

Calcificaciones valvulares cardíacas en pacientes en hemodiálisis: análisis de factores predisponentes

M. Salgueira, C. Jarava, R. Moreno Alba*, J. R. Armas**, N. Aresté, A. Palma y J. A. Milán
Servicios de Nefrología, *Cardiología y **Anatomía Patológica. Hospital Virgen Macarena, Sevilla.

RESUMEN

Las calcificaciones valvulares cardíacas (CV), lesiones degenerativas asociadas a la edad, son más frecuentes en los enfermos en hemodiálisis (HD) que en la población general, apareciendo de forma prematura en ese grupo de pacientes. El objetivo de nuestro estudio fue identificar la presencia de calcificaciones valvulares en nuestra población de HD y analizar los factores que pudieran estar influyendo en su aparición. Estudiamos 70 pacientes en hemodiálisis crónica no seleccionados (32M/38V) con edad media de 50 ± 15 años. El 68% eran hipertensos y el 6% diabéticos. A todos se les realizó ecocardiografía color modo M y bidimensional con técnica Doppler (fue realizada por un mismo cardiólogo). Se determinó: FAT, FAO, osteocalcina, iPTH y producto Ca-P en los tres años previos a la realización del estudio ecocardiográfico, y se realizaron radiografías para identificar calcificaciones extraesqueléticas. A 14 pacientes elegidos al azar se les realizó biopsia ósea (se leyeron parámetros histomorfométricos estáticos y dinámicos). Para análisis posterior hicimos un corte poblacional en función de la edad (60 años).

El 40% de los pacientes presentaban CV, siendo la válvula mitral la más afectada (54%). Los pacientes con calcificaciones tenían mayor edad ($p < 0,01$) y calcificaciones extraesqueléticas ($p < 0,0001$). De los 46 pacientes menores de 60 años, 16 tenían CV+. Estos pacientes llevaban más tiempo en HD ($p < 0,05$).

La edad y el producto Ca-P se identificaron como los factores de riesgo relacionados. Los parámetros bioquímicos e histomorfométricos no mostraron diferencias significativas entre los pacientes CV+/CV-, si bien los pacientes con CV+ presentaban valores superiores. No hemos encontrado relación con sexo, HTA, diabetes o gasto cardíaco. La presencia de calcificación aórtica se asoció con la aparición de estenosis ($p < 0,005$).

En conclusión, hemos encontrado una prevalencia de CV muy superior a la población general con aparición prematura de las mismas; observamos relación clara con la edad y el producto Ca-P. El tiempo en hemodiálisis parece ser un factor predictor en pacientes más jóvenes.

Palabras clave: Calcificación mitral y aórtica. Calcificaciones extraesqueléticas. Hemodiálisis. Ecocardiografía color. Osteodistrofia renal.

Recibido: 21-II-97
En versión definitiva: 17-II-98
Aceptado: 20-II-98

Correspondencia: Dra. Mercedes Salgueira
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avda. Dr. Fedriani, s/n
41009 Sevilla

VALVULAR HEART CALCIFICATIONS IN HEMODIALYSIS PATIENTS: AN ANALYSIS OF PREDISPOSED FACTORS

SUMMARY

Valvular heart calcifications (VC), a common lesion of elderly (over age 60 years), appear with increased frequency and prematurely in patients who have been receiving maintenance hemodialysis (HD). The aim of this study was to identify the presence of valvular disease in our patients on chronic HD and to evaluate the role of different factors in its appearance. We studied 70 unselected patients (38 M/32F), mean age 50 ± 15 years; 68% were hypertensive and 6% had diabetes mellitus. Serum level of total and bone alkaline phosphatase, BGP, iPTH, calcium and phosphorus from the three preceding years were measured. M-mode, two dimensional and Doppler colour echocardiography was performed in all patients (they were evaluated by a single echocardiographer). The presence of ectopic calcifications was evaluated by X-ray studies. A bone biopsy was performed in 14 unselected patients (static and dynamic histomorphometric parameters were measured). We stratified the patients according to age ($> < 60$ years).

Valvular heart calcification (VC) were found in 40% of the patients. Mitral calcification was the most frequent (54%). Patients with VC+ were older ($p < 0.01$) and showed more peripheral vascular calcification ($p < 0.0001$) compared with VC- patients. Age and Ca-P product were identified as significant risk factors. Biochemical and histomorphometric parameters were not different in both groups of patients, CV+/CV-, though patients with valvular calcifications showed higher values.

Sex, cardiac output and the presence of hypertension or diabetes were not related to valvular calcifications. Aortic valve calcification was associated to the appearance of valvular stenosis ($p < 0.005$).

In conclusion, our patients on hemodialysis showed a higher prevalence and more premature appearance of valvular calcification than the general population. Age and Ca-P product were identified as related factors. Time on hemodialysis seems to play a role in younger patients.

Key words: **Mitral and aortic calcification. Extraskelatal calcifications. Hemodialysis. Renal osteodystrophy.**

INTRODUCCION

Las calcificaciones valvulares cardíacas (CV) constituyen un proceso degenerativo en la población general, cuya detección y seguimiento se ha incrementado en la última década como consecuencia del uso rutinario de la ecocardiografía. Su frecuencia aumenta con la edad siendo rara su aparición en sujetos menores de 60 años¹⁻³. Además de la edad, se han implicado otros factores patogénicos: sexo femenino, hipertensión arterial, factores hemodinámicos, dislipemia, diabetes mellitus e hipercalcemia⁴⁻⁶.

Las calcificaciones cardíacas (valvulares e intramiocárdicas) son una complicación conocida de los pacientes con insuficiencia renal crónica en trata-

miento sustitutivo⁵. En su desarrollo se implican, además de los anteriormente señalados, a otros factores: hiperparatiroidismo secundario, elevación del producto calcio-fósforo, tiempo de permanencia en hemodiálisis y endocarditis infecciosa⁷⁻¹¹. En este grupo de pacientes la prevalencia de CV es mayor que en la población general y su aparición es más prematura^{1,9,12}. Su importancia deriva de la asociación a complicaciones clínicas severas: trastornos de la conducción, fibrosis y calcificaciones cardíacas, disfunción valvular, embolismos arteriales periféricos, endocarditis, rotura de cuerdas tendinosas, así como disfunción ventricular izquierda^{1,3,8-12}.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de enfermedad valvular en nuestra pobla-

ción de pacientes en hemodiálisis utilizando para ello la ecocardiografía color. La innovación de la tecnología B-color es presentar la imagen acústica en diferentes escalas de colores, así aprovecha la mayor sensibilidad del ojo humano al color frente a la escala de grises y permite al explorador apreciar más fácilmente los pequeños contrastes que diferencian tejidos adyacentes. Su elevada capacidad discriminativa para diferenciar tejidos blandos hace de ésta, una técnica muy útil y fiable para diagnosticar la presencia de calcificaciones¹³.

Además, nos propusimos analizar la influencia de los diferentes factores anteriormente mencionados en la aparición de dichas calcificaciones.

PACIENTES Y METODO

Estudiamos 70 pacientes (38 varones y 32 mujeres) no seleccionados; con 50 ± 15 años de edad, en tratamiento con hemodiálisis durante 86 ± 62 meses, de los cuales el 68% eran hipertensos y el 6% diabéticos.

Se recogieron los siguientes datos: fosfatasa alcalina total (FAT) por autoanalizador (rango normal: 30-115 U/l), fosfatasa alcalina ósea (FAO) por tandem ostase (8-16 mcg/l), osteocalcina (OC) por RIA Inmuno Nuclear Corp Kit (8-55 ng/ml), PTH intacta (iPTH) por anticuerpo Allegro de Nichols (10-65 pg/ml) y producto calcio-fósforo; correspondientes a los valores medios de los tres años previos a la realización del estudio ecocardiográfico.

A todos los pacientes, en el día interdiálisis, se les realizó ecocardiografía color bidimensional y modo M, con técnica Doppler color, pulsado y continuo, con un ecocardiógrafo Acuson 128 XP10 y transductor con tres frecuencias seleccionables (2,5, 3,5 y 4 MHz). Los pacientes fueron colocados en decúbito lateral izquierdo, utilizándose las ventanas paraexternal (planos eje largo y corto), apical (A 2C + Ao y A-4C) y subcostal (4C). Todos los estudios fueron realizados por el mismo cardiólogo. Se consideró calcificación mitral cuando aparecía nódulo perlado y brillante con densidad calcio característica en Eco-color localizado en anillo mitral y más raramente en aparato subvalvular y borde libre de las valvas, y calcificación aórtica la presencia de nódulo perlado y brillante mayor a 1 mm asentado en los propios velos o en el anillo fibroso de implantación de los mismos.

Para detección de calcificaciones extraesqueléticas se realizaron radiografías simples de tórax, abdomen, pelvis y extremidades en un tiempo coincidente con la ecocardiografía.

Dado que a partir de los años 60 la aparición de CV es frecuente en la población general, hicimos un corte poblacional a este nivel para su posterior relación con las diferentes variables cuantitativas y para valorar la aparición de CV prematuras.

Para un estudio más detallado en relación con el metabolismo mineral, realizamos estudio de biopsia ósea transilíaca sin decalcificar a 14 enfermos escogidos al azar. Mediante método semiautomático se analizaron los siguientes parámetros histomorfométricos estáticos y dinámicos: superficie osteoblástica (Obs/BS%), número de osteoclastos por mm² (NOc/TA, mm²), volumen óseo (BV/TV%), volumen de fibrosis (FbV/TV%), velocidad de aposición (MAR, $\mu\text{m}/\text{día}$) y tasa de remodelado óseo (BFR/BS $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{día}$). La biopsias fueron clasificadas según el método de Sherrard¹⁴⁻¹⁵.

Para el análisis estadístico se utilizaron tests no paramétricos para variables cuantitativas y χ^2 para variables cualitativas. Mediante un análisis de regresión logística paso a paso se analizaron los factores de riesgo de aparición de CV, siendo la variable dependiente la presencia o ausencia de CV, mientras que las predictoras fueron: edad, tiempo en hemodiálisis, niveles de PTH y producto Ca x P. La toma de vitamina D no fue considerada como factor diferencial porque la mayoría de los pacientes tomaban calcitriol a unas dosis similares.

RESULTADOS

Se identificaron calcificaciones valvulares (CV+) en 28 de los 70 pacientes (40%), cuya distribución era: aórtica en 14 pacientes (edad 60 ± 9) y mitral en 25 (edad 56 ± 12). En 11 pacientes se asociaban ambas calcificaciones.

Se compararon los diferentes parámetros bioquímicos y clínicos entre los grupos con y sin CV (tabla I). La edad de los pacientes con CV+ es mayor que

Tabla I. Calcificaciones valvulares: factores relacionados

	CV+ (28 pacientes)	CV- (42 pacientes)	U M-W
Edad (años)	55 \pm 12	46 \pm 15	p < 0,05
Tiempo en HD (meses)	96 \pm 59	79 \pm 63	pns
FAT (U/l)	264 \pm 255	205 \pm 118	pns
FAO (mcg/l)	39 \pm 35	35 \pm 33	pns
Osteocalcina (ng/ml)	481 \pm 376	486 \pm 403	pns
iPTH (pg/ml)	557 \pm 407	431 \pm 319	pns
Producto Ca-P	67 \pm 10	62 \pm 12	pns
Gasto cardíaco (l/min)	6,5 \pm 2	6,4 \pm 2	pns

CV: Calcificaciones valvulares cardíacas.

FAT: fosfatasa alcalina total; FAO: fosfatasa alcalina ósea.

la de los pacientes sin calcificaciones ($p < 0,01$); no obstante, la media de edad de los pacientes con CV+ es de 55 años, inferior a la edad media de aparición en la población general. Según el estudio Framingham sólo el 5% de los pacientes por debajo de 60 años de edad tienen CV+ (y ninguno por debajo de 45). En nuestro estudio, de los 46 pacientes menores de 60 años de edad, 16 (35,5%) tenían CV+ y de los 27 menores de 45 años, 5 (18,5%) tenían CV+.

Al comparar los pacientes agrupados por edad observamos que los menores de 60 años con CV+ (calcificación valvular prematura) llevan más tiempo en HD que los CV- (117 ± 63 vs 72 ± 45 meses) ($p < 0,05$), (tabla II).

El análisis de regresión logística mostró como factores independientes predictivos del desarrollo de calcificaciones valvulares la edad y el producto calcio-fósforo. La presencia de una Ca x P alterado triplica cada año que pasa el riesgo de calcificar las válvulas cardíacas (tabla III).

La biopsia ósea permitió diagnosticar osteitis fibrosa en 12 pacientes y enfermedad ósea adinámica en los dos restantes. Cuando comparamos los diferentes parámetros histomorfométricos con la aparición de calcificaciones valvulares no encontramos

Tabla II. Calcificaciones valvulares en pacientes menores de 60 años

	CV+ (16 pacientes)	CV- (30 pacientes)	U M-W
Edad (años)	46 ± 9	38 ± 11	$p < 0,05$
Tiempo en HD (meses)	117 ± 63	82 ± 69	$p < 0,05$
FAT (U/l)	339 ± 333	206 ± 127	pns
FAO (mcg/l)	52 ± 40	36 ± 38	pns
Osteocalcina (ng/ml)	521 ± 444	548 ± 429	pns
iPTH (pg/ml)	640 ± 469	464 ± 341	pns
Producto Ca-P	66 ± 11	65 ± 11	pns

CV: Calcificaciones valvulares cardíacas.

FAT: fosfatasa alcalina total; FAO: fosfatasa alcalina ósea.

Tabla III. Análisis de regresión logística

	Sign. estadística	Odds ratio	Int. confianza 95%
Edad (años)	$p < 0,05$	1,05	1,01-2,9
Producto Ca-P	$p < 0,1$	3,37	0,7-16,1
iPTH	pns	0,15	-
Tiempo en HD	pns	1	-

Análisis de regresión logística paso a paso: se analiza la presencia o no de CV frente a estas cuatro variables.

diferencias significativas en ninguno de ellos, pero si nos fijamos detenidamente observamos que el grupo de CV+ presenta unos parámetros de actividad ósea (tanto de formación como de resorción) mayores que el grupo sin calcificaciones. Quizás el pequeño tamaño de la muestra impidió que se alcanzara significación estadística (tabla IV).

Las calcificaciones extraesqueléticas aparecieron en mayor número de pacientes en el grupo CV+ ($p < 0,0001$), y no encontramos asociación entre la presencia de CV+ con sexo, HTA ni diabetes (tabla V).

De los trece pacientes con calcificación aórtica presentaban estenosis, en diferentes grados, siete de ellos (53,8%): en un paciente se diagnosticó estenosis moderada (50 mmHg de gradiente), en tres pacientes estenosis ligera (28, 30 y 35 mmHg) y leve (con un gradiente menor de 15 mmHg) en los tres restantes. Se asoció con insuficiencia aórtica en dos casos. Calcificación y estenosis aórtica se asociaban con significación estadística ($p < 0,005$).

No encontramos asociación estadística entre calcificación mitral y estenosis o insuficiencia mitral.

Tabla IV. Calcificaciones valvulares/histomorfometría ósea

	CV+ (8 pacientes)	CV- (6 pacientes)
Obs/BS (%)	25,2 ± 12	19,8 ± 15
N. OC/Ta (mm ²)	2,5 ± 1	2,7 ± 2
BV/TV (%)	23,4 ± 8	24 ± 8
Fb. V/TV (%)	7,4 ± 5	5,9 ± 6
MAR (µm/día)	0,93 ± 0,5	0,78 ± 0,5
BFR/BS (µm ³ /µm ² /día)	0,46 ± 0,3	0,35 ± 0,2

P NS entre ningún parámetro.

Obs/BS: Superficie osteoblástica; NOc/TA: Número de osteoclastos; BV/TV: Volumen óseo; FbV/TV: Volumen de fibrosis; MAR: Velocidad de aposición; BFR/BS: Tasa de remodelado óseo (nivel tejido).

Tabla V. Características clínicas de los pacientes

	CV+ (28 pacientes)	CV- (42 pacientes)	
Calc. extraesqueléticas	23 pac. (82%)	16 pac. (38%)	$p < 0,0001$
Hipertensión	18 pac. (64%)	30 pac. (71%)	pns
Diabetes mellitus	3 pac. (11%)	1 pac. (2,5%)	pns
Sexo femenino	14 pac. (50%)	18 pac. (43%)	pns

DISCUSION

En sujetos urémicos, la calcificación del anillo mitral ocurre más frecuentemente que en sujetos sanos

y a edades más jóvenes^{1,3,5,12,16}. Los porcentajes referidos de aparición de CV varían según los diferentes autores oscilando entre 36% y 44% para la válvula mitral y entre el 28% y 55% para la válvula aórtica^{8,17,18}. Nosotros encontramos una alta prevalencia de CV siendo la calcificación mitral la más frecuente (35,7%). En cuanto a la calcificación aórtica obtenemos una menor prevalencia de lo referido en la literatura (20%). Esto pudiera estar en relación con una discreta menor edad media de nuestra población o bien con la mayor especificidad en la técnica empleada para su detección.

También, como ya han publicado otros autores^{8,18}, detectamos una asociación significativa en la aparición de ambas válvulas calcificadas en un mismo paciente (14,3%).

La mayoría de los autores refieren que la edad, al igual que en la población general, influye decisivamente en la aparición de CV. En nuestros casos los pacientes CV+ tenían una edad significativamente mayor y en el análisis de regresión logística la edad se mostró como un factor de riesgo significativo. Además nuestros resultados contribuyen a confirmar que en los pacientes urémicos las CV aparecen a una edad mucho más temprana que en la población general. De los 5.694 pacientes del estudio Framingham ningún paciente menor de 45 años tenía CV+ y el 95% de los que la tenían eran mayores de 59 años¹. En nuestros casos cinco pacientes con CV+ tenían menos de 45 años, y 16 menos de 60 años.

En cambio, en cuanto al tiempo en hemodiálisis hay diversidad de opiniones. Al considerar toda la población de nuestro estudio, el tiempo en hemodiálisis no era diferente ente los pacientes con y sin CV. Sin embargo, al considerar la población menor de 60 años, encontramos que los pacientes que presentaban CV llevaban mucho más tiempo en hemodiálisis, por lo que podría pensarse que en estos pacientes más jóvenes el tiempo en hemodiálisis sí sería un factor relacionado con la aparición de calcificaciones. Dos estudios recientes^{10,12} muestran una elevada prevalencia de CV en los pacientes en hemodiálisis respecto a los que todavía no han empezado tratamiento sustitutivo. Esto es interpretado como un papel específico de las alteraciones propias del tratamiento dialítico: edema celular, alteraciones del metabolismo cardíaco, toxinas urémicas, cambios hemodinámicos (aumento del gasto cardíaco, acceso vascular, hipertensión arterial, etc.) que incrementarían el estrés dinámico sobre las estructuras valvulares y conducirían al daño mecánico facilitando la calcificación en individuos predispuestos.

Un mecanismo patogénico ampliamente propuesto es el derivado de los trastornos del metabolismo

mineral, que son tan característicos del enfermo urémico y que, como es sabido, predisponen a la aparición de calcificaciones extraesqueléticas^{19,20}. En nuestro estudio, el producto Ca x P fue un factor de riesgo significativo, mientras que la PTH no mostró influencia. La elevación del Ca x P por encima de 75 aumentaba en 3 veces el riesgo de desarrollar calcificaciones valvulares. En la literatura no se encuentra acuerdo sobre la influencia de los trastornos del metabolismo calcio-fósforo. Hüting en pacientes en DPCA identifica como factores de riesgo para el desarrollo de CV la existencia de HTA en el período de prediálisis y el incremento en el producto Ca-P durante el período de diálisis^{10,17}. Maher y cols. encontraron que el producto Ca-P se comporta como factor predictivo independiente de calcificación aórtica y mitral en enfermos en hemodiálisis, y además encontraron relación entre CV y calcificaciones extraesqueléticas⁸. Esto último es un hallazgo coincidente en nuestro estudio en el que el 82% de los pacientes con CV+ presentaban también calcificaciones extraesqueléticas. En cambio otros autores no encuentran relación alguna con la elevación del producto Ca-P^{12,21,22}. En el estudio de Mazzaferro y cols. atribuyen al hiperparatiroidismo secundario un papel poco relevante en el desarrollo de CV y no encuentran asociación entre la aparición de calcificaciones ectópicas y CV, sugiriendo diferentes caminos patogénicos para su desarrollo¹². Un reciente estudio español presenta resultados similares en lo relacionado a la calcificación mitral en DPCA²².

La histomorfometría ósea, quizá debido al número de biopsias óseas, no aportó conclusiones clarificadoras. De los 14 pacientes biopsiados, 12 presentaban una osteitis fibrosa y dos enfermedad ósea adinámica, no pudiendo por consiguiente relacionar la aparición de CV con las diferentes osteopatías que integran la enfermedad ósea urémica. Aunque sin significación estadística, los pacientes con CV+ presentaron unos parámetros histomorfométricos estáticos y dinámicos de actividad ósea superiores a los pacientes sin calcificaciones. Así pues pensamos que, aunque parece que el hiperparatiroidismo secundario no juega un papel fundamental, sí al menos puede contribuir a la aparición de dichas calcificaciones sobre un terreno abonado.

Otros factores de riesgo descritos por la población general y en enfermos con insuficiencia renal crónica han sido el sexo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus^{1,4-6,10,17}. En nuestra serie esto no ha sido confirmado.

Una de las complicaciones referida en la literatura es la estenosis secundaria a la calcificación valvular, descrita con mayor frecuencia en la válvula aórtica^{8,9,11,18}. Nosotros hemos observado que el

53,8% de los pacientes con calcificación aórtica presentan estenosis, asociándose ambas con significación estadística. Este es un dato con importante repercusión clínica ya que en sujetos urémicos se ha descrito una progresión especialmente rápida de la estenosis aórtica con los consiguientes cambios hemodinámicos y repercusión sobre la morbi-mortalidad^{18,24}.

En resumen, confirmamos una alta prevalencia de CV en los enfermos en hemodiálisis, así como la aparición precoz de las mismas. Nuestros pacientes mostraron una relación clara de la edad y el producto Ca-P con la aparición de calcificaciones valvulares. En la población menor de 60 años el tiempo en hemodiálisis parece ser otro factor predisponente.

Creemos que la presencia de CV debe considerarse un factor de riesgo cardiovascular, y por ello debe ser investigada en todos los pacientes en hemodiálisis, dada su asociación a una elevada morbimortalidad^{1,17,23}. Asimismo debemos profundizar en el estudio de los posibles factores patogénicos, para intentar aplicar una profilaxis adecuada y evitar su aparición prematura.

Bibliografía

1. Savage DD, Garrison RG, Castelli WP, McNamara PM, Anderson SJ, Kannel WB, Feinleib M: Prevalence of submitral (anular) calcium and its correlates in a general population based sample (The Framingham study). *Am J Cardiol* 51: 1375-1378, 1983.
2. Roberts WC: The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 58: 572-574, 1986.
3. Motamed HE, Roberts WC: Frequency and significance of mitral annular calcium in hypertrophic cardiomyopathy. Analysis of 200 necropsy patients. *Am J Cardiol* 60: 877-884, 1987.
4. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M: Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus with presence or absence of mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol* 59: 581-582, 1987.
5. Roberts WC, Wallis BF: Effects of chronic hypercalcemia on the heart. *Am J Med* 71: 371-374, 1981.
6. Chabra SC, Puri S, Wander GS, Shahi RG: Mitral annular calcification in untreated chronic renal failure. *J Assoc Physicians* 40 (2): 91-94, 1992.
7. Nestico PF, Depace NL, Kotler MN, Rose LI, Brezin JH, Swartz C, Mintz GS, Schwartz AB: Calcium phosphorous metabolism in dialysis patients with and without mitral annular calcium. *Am J Cardiol* 51: 497-500, 1983.
8. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR: Aortic and mitral valve calcification in patients with end stage renal disease. *The Lancet* 875-877, 1987.
9. Straumamn E, Meyer B, Misteli M: Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long term hemodialysis. *Br Heart J* 67: 236-239, 1992.
10. Hüting J: Predictive value of mitral and aortic valve sclerosis for survival in end stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 64: 63-68, 1993.
11. Maher ER, Pazianas M, Curtis JR: Calcific aortic stenosis: a complication of chronic uraemia. *Nephron* 47: 119-122, 1987.
12. Mazzaferro S, Coen S, Bandini I, Borgatti P, Ciaccheri M, Diacinti D, Ferranti E, Lusenti T, Mancini G, Monducci I, Pasquali M, Pellegrini F, Peruzza I, Taggi F, Cinotti GA: Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 8: 335-340, 1993.
13. Comess KA, Beach KW, Hatsukami T, Strandness DE, Daniel W: Pseudocolor displays in B-mode imaging applied to echocardiography and vascular imaging: an update. *J Am Soc Echocardiogr* 5 (1): 13-32, 1992.
14. Sherrad DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saipoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
15. Hernández D, Concepción MT, Lorenzo V, Martínez ME, Rodríguez A, De Bonis E, González-Posada JM, Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Torres A: Adinamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 517-523, 1994.
16. Cohen JL, Barooah B, Segal KR, Batuman V: Two dimensional echocardiographic findings in patients on hemodialysis for more than six months. *Am J Cardiol* 60: 743-745, 1987.
17. Hüting J: Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 105: 383-388, 1994.
18. Raine AEG: Acquired aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron* 68: 159-168, 1994.
19. Leberos RZ, Contiguglia SR, Alfrey AC: Pathological calcifications associated with uremia. Two types of calcium phosphate deposits. *Calcif Tissue Res* 13: 173-185, 1973.
20. Drüeke TB: A clinical approach to the uremic patients with extraskeletal calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Suppl. 3): 37-42, 1996.
21. Wade MR, Chen YJ, Soliman M, Kaptein E, Massry SG, Rahimtoola SH, Chandraratna PA: Myocardial texture and cardiac calcification in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 19: (1): 21-24, 1993.
22. Fernández Reyes MJ, Auxiliadora Bajo M, Robles P, Selgas R, Oliver J, Del Peso G, García G, Jiménez C, García Gallego F: Mitral annular calcification in CAPD patients with low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2090-2095, 1995.
23. Nair CK, Thomson W, Ryschon K, Cook C, Hee TT, Sketch MH: Long term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with age and sex matched control subjects. *Am J Cardiol* 63: 465-470, 1989.
24. McFalls EO, Archer SL: Rapid progression of aortic stenosis and secondary hyperparathyroidism. *Am Heart J* 120: 206-208, 1990.