

La dialisi a bassa temperatura: esiste ancora un razionale? Sintesi delle evidenze dell'ultimo decennio

In depth review

Lorenzo D'Elia¹, Deborah Di Vico¹, Isabella Marucci¹, Giovanni Otranto¹, Paola Peverini², Flavia Sessa¹, Annalisa Villani¹, Vincenzo Barbera¹

1. UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale "Leopoldo Parodi Delfino" Asl Roma 5 Colferro (RM)
2. UOCA Nefrologia e Dialisi, Nuovo Ospedale dei Castelli Asl Roma 6 Ariccia (RM)



Lorenzo D'Elia

Corrispondenza a:

Lorenzo D'Elia
UOC Nefrologia e Dialisi Ospedale "Leopoldo Parodi Delfino"
Piazza Aldo Moro 1 00034 Colferro (RM)
Tel.: 06.97223225
E-mail: lorenzo.delia@aslroma5.it

ABSTRACT

Il trattamento emodialitico con dialisato a basse temperature (< 36 °C) rappresenta una strategia efficace nella prevenzione dell'ipotensione intradialitica e, più in generale, nel miglioramento della stabilità emodinamica del paziente. Ulteriori benefici di questo approccio possono interessare anche altri sistemi, tra cui quello cardiovascolare e il sistema nervoso centrale. Accanto a tali effetti favorevoli, sono stati tuttavia riportati alcuni svantaggi, come l'accentuato discomfort percepito dal paziente, mentre i dati riguardanti l'efficienza depurativa appaiono ancora contrastanti. Alla luce di queste considerazioni, e attraverso l'analisi dei principali studi pubblicati su PubMed® nell'ultimo decennio, proponiamo una valutazione complessiva ed esaustiva della cosiddetta "cool dialysis".

PAROLE CHIAVE: dialisi a bassa temperatura, dialisato raffreddato, stabilità emodinamica

Introduzione

L'emodialisi rappresenta un trattamento salvavita per i pazienti affetti da *End-stage Renal Disease* (ESRD). Tuttavia, una percentuale variabile tra il 20% e il 40% di tali pazienti muore entro un anno dall'inizio della terapia sostitutiva, prevalentemente per cause cardiovascolari [1–3]. Evidenze ottenute mediante tecniche di imaging hanno mostrato come l'emodialisi possa favorire l'insorgenza di danni subclinici a livello cardiaco, cerebrale e di numerosi altri organi vitali principalmente attraverso ripetuti episodi di ipotensione intradialitica seguiti da ischemia distrettuale ricorrente [4, 5].

Effetti clinici del trattamento emodialitico

Danno miocardico e myocardial stunning

Oltre all'ipotensione, un ruolo cruciale nelle alterazioni cardiovascolari è svolto dalle risposte adattative che ne conseguono. È stato dimostrato che, durante una seduta standard di emodialisi, la pressione arteriosa può ridursi fino a 20 mmHg, determinando ipoperfusione tissutale – in particolare a livello coronarico – con rilevanti ripercussioni sulla contrattilità miocardica. Questo fenomeno, noto come “myocardial stunning”, è principalmente attribuibile a una riduzione transitoria e significativa del flusso ematico locale, che può raggiungere valori fino al 30% [6, 7]. Il *myocardial stunning* (o stordimento miocardico) può essere definito come il ritardato recupero della funzione contrattile miocardica dopo un episodio di ischemia-riperfusione, anche in assenza di danni irreversibili a seguito del ripristino del flusso ematico distrettuale [8]. Le cause eziopatogenetiche di questa condizione sono molteplici; tra le più rilevanti si annoverano la deplezione di fosfati ad alta energia, la compromissione microvascolare, le alterazioni delle risposte neurosensoriali, l'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e le disfunzioni nell'omeostasi del calcio; le alterazioni del magnesio, pur evidenziate, non sembrano correlarsi con questo fenomeno e non si osservano miglioramenti dopo la sua correzione [9, 10]. Lo stordimento miocardico indotto dalla dialisi risulta particolarmente importante essendo associato a un maggior tasso di aritmie ventricolari intra- e postdialitiche con conseguente incremento della mortalità per cause cardiovascolari (morte cardiaca improvvisa e scompenso cardiaco) [11].

Emodialisi e ipoperfusione tissutale

L'ipoperfusione è essenzialmente il risultato di una serie di eventi direttamente associati alla circolazione extracorporea (CEC) e delle risposte adattative messe in atto dall'organismo. Come illustrato nella Figura 1, la riduzione del volume ematico circolante determina, inizialmente, una vasocostrizione periferica, finalizzata a preservare la pressione arteriosa e a mantenere un'adeguata perfusione tissutale. Successivamente si instaura vasodilatazione sistemica, meccanismo di compenso volto a dissipare il calore accumulato durante la procedura. In questo contesto, la modulazione termica della dialisi – la cosiddetta *cool dialysis* – si propone come strategia in grado di attenuare la risposta vasodilatatoria migliorando la stabilità emodinamica e riducendo il rischio di ipoperfusione tissutale con conseguenti danni d'organo.



Figura 1. Fattori eziopatogenetici dell'ipotensione intradialitica.

L'emodialisi determina importanti cambiamenti emodinamici, il cui effetto più significativo è rappresentato dall'ipotensione intradialitica. Quest'ultima, soprattutto nei pazienti con aumentato rischio di malattia coronarica, costituisce un fattore precipitante lo sviluppo di ischemia miocardica [12]. Tuttavia, lo stunning miocardico può manifestarsi anche in assenza di pregressa coronaropatia, spesso attraverso una genesi multifattoriale complessa.

Diversi studi hanno individuato nell'incremento delle ROS e nell'aumento stato infiammatorio, i principali «trigger» di tali eventi, soprattutto nei pazienti emodializzati, mentre il coinvolgimento risulta meno marcato nei pazienti in trattamento dialitico peritoneale [13].

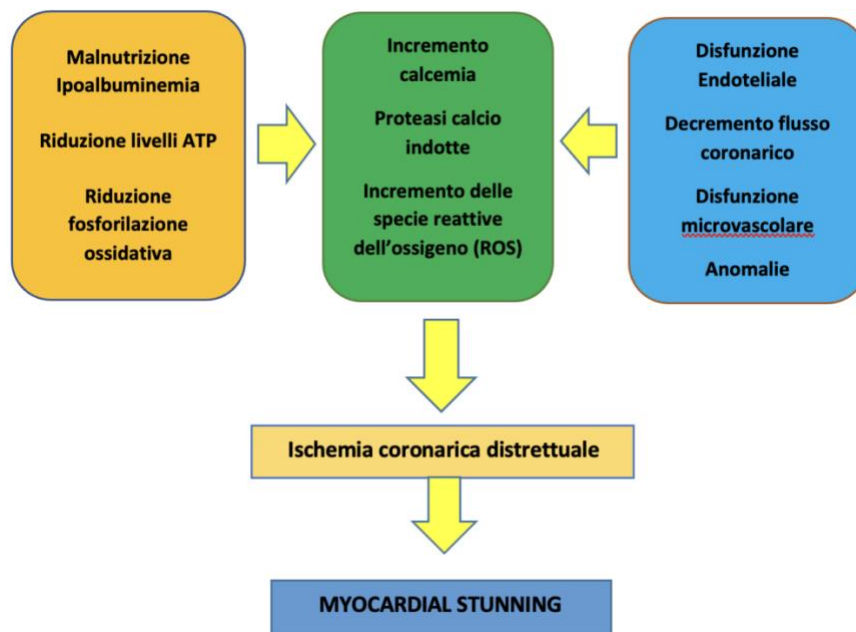


Figura 2. Cause e meccanismi fisiopatologici di danno miocardico nei pazienti in emodialisi (modificato da [9]).

Effetti sul sistema nervoso centrale

Oltre al coinvolgimento miocardico, il sistema nervoso centrale può risultare interessato, in particolare la corteccia cerebrale [14]. Uno studio condotto da Yu H et al. [15] ha evidenziato come i pazienti con ESRD in trattamento dialitico sottoposti a risonanza magnetica cerebrale presentino una diffusa riduzione dello spessore e del volume corticale rispetto ai controlli, soprattutto in alcune aree cerebrali quali: il giro paracentrale, il giro temporale trasverso e la corteccia occipitale. Inoltre, attraverso il neuroimaging è stato evidenziato l'interessamento di strutture cerebrali profonde come

la radiazione talamica anteriore, il fascicolo longitudinale superiore, il tratto spinale corticale, il fascicolo uncinato e il *nucleus accumbens* soprattutto nei pazienti in trattamento dialitico da lungo tempo. Le alterazioni in queste sedi risultano correlate a deficit cognitivi, valutabili mediante scale specifiche come la Wechsler (Adult) Intelligence Scale (WISC/WAIS) e la Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [16, 17]. Anche nel danno cerebrale, l'origine appare multifattoriale, riconducibile all'ipoperfusione d'organo, all'aumento dello stato infiammatorio e alla presenza di endotossine sieriche. In condizioni fisiologiche, il cervello riceve circa il 15-20% della gittata cardiaca e il flusso ematico rimane costante, anche in presenza di notevoli variazioni pressorie, in virtù dei molteplici meccanismi autoregolatori locali. Tali meccanismi sono mediati dall'«unità neurovascolare», espressione dell'interazione tra cellule gliali e vasi sanguigni.

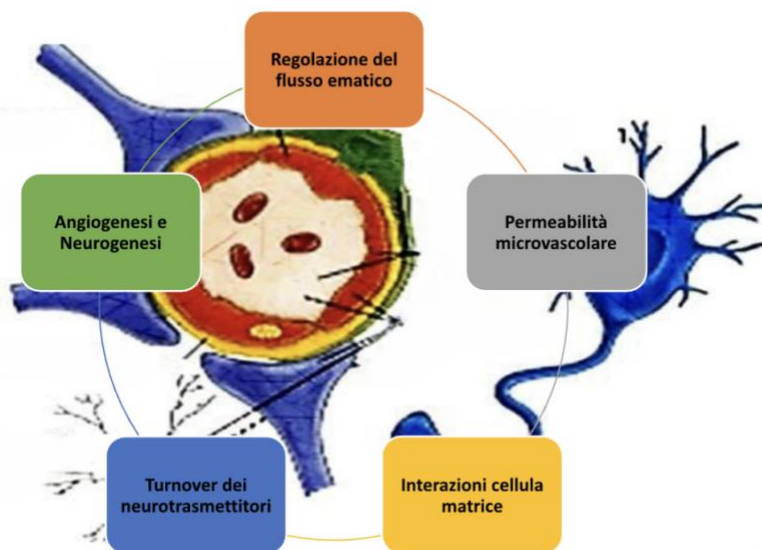


Figura 3. Interazioni presenti nell'unità neurovascolare (modificato da [18]).

Tuttavia, nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico, la capacità di regolazione del tono vascolare e, di conseguenza, l'adattamento del flusso ematico cerebrale, risultano compromessi, come evidenziato dallo studio Rotterdam, Sedaghat e coll. [19]. L'utilizzo del dialisato freddo sembrerebbe mitigare il danno ultrastrutturale a livello della corteccia bianca cerebrale. Come riportato da Eldehni [4], la riduzione delle oscillazioni pressorie, conseguente a una maggiore stabilità emodinamica, risulta evidente ed è stata ulteriormente confermata da studi di imaging cerebrale, che hanno documentato un minor grado di danno microvascolare. In tali studi, la valutazione del microcircolo cerebrale è stata condotta impiegando una forma di risonanza magnetica chiamata a tensore di diffusione (RMN-DTI) che ne consente una valutazione più dettagliata [20].

Altri effetti clinici e finalità dello studio

Tra le conseguenze dirette dell'emodialisi si annovera la stanchezza intraprocedurale (fatigue), che si verifica in circa il 70% dei pazienti e che può persistere anche nel periodo post dialitico [21]. Altri effetti rilevanti sono in gran parte correlati allo stato infiammatorio tipico di questa popolazione. Scopo del presente lavoro è quello di analizzare gli studi clinici condotti nel decennio 2015-2025, relativi agli effetti del trattamento emodialitico a bassa temperatura sui principali outcome clinici, quali la stabilità pressoria intradialitica, la disfunzione miocardica e gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) e proporre uno schema di lavoro finalizzato a stimolare il dibattito sull'adozione personalizzata di questa procedura.

Fisiologia della termoregolazione e patogenesi dell'ipertermia dialisi-indotta

Prima di analizzare gli effetti dell'emodialisi a basse temperature, è opportuno richiamare alcune nozioni fondamentali di fisiologia, necessarie alla comprensione dei meccanismi determinanti l'incremento della temperatura corporea interna osservabile durante il trattamento emodialitico.

In condizioni fisiologiche, la temperatura corporea (T_b) è regolata dal SNC entro un intervallo ristretto di circa 3-4 °C rispetto a un valore medio a riposo di circa 36,8 °C [22]. Per tali ragioni, la temperatura corporea interna si mantiene generalmente nel range compreso tra $37 \pm 0,5$ °C ($98,6 \pm 0,9$ °F), intervallo considerato ottimale per il corretto funzionamento dei processi metabolici e delle funzioni enzimatiche [23]. Il mantenimento di tale omotermia è garantito da complessi meccanismi di regolazione centrali, localizzati prevalentemente a livello ipotalamico, che integrano gli input provenienti dai termocettori periferici e centrali e modulano le risposte efferenti, volti a bilanciare la produzione e la dispersione di calore. Deviazioni anomale della temperatura corporea, anche di soli 2 gradi, possono compromettere i meccanismi termoregolatori, poiché oscillazioni di temperatura al di fuori dell'intervallo fisiologico di omotermia possono risultare potenzialmente fatali. Ad esempio, valori superiori a 42 °C determinano fenomeni di citotossicità e denaturazione proteica, con compromissione della sintesi del DNA, mentre temperature corporee inferiori a 27 °C risultano incompatibili con la vita [24].

Come anticipato, nell'uomo i meccanismi di termoregolazione si realizzano attraverso l'interazione tra specifiche aree cerebrali, recettori di temperatura centrali e periferici e sistemi effettori. Alcune aree ipotalamiche, in particolare, come il nucleo sovraottico, rivestono un ruolo cruciale. Quest'ultimo mediante la via spinotalamica laterale riceve input termici provenienti dai recettori periferici (neuroni termosensoriali). I neuroni termosensoriali sono principalmente nocicettori polimodali, in grado di rilevare stimoli chimici e meccanici, mentre esiste anche una popolazione distinta di neuroni termocettivi specifici, che rispondono esclusivamente alle variazioni di temperatura. Questi trasmettono gli impulsi attraverso fibre mieliniche di grosso calibro di tipo A δ e sottili fibre amieliniche C, i cui corpi cellulari sono localizzati nel ganglio della radice dorsale. I termocettori sono principalmente distribuiti a livello cutaneo e mucosale, ma sono presenti anche nelle pareti viscerali, nel tessuto muscolare, nelle vie aeree, nei vasi sanguigni e nel midollo spinale [25]. Sulla base delle informazioni termiche ricevute, vengono attivati meccanismi effettori distinti, differenziati in risposta a stimoli di temperatura elevata o, viceversa, bassa.

La termoregolazione è un sistema sensore-integratore effettore

- **Sensori periferici:** sono neuroni nocicettivi che esprimono canali cationici del potenziale recettoriale transitorio attivato della temperatura (TRP); connessi all'ipotalamo per mezzo del tratto spinotalamico laterale
- **Sensori Centrali:** Sono neuroni specifici localizzati nell'area pre ottica dell'ipotalamo

Gli Effettori sono costituiti da: pelle, muscolo scheletrico, ghiandole sudoripare, tessuto adiposo bruno

- **Vasodilatazione e vasocostrizione**, modificano il flusso ematico locale con effetti sulla temperatura
- **Piloerezione**
- **Termogenesi muscolare e del tessuto adiposo bruno**, dovuta a cicli "futili" di ATP in sede mitocondriale con produzione di calore
- **Iperventilazione**, favorisce perdita calore attraverso evaporazione
- **Sudorazione**-quantitativamente la più importante- dissipa il calore attraverso vaporizzazione del sudore (2,4 KJ per grammo di sudore)

Sistema integratore: Area Pre ottica dell'ipotalamo

Figura 4. Schema riassuntivo dei meccanismi di termoregolazione nell'uomo.

Le risposte descritte, illustrate nella Figura 5, sono regolate da molteplici sistemi neurologici che integrano il sistema nervoso centrale con gli effettori periferici.

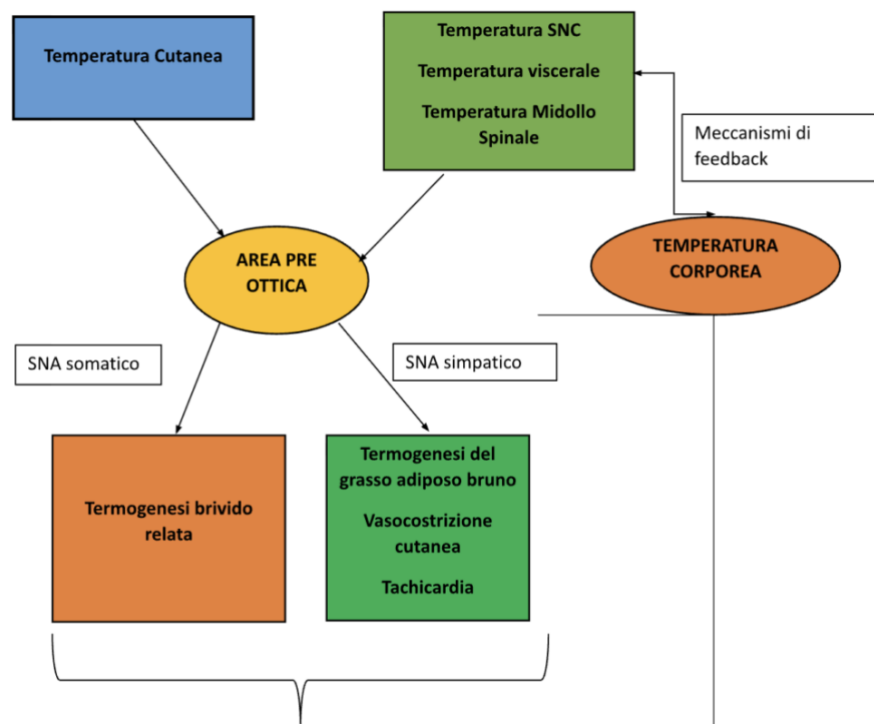


Figura 5. Rappresentazione schematica dell'integrazione tra vie afferenti ed efferenti nel controllo della termoregolazione corporea.

Dagli studi condotti dal fisiologo austriaco Schneditz [26] e successivamente ripresi da Pizzarelli [27] per comprendere i meccanismi responsabili dell'incremento della temperatura corporea durante la seduta emodialitica è necessario analizzare separatamente le componenti termiche presenti nei vari distretti del CEC e nell'organismo, distinguendo quest'ultimo in circolazione superficiale e profonda.

Il trasferimento di calore che si realizza in corso di emodialisi può essere descritto dall'equazione:

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

dove:

E: rappresenta l'energia termica trasferita;

c: costante calorica specifica del sangue, indica la quantità di calore necessaria per aumentare di 1 grado Celsius la temperatura di 1 grammo di sangue;

ρ (rho): rappresenta la densità ematica della massa di sangue per unità di volume;

T_{ven} : temperatura del sangue lungo la linea ematica *inflow* (venosa);

T_{art} : temperatura del sangue lungo la linea ematica *outflow* (arteriosa);

Q_b : velocità della pompa sangue.

Questa formulazione consente di quantificare il calore scambiato tra sangue e dialisato, sottolineando come il trasferimento termico dipenda dalla differenza di temperatura (ΔT) tra sangue venoso e arterioso, dalla portata ematica e dalle proprietà termofisiche del sangue. La comprensione di questi meccanismi costituisce il razionale fisiopatologico alla base delle strategie di cool dialysis.

La temperatura venosa (T_{ven}) e quella arteriosa (T_{art}) durante la dialisi sono modulate da diversi

fattori, tra cui lunghezza e conduttività termica delle linee del circuito extracorporeo, temperatura ambientale e ricircolo della fistola arterovenosa (FAV). L'uso di un dialisato a 37 °C, comunemente giustificato dalla vicinanza di tale valore alla temperatura corporea, risulta tuttavia un approccio riduttivo e non riflette pienamente le complesse dinamiche termiche del paziente durante la procedura. La temperatura corporea varia in funzione del distretto di misurazione: risulta superiore a 37 °C nei vasi e negli organi splanchnici, mentre è inferiore nei distretti periferici. Tale differenza è particolarmente evidente nelle FAV distali, dove tra l'arteria radiale e le principali vene del gomito si osserva frequentemente uno scarto di circa 2 °C [28]. Un ulteriore elemento da considerare è la relazione tra questo parametro, la temperatura del dialisato, la velocità della pompa peristaltica e il flusso della soluzione dialisante. Ad esempio, un paziente con valore basale di 36°C sottoposto a trattamento con dialisato a 37 °C, Q_b di 200 ml/min e con una velocità del flusso di dialisato (Q_d) di 450 ml/min mostrerà una tendenza progressiva all'aumento della temperatura nel corso della seduta.

Concetto di “Cool Dialysis” – dialisi a temperatura ridotta

Come riportato da Jeffries et al. [29] nel 2011 e successivamente da Eldehni et al. [4] nel 2015, il concetto di *cool dialysis* indica una strategia emodialitica che prevede l'impostazione della temperatura del dialisato ad almeno 1 °C al di sotto rispetto al set-point standard dei sistemi per emodialisi, solitamente pari a 37 °C. Questo approccio prevede l'utilizzo di un dialisato a temperatura generalmente compresa tra 35 °C e 36 °C, con l'obiettivo di modulare la risposta emodinamica e ridurre l'incidenza degli episodi di ipotensione intradialitica. Una strategia alternativa, più graduale, proposta da Pizzarelli [30], consiste nella personalizzazione della temperatura del dialisato in base alle caratteristiche individuali del paziente. Tale modalità si basa sull'impostazione della temperatura del dialisato circa 0,5 °C al di sotto della temperatura corporea interna a riposo, determinata mediante misurazioni specifiche: ciò al fine di ottimizzare la tolleranza emodinamica durante la dialisi. Il razionale di questa strategia deriva dall'osservazione che la dialisi a “temperatura standard” non garantisce il mantenimento dell'isotermia per l'intera seduta; durante il trattamento si registra infatti un incremento termico medio di 0,5-0,7 °C, che può favorire l'insorgenza di episodi ipotensivi ricorrenti e determinare effetti sistemici sfavorevoli nel lungo periodo.

Analisi della letteratura clinica (periodo 2015-2025)

Gli studi clinici inclusi nell'analisi sono stati identificati tramite la piattaforma PubMed®, utilizzando come parole chiave i seguenti termini: «*cooler dialysis*», «*cooler dialysate*» e «*cooler dialysate and haemodynamic stability*». La ricerca è stata condotta considerando il periodo compreso tra il 1° gennaio 2015 e il 31 luglio 2025. Sono stati identificati quattordici studi, cinque dei quali esclusi perché non rilevanti all'argomento trattato, in quanto riportavano esiti clinici non coerenti con quelli oggetto della presente overview. L'analisi ha quindi incluso nove studi clinici.

Discussione

Il primo studio analizzato, condotto da Veerappan e coll. [31], ha valutato gli effetti del trattamento emodialitico a bassa temperatura. La temperatura media del dialisato nel gruppo di intervento era di $36,5 \pm 0,2$ °C, con un ΔT compreso tra 35,7 e 37,5 C. Lo studio, di tipo prospettico crossover, randomizzato, ha arruolato 60 pazienti suddivisi in due gruppi: uno sottoposto a dialisi a bassa temperatura e un gruppo di controllo. La durata complessiva delle sedute era di 240 minuti e la

durata media del follow-up è stata di 12 mesi. I risultati hanno evidenziato che l'utilizzo del dialisato più freddo, personalizzato in base alle caratteristiche del paziente, determinava una minore incidenza di ipotensione intradialitica (IDH) e di concomitanti episodi ipotensivi. Inoltre, le oscillazioni pressorie nel corso delle sedute apparivano meno marcate nel gruppo trattato con dialisi a freddo, suggerendo un miglioramento della stabilità emodinamica.

<i>Autore / anno</i>	<i>Disegno dello studio</i>	<i>Partecipanti</i>	<i>Temperatura del dialisato</i>	<i>Outcome principali</i>	<i>Messaggi chiave</i>
<u>Veerappan et al., 2015</u>	Prospective crossover	60	Personalizzata vs standard	Ipotensione intradialitica (IDH), Variabilità PA	↓ IDH, Aumento della stabilità emodinamica
<u>MyTEMP Trial (2017–2021)</u>	Pragmatic, cluster multicentrico	> 15.000	Personalizzata vs standard	Mortalità CV, IMA, stroke, Ospedalizzazione per cause cardiovascolari	Riduzione della mortalità per cause CV non significativa; Incremento della stabilità pressoria; ↑ discomfort termico
<u>Ouyang et al., 2022 (Bayesian reanalysis of MyTEMP)</u>	Post-hoc analisi statistica Bayesiana	> 15.500	Simile al MyTEMP	Endpoint CV compositi	elevati benefici clinici
<u>Odudu et al., 2020</u>	Trial randomizzato	73	Personalizzata vs standard	Disfunzione sistolica Ventricolo sn, IDH	↓ IDH, Effetti protettivi sul Ventricolo sn
<u>Dasgupta et al., 2023</u>	Studio pilota randomizzato	100	Personalizzata vs standard	Differenze nelle performance cognitive	Assenza di differenze nelle performance cognitive
<u>Eldehni et al., 2015</u>	Studio attraverso analisi Imaging	70	Personalizzata vs standard	Microcircolo cerebrale (DTI-MRI)	Minori danni vascolari a livello della corteccia bianca
<u>Yu et al., 2019</u>	Cross-sectional neuroimaging	120	Personalizzata vs standard	Cortical thickness/volume (MRI)	Possibile effetto protettivo sulla corticale cerebrale
<u>Sedaghat et al., 2016 (Rotterdam Study)</u>	Coorte suddivisa in sottogruppi	> 500	Non standardizzata	Autoregolazione del flusso ematico cerebrale	La dialisi fredda mitiga il danno a livello del flusso ematico cerebrale
<u>FHN Trial, 2012 (exploratory link)</u>	RCT, not designed for temp but relevant	245	Standard vs. dialisi intensiva	Massa Ventricolare sn, outcome cardiaci	Evidenza ruolo della dialisi fredda come cardioprotezione

Tabella 1. Studi clinici utilizzati.

Il trial *Major Outcomes with Personalized Dialysate Temperature* (MyTEMP) rappresenta a tutt'oggi lo studio più ampio in termini di numerosità campionaria tra quelli che hanno valutato gli effetti del dialisato a bassa temperatura. A differenza di studi precedenti, i cui risultati suggerivano un evidente beneficio della dialisi a freddo sia sulla stabilità emodinamica che nel ridurre gli episodi ipotensivi, MyTEMP ha riportato risultati parzialmente divergenti, evidenziando come l'impatto clinico della personalizzazione della temperatura del dialisato possa essere meno marcato su alcuni outcome cardiovascolari primari. Lo studio ha arruolato oltre 15.000 pazienti randomizzati in due gruppi, con un follow-up medio di 4 anni; gli endpoint valutati sono stati: mortalità cardiovascolare, ospedalizzazioni per eventi cardiaci e ipotensione intradialitica. Ciononostante, alcuni benefici secondari, quali una più lieve instabilità pressoria e un minor discomfort durante la seduta, sono stati comunque osservati nei pazienti trattati con dialisato personalizzato a temperatura più bassa. Più in dettaglio, lo studio MyTEMP è un ampio trial pragmatico cluster-randomizzato condotto in Ontario, Canada, volto a valutare l'impatto della dialisi con dialisato a temperatura personalizzata rispetto alla dialisi a temperatura standard (36,5 °C) su outcome cardiovascolari maggiori in pazienti sottoposti ad emodialisi [32]. Il trial ha incluso oltre 15.000 pazienti distribuiti in 84 centri, con più

di 4,3 milioni di sedute dialitiche registrate tra il 2017 e il 2021.

Nel gruppo sperimentale, la temperatura del dialisato era impostata tra 0,5 e 0,9 °C inferiore alla temperatura corporea pre-dialisi del paziente, con un minimo di 35,5 °C, mentre nel gruppo di controllo la temperatura standard, era pari a 36,5 °C. L'outcome primario era composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per infarto del miocardio, ictus ischemico o insufficienza cardiaca congestizia.

I risultati hanno evidenziato che non vi erano differenze significative tra i due gruppi in termini di eventi cardiovascolari maggiori (Hazard Ratio aggiustato 1,00; IC 95%: 0,89-1,11; $p = 0,93$). Le oscillazioni pressorie durante le sedute dialitiche risultavano simili, con una differenza media di 0,5 mmHg ($p = 0,14$). Tuttavia, i pazienti sottoposti a dialisi a temperatura personalizzata hanno riportato un maggiore disagio termico, suggerendo che l'adozione di questa strategia potrebbe non conferire benefici a livello di popolazione generale. Gli autori hanno concluso che la dialisi a temperatura personalizzata non riduce significativamente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, e che futuri studi dovrebbero focalizzarsi su sottogruppi di pazienti potenzialmente più sensibili a questa strategia.

Un approfondimento recente sul trial MyTEMP è stato condotto da Ouyang Y et al. [33], che hanno applicato un'analisi bayesiana ai dati del trial cluster-randomizzato. L'analisi bayesiana, detta anche inferenza bayesiana, è un approccio statistico in cui le probabilità non sono interpretate come frequenze, proporzioni o concetti analoghi, ma come livelli di fiducia nel verificarsi di un dato evento. L'impiego di questa metodica statistica appare utile poiché consente l'inclusione di studi precedenti all'analisi statistica in corso. Per tali motivi, a differenza dei metodi frequentisti (tradizionali), che esaminano solo i dati raccolti durante lo studio, i metodi bayesiani consentono ai ricercatori di partire da una aspettativa iniziale (ipotesi) sull'efficacia di un dato trattamento ed integrarvi le prove ottenute in studi successivi e dallo stesso studio in corso [34]. In tal modo è possibile interpretare i dati con maggiore flessibilità rispetto alle analisi frequentiste tradizionali. L'applicazione di quest'analisi sembra suggerire che la dialisi a temperatura personalizzata possa conferire vantaggi significativi, sebbene il trial MyTEMP originale non avesse riportato una differenza statisticamente significativa per quanto riguardava endpoint principali.

Per contro, uno studio clinico di dimensioni ridotte (73 pazienti) condotto tra settembre 2009 e gennaio 2013, da Odudu A. et al. [35], supporta l'utilizzo della dialisi a temperatura personalizzata avendo messo in evidenza una riduzione nella progressione della cardiomiopatia associata all'emodialisi. Il trial ha confrontato due gruppi di pazienti: uno trattato con dialisato a temperatura standard e l'altro con dialisato raffreddato in maniera individualizzata, calcolata sulla base della temperatura corporea basale di ciascun soggetto. Gli endpoint principali erano la variazione della funzione sistolica segmentaria del ventricolo sinistro e la frequenza di episodi di ipotensione intradialitica. I risultati hanno mostrato che l'utilizzo di dialisato personalizzato a bassa temperatura è associato ad una significativa riduzione degli episodi di IDH e a una minore riduzione transitoria della funzione contrattile miocardica, confermando l'effetto protettivo su quest'ultima osservato in studi precedenti. Questo trial, insieme alle evidenze derivanti dagli studi di Veerappane dallo studio MyTEMP, rafforza l'ipotesi che la modulazione termica del dialisato possa rappresentare una strategia efficace per migliorare la stabilità emodinamica e ridurre il rischio di danno cardiaco nei pazienti emodializzati, pur sottolineando la necessità di studi futuri su campioni più ampi e con follow-up prolungati. L'indagine presenta tuttavia delle limitazioni, tra cui la ridotta numerosità del campione e la mancata valutazione di esiti clinici complessi, quali il tasso di ospedalizzazione e la mortalità (tali endpoint non rientravano negli obiettivi principali dello studio). Tuttavia, i risultati dello studio di Odudu risultano coerenti con quelli riportati dal Frequent Hemodialysis Network del 2012 [36], in cui gli autori ipotizzano che la maggiore stabilità emodinamica indotta dall'uso di

dialisato a temperatura ridotta possa contribuire agli effetti cardioprotettivi osservati (riduzione della Massa ventricolare sinistra e del volume telesistolico del ventricolo sinistro in assenza di variazioni della frazione di eiezione a 12 mesi).

In merito alle influenze del dialisato refrigerato sulle funzioni cognitive dei pazienti sottoposti a emodialisi, un recente studio pilota condotto da Dasgupta e coll. [37] ha valutato, attraverso un trial randomizzato controllato, un gruppo trattato con dialisato a temperatura ridotta (*cool dialysis*) con un controllo a temperatura standard. Dopo 12 mesi di follow-up, non sono emerse differenze significative nei punteggi dei test cognitivi tra i due gruppi, sebbene l'intervento sia risultato ben tollerato e senza eventi avversi gravi, suggerendo la necessità di studi più ampi per confermare eventuali effetti benefici.

Conclusioni

Come evidenziato dagli studi analizzati, l'utilizzo del dialisato raffreddato presenta numerosi benefici in termini di stabilità emodinamica e prevenzione dell'ipotensione intradialitica. Studi su piccola scala, tra cui quello di Veerappan et al. e Odudu et al., hanno documentato una significativa riduzione degli episodi di ipotensione e un effetto protettivo sulla contrattilità ventricolare, suggerendo un beneficio diretto sulla funzione cardiaca. Anche trial di maggiori dimensioni, come il MyTEMP e l'analisi bayesiana ad esso correlata di Ouyang et al., confermano tale tendenza, pur evidenziando effetti più modesti sul lungo termine. Gli effetti *long-term* sulla microcircolazione cardiaca e cerebrale non risultano ancora chiaramente definiti, così come non sono stati dimostrati benefici consistenti in termini di riduzione del deterioramento cognitivo, come suggerito da Dasgupta et al. Il limite principale degli studi condotti nell'ultima decade risiede soprattutto nella scarsa numerosità campionaria e nella ridotta partecipazione multicentrica, fattori che determinano limitazioni importanti in termini di generalizzabilità dei risultati.

La recente analisi dello studio MyTEMP suggerisce che, sebbene l'applicazione sistematica della metodica non appaia giustificata, il dialisato raffreddato potrebbe comunque essere impiegato in pazienti «*responder*» per controllare eventuali episodi ipotensivi, senza ulteriori benefici clinici finora dimostrati. In conclusione, le evidenze descritte sembrano supportare l'ipotesi che l'emodialisi a temperatura personalizzata possa rappresentare una strategia efficace per migliorare la stabilità emodinamica e proteggere la funzione cardiaca in tali pazienti, pur sottolineando la necessità di ulteriori studi multicentrici randomizzati, con campioni più ampi e follow-up prolungati, per chiarire l'impatto su eventi cardiovascolari maggiori, ospedalizzazioni e mortalità.

BIBLIOGRAFIA

1. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015 May 16;385(9981):1975-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9). Epub 2015 Mar 13. PMID: 25777665.
2. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Oct;16(10):573-585. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0315-4>. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32733095; PMCID: PMC7391926.
3. Kojima M, Inaguma D, Koide S, Koshi-Ito E, Takahashi K, Hayashi H, Tsuboi N, Hasegawa M, Yuzawa Y. Relationship between History of Ischemic Stroke and All-Cause Mortality in Incident Dialysis Patients. *Nephron*. 2019;143(1):43-53. <https://doi.org/10.1159/000500485>. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185483
4. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26:957-965. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101086>.
5. Dorairajan S, Chockalingam A, Misra M. Myocardial stunning in hemodialysis: what is the overall message? *Hemodial Int*. 2010 Oct;14(4):447-50. <https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2010.00495.x>. PMID: 20955278.
6. Mustafa RA, Bdair F, Akl EA, Garg AX, Thiessen Philbrook H, Salameh H, Kisra S, Nesrallah G, Al Jaishi A, Patel P et al (2016) Effect of lowering the dialysate temperature in chronic hemodialysis: a systematic review and meta analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 11(3):442-457.
7. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker CS, Camici PG. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;3(1):19-26. <https://doi.org/10.2215/CJN.03170707>. Epub 2007 Nov 14. PMID: 18003765; PMCID: PMC2390980.
8. Brown M, Burrows L, Pruett T, Burrows T. Hemodialysis-Induced Myocardial Stunning: A Review. *Nephrol Nurs J*. 2015 Jan-Feb;42(1):59-66; quiz 67. PMID: 26290919.
9. Zuidema MY, Dellsperger KC. Myocardial Stunning with Hemodialysis: Clinical Challenges of the Cardiorenal Patient. *Cardiorenal Med*. 2012 May;2(2):125-133. <https://doi.org/10.1159/000337476>. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22851961; PMCID: PMC3376339.
10. Jefferies HJ, Lemoine S, McIntyre CW. High magnesium dialysate does not improve intradialytic hemodynamics or abrogate myocardial stunning. *Hemodial Int*. 2020 Oct;24(4):506-515. <https://doi.org/10.1111/hdi.12863>. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32844540.
11. McIntyre CW. Update on Hemodialysis-Induced Multiorgan Ischemia: Brains and Beyond. *J Am Soc Nephrol*. 2024 May 1;35(5):653-664. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000299>. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38273436; PMCID: PMC11149050.
12. Ahmadmehrab S, Tang WHW. Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Semin Dial*. 2018 May;31(3):258-267. <https://doi.org/10.1111/sdi.12694>. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29624739; PMCID: PMC6023623
13. Selby NM, McIntyre CW. Peritoneal dialysis is not associated with myocardial stunning. *Perit Dial Int*. 2011; 31:27-33. <https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00007>.
14. Park KM, Heo CM, Lee DA, Lee YJ, Park S, Kim YW, Park BS. The effects of hemodialysis on the functional brain connectivity in patients with end-stage renal disease with functional near-infrared spectroscopy. *Sci Rep*. 2023 Apr 7;13(1):5691. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32696-0>. PMID: 37029163; PMCID: PMC10082020.
15. Yu H, Zhang C, Cai Y, Wu N, Jia X, Wu J, Shi F, Hua R, Yang Q. Morphological brain alterations in dialysis- and non-dialysis-dependent patients with chronic kidney disease. *Metab Brain Dis*. 2023 Apr;38(4):1311-1321. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01150-x>. Epub 2023 Jan 16. PMID: 36642760.
16. Joseph SJ, Bhandari SS, Dutta S. Cognitive Impairment and its Correlates in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Haemodialysis. *J Evol Med Dent Sci*. 2019;8(36):2818-2822. <https://doi.org/10.14260/jemds/2019/611>. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31632935; PMCID: PMC6800659.
17. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis*. 2019 Dec;74(6):782-790. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.017>. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31378643; PMCID: PMC7038648.
18. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. 2008 Jan 24;57(2):178-201. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.003>. PMID: 18215617.
19. Sedaghat S, Vernooij MW, Loehrer E, Mattace-Raso FU, Hofman A, van der Lugt A, Franco OH, Dehghan A, Ikram MA. Kidney Function and Cerebral Blood Flow: The Rotterdam Study. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar;27(3):715-21. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014111118>. Epub

- 2015 Aug 6. PMID: 26251352; PMCID: PMC4769191.
20. Cercignani M, Bouyagoub S. Brain microstructure by multi-modal MRI: Is the whole greater than the sum of its parts? *Neuroimage*. 2018 Nov 15; 182:117-127. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.052>. Epub 2017 Nov 4. PMID: 29097317.
 21. Gregg LP, Bossola M, Ostrosky-Frid M, Hedayati SS. Fatigue in CKD: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Sep;16(9):1445-1455. <https://doi.org/10.2215/CJN.19891220>. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33858827; PMCID: PMC8729574.
 22. Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ*. 2015 Sep;39(3):139-48. <https://doi.org/10.1152/advan.00126.2014>. PMID: 26330029.
 23. Yu L, Delgado J, De Mezerville R. Thermal mapping: Assessing the optimal sites for temperature measurement in the human body and emerging technologies. *Physiol Rep*. 2024 Jul;12(14): e16155. <https://doi.org/10.14814/phy2.16155>. PMID: 39039617; PMCID: PMC11262999.
 24. Dewhirst MW, Viglianti BL, Lora-Michiels M, Hanson M, Hoopes PJ. Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2003 May-Jun;19(3):267-94. <https://doi.org/10.1080/0265673031000119006>. PMID: 12745972.
 25. Stocks JM, Taylor NA, Tipton MJ, Greenleaf JE. Human physiological responses to cold exposure. *Aviat Space Environ Med*. 2004 May;75(5):444-57. PMID: 15152898. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.02.009>.
 26. 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 Nephrol*. 1997 Jun;8(6):956-64. <https://doi.org/10.1681/ASN.V86956>. PMID: 9189864
 27. Pizzarelli F. [From dialysate temperature to thermal balance]. *G Ital Nefrol*. 2006 Jan-Feb;23(1):29-36. Italian. PMID: 16521073.
 28. Bazett HC, Love L, et al. Temperature changes in blood flowing in arteries and veins in man. *J Appl Physiol*. 1948 Jul;1(1):3-19. <https://doi.org/10.1152/jappl.1948.1.1.3>. PMID: 18887571.
 29. Jefferies HJ, Burton JO, McIntyre CW. Individualised dialysate temperature improves intradialytic haemodynamics and abrogates haemodialysis-induced myocardial stunning, without compromising tolerability. *Blood Purif*. 2011; 32:63–68. <https://doi.org/10.1159/000324199>.
 30. Pizzarelli F. From cold dialysis to isothermic dialysis: a twenty-five year voyage. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22:1007–1012. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl822>.
 31. Veerappan I, Thiruvankadam G, Abraham G, Dasari BR, Rajagopal A. Effect of Isothermic Dialysis on Intradialytic Hypertension. *Indian J Nephrol*. 2019 Sep-Oct;29(5):317-323. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_113_18. PMID: 31571737; PMCID: PMC6755930.
 32. MyTEMP writing committee. Personalised cooler dialysate for patients receiving maintenance haemodialysis (MyTEMP): a pragmatic, cluster-randomised trial. 2022 Nov 12;400(10364):1693-1703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01805-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01805-0). Epub 2022 Nov 4. PMID: 36343653.
 33. Ouyang Y, Luo B, Dixon SN, Al-Jaishi AA, Devereaux PJ, Walsh M, Wald R, Zwarenstein M, Anderson S, Garg AX. Bayesian Analysis of Time-To-Event Data in a Cluster-Randomized Trial: Major Outcomes With Personalized Dialysate TEMPerature (MyTEMP) Trial. *Can J Kidney Health Dis*. 2025 Jun 28;12:20543581251341710. <https://doi.org/10.1177/20543581251341710>. PMID: 40583938; PMCID: PMC12206259.
 34. Lewis Rj, Wears RL. An introduction to the Bayesian analysis of clinical trials. *Ann Emerg Med*. 1993 Aug;22(8): 1328-36. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80119-2](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80119-2). PMID: 8333640.
 35. Odudu A, Eldehni MT, McCann GP, McIntyre CW. Randomized Controlled Trial of Individualized Dialysate Cooling for Cardiac Protection in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug 7;10(8):1408-17. <https://doi.org/10.2215/CJN.00200115>. Epub 2015 May 11. PMID: 25964310; PMCID: PMC4527015.
 36. Chan CT, Greene T, Chertow GM, Klinger AS, Stokes JB, Beck GJ, Daugirdas JT, Kotanko P, Larive B, Levin NW, Mehta RL, Rocco M, Sanz J, Schiller BM, Yang PC, Rajagopalan S; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Determinants of left ventricular mass in patients on hemodialysis: Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trials. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Mar;5(2):251-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.969923>. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22360996; PMCID: PMC3328963.
 37. Dasgupta I, Odudu A, Baharani J, Fergusson N, Griffiths H, Harrison J, Hameed A, Maruff P, Ryan L, Thomas N, Woodhall G, Tadros G. Evaluation of effect of cooled haemodialysis on cognition in patients with end-stage kidney disease (ECHECKED) feasibility randomised controlled trial results. *BMC Nephrol*. 2024 Dec 19;25(1):466. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03883-6>. PMID: 39702060; PMCID: PMC11657600.