediamente negativo durante la dialisi. Poiché la temperatura corporea è rimasta stabile e in particolare non è diminuita, ciò dimostra che la dialisi è in grado di esercitare un effetto termogenico nei pazienti. In media la quantità di calore sottratta in 4 ore di dialisi è stata pari a 40.5 kJ, corrispondente al 17% dell'energia prodotta dai pazienti nello stesso periodo di tempo. La rimozione di calore è progressivamente crescente durante la dialisi, suggerendo che l'effetto termogenico non è immediato almeno in una discreta percentuale di pazienti. In realtà il comportamento del bilancio termico si è dimostrato variabile da paziente a paziente. In alcuni casi la sottrazione di calore era minima o vi era addirittura il passaggio di calore dal bagno al paziente fino alla seconda o terza ora per controbilanciare una tendenza alla diminuzione spontanea della temperatura corporea. In altri casi la sottrazione di calore era cospicua fin dalla prima ora e alla quarta ora raggiungeva valori quasi pari al 50% del REE. Nonostante questa variabilità di comportamento, i pazienti mostravano una certa tendenza a riprodurre un andamento del bilancio termico relativamente simile con le due membrane. La sottrazione di calore era tuttavia mediamente più elevata con i filtri in polisulfone che con quelli in cuprophane e nelle prime due ore di dialisi la differenza era anche significativa. Due fattori risultavano significativamente e indipendentemente associati con il bilancio termico: la velocità dell'ultrafiltrazione dialitica e le variazioni della frequenza cardiaca. Il bilancio termico era meno negativo o addirittura positivo quando l'ultrafiltrazione era più elevata e/o la frequenza cardiaca aumentava di più. Ciò era evidente sia analizzando i dati delle due membrane separatamente, sia analizzandoli tutti insieme. A nostra conoscenza questo è il primo studio che consente di misurare l'effetto termogenico della dialisi. Tutti gli studi precedenti sono stati eseguiti in condizioni sperimentali che comportavano sia il trasferimento di calore attraverso il circuito extracorporeo, sia variazioni della temperatura

corporea dei pazienti (10-13, 29-31) e in questa situazione la misura del calore trasferito non può fornire la stima reale del bilancio termico. I nostri dati indicano che, per mantenere costante la temperatura corporea, è necessario rimuovere in media 40.5 kJ per seduta. Tale energia termica potrebbe derivare tanto da un aumento della generazione quanto da una riduzione della dispersione del calore attraverso la cute dei pazienti (16-22). Poiché nelle prime due ore di dialisi la rimozione di calore è risultata maggiore proprio con una membrana più biocompatibile come il polisulfone, appare poco probabile che la bioincompatibilità stimoli in modo significativo la produzione di energia termica. La stretta associazione tra il trasferimento di energia attraverso il circuito extracorporeo e l'ultrafiltrazione e/o le variazioni della frequenza cardiaca avvalorano invece l'ipotesi che la risposta emodinamica all'ultrafiltrazione dialitica sia il principale fattore capace di determinare il bilancio termico nel corso della seduta. La maggiore sottrazione di calore nelle prime due ore con il polisulfone si accompagnava proprio ad una maggiore stabilità della frequenza cardiaca; è possibile che a ciò si associasse anche un aumento delle resistenze periferiche con ritenzione di una maggiore quantità di calore da eliminare attraverso il circuito extracorporeo. Questa ipotesi deve, tuttavia, essere confermata da altri studi che valutino direttamente la relazione tra bilancio termico e resistenze vascolari durante la dialisi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S, Catalano C, Delfino D: Vascular stability and heat in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 41:398-402, 1984.
2. Daugirdas JT: Dialysis hypotension: A hemodynamic analysis. *Kidney Int* 39:233-246,1991.
3. Leunissen KML, Kooman JP, van Kuijk WHM, van der Sande FM, Luik AJ: Preventing haemodynamic instability in patients at risk for dialysis –associated hypotension. *Nephrol Dial Transpl* 11:S11-S15, 1996 (suppl 2).
4. Sherman RA, Rubin MP, Cody RP, Eisinger RP: Amelioration of hemodialysis –associated hypotension by the use of cool dialysate. *Am J Kidney Dis* 5: 124-127,1985.
5. Lindholm T, Thysell H, Yamamoto Y, Foesberg B, Gullberg CA: Temperature and vascular stability in hemodialysis. *Nephron* 49:29-32,1988.
6. Maggiore Q, Pizzarelli F, Sisca S et al.: Blood temperature and vascular stability during hemodialysis and hemofiltration. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28: 523-527, 1982.
7. Coli U, Landini S, Locatello S et al.: Cold as cardiovascular stabilizing factor in hemodialysis : Hemodynamic evaluation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29: 71-75, 1983.
8. Mahida BH, Dumlér F, Zasuwa G, Flieg G, Levin NW: Effect of cooled dialysate on serum catecholamines and blood pressure stability. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 29:384-389,1983.
9. Orofino L, Marcen R, Quereda C, Villafruela JJ, Sabater J, Matesanz R, Pascual J, Ortuno J: Epidemiology of symptomatic hypotension in hemodialysis: is cool dialysate beneficial for all patients? *Am J Nephrol* 10: 177-180,1990.
10. Fine A, and Penner B: The protective effect of cool dialysate is dependent on patients' predialysis temperature. *Am J of Kidney Dis* 28:262-265,1996.
11. Provenzano R, Sawaya B, Frinak S et al.: The effect of cooled dialysate on thermal energy balance in haemodialysis patients. *Trans Am Soc Artif Organs* 34:515-518,1988.
12. Schneditz D, Martin K, Krämer M, Kenner T, Skrabal F: Effect of controlled extracorporeal blood cooling on ultrafiltration-induced blood volume changes during hemodialysis. *J Am Soc Nephrology* 8:956-964,1997.
13. Van der Sande FM, Kooman JP, Burema JHGA et al.: Effect of dialysate temperature on energy balance during hemodialysis: quantification of energy transfer from the extracorporeal circuit to the patient. *Am J Kidney Dis* 33:1115-1121,1999.
14. Davenport A, Davison A, Will E: Membrane biocompatibility: effects on cardiovascular stability in patients on hemofiltration. *Kidney Int* 43 (suppl): S230-S234,1993.
15. Kluger M, Turnbull A, Cranston W, Wing A, Gross M, Rothenburg B: Endogenous cryogen excreted by the kidneys. *Am J Physiol* 241: R271- R276, 1981.
16. Lundvall J, Edfeldt H: Very large range of baroreflex sympathetic control of vascular resistance in human skeletal muscle and skin. *J Appl Physiol* 76: 204-211,1994.
17. Heistad DD, Abboud FM, Mark AL, Schmid PG: Interaction of thermal and baroreceptor reflexes in man. *J Appl Physiol* 35:581-586, 1973.
18. Gotch FA, Keen ML, Yarian SR: An analysis of thermal regulation in hemodialysis with one and three compartment models. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 35: 622-624,1989.
19. Vissing SF, Scherrer U, Victor RG: Increase of sympathetic discharge to skeletal muscle but not to skin during lower body negative pressure in humans. *J Physiol (Lond)* 481: 233-241,1994.
20. Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA, Shaldon S: Hemodialysis hypotension: The interleukin-1 hypothesis. *Blood Purif* 1: 3-8,1983
21. Cheung AK: Biocompatibility of hemodialysis membranes. *Am Soc Nephrol* 1:150,1990.

22. Dinarello CA: Cytokines: Agents provocateurs in hemodialysis. *Kidney Int.* 41:683,1992.
23. Van Kuijk WHM, Luik AJ, de Leeuw PW, van Hoof JP, Nieman FHM, Habets HML, Leunissen KLM: Vascular reactivity during hemodialysis and isolated ultrafiltration: Thermal influences. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1852-1858, 1995.
24. Baldamus CA, Ernst W, Frei UW, Koch KM: Sympathetic and hemodynamic response to volume removal during different forms of renal replacement therapy. *Nephron* 31: 324-332, 1982.
25. Van Kuijk WA, Hillion D, Savoie C, Leunissen KLM: Critical role of the extracorporeal blood temperature in the hemodynamic response during hemofiltration. *J Am Soc Nephrol* 8: 949-955,1997.
26. Kooman JP, Gladziwa U, Böcker G, Wijnen JAG, van Bortel LMAB, Luik AJ, de Leeuw PW, van Hoof JP, Leunissen KLM: Role of the venous system in hemodynamics during ultrafiltration and bicarbonate dialysis. *Kidney Int* 42: 718-726,1992.
27. Yu AW, Ing TS, Zabaneh RI, Daugirdas JT: Effect of dialysate temperature on central hemodynamics and urea kinetics. *Kidney Int* 48:237-243,1995.
28. Jost CMT, Agarwal R, Khair-El-Din T, Grayburn PA, Victor RG, Henrich WL: Effects of cooler temperature dialysate on hemodynamic stability in "problem" dialysis patients'. *Kidney Int* 44:606-612,1993.
29. Keijman JMG, van der Sande FM, Kooman JP, Leunissen KLM: Thermal energy balance and body temperature: comparison between isolated ultrafiltration and haemodialysis at different dialysate temperatures. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2169-2200, 1999.
30. Kaufman AM, Morris AT, Lavarias VA, Wang Y, Leung JF, Glabman MB, Yusuf SA, Levoci AL, Polaschegg HD, Levin NW: Effects of controlled blood cooling on hemodynamic stability and urea kinetics during high-efficiency hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 9:877-883,
31. Rosales LM, Schneditz D, Chmielnicki H, Shaw K, Levin NW: Exercise and extracorporeal blood cooling during hemodialysis. *Asaio Journal* 44: M574-M578,1998.