



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud

Línea de investigación:

Investigación, desarrollo e innovación en ortodoncia y bioingeniería

ESTUDIO CEFALOMETRICO DE LA RELACION ENTRE LAS CALCIFICACIONES LARINGEAS Y PETROCLINOIDEAS

Andrea Garrido Castro

Oviedo 2022

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud

Línea de investigación:

Órganos de los sentidos y sistema nervioso periférico

ESTUDIO CEFALOMETRICO DE LA RELACION ENTRE LAS CALCIFICACIONES LARINGEAS Y PETROCLINOIDEAS

Directores

Teresa Cobo Díaz

José Antonio Vega Álvarez

Oviedo 2022

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: ESTUDIO CEFALOMETRICO DE LA RELACION ENTRE LAS CALCIFICACIONES LARINGEAS Y PETROCLINOIDEAS	Inglés: CEPHALOMETRY STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LARYNGEAL AND PETROCLINOID CALCIFICATIONS

2.- Autor	
Nombre: ANDREA GARRIDO CASTRO	DNI: _____
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO	

RESUMEN (en español)

Antecedentes: Los hallazgos causales de calcificaciones ectópicas que afectan a los tejidos blandos de la cabeza y el cuello son frecuentes en los estudios rutinarios con técnicas de imagen; entre los tejidos que se calcifican con relativa frecuencia se encuentran los cartílagos de la laringe. Los cambios en el cartílago tiroideo comienzan en la segunda década de la vida a nivel de los cuernos del mismo y se extienden a lo largo de la vida del individuo a otras placas del mismo. Por otro lado, existen evidencias de calcificaciones de algunos de los ligamentos que forman parte del sistema clinoideo de la silla turca del esfenoides. El objetivo del presente estudio es evaluar si existe una asociación entre la calcificación tiroidea y el puente de la silla turca.

Métodos: Se estudiaron radiografías de 40 pacientes, 11 hombres y 29 mujeres, con edades comprendidas entre 40 y 62 años con una edad media de 48,6 años. Los criterios de inclusión de la muestra de este estudio fueron la edad en la cuarta década, sin deformidades craneofaciales, sin antecedentes de intervención quirúrgica craneofacial, radiografías cefalométricas laterales de buena calidad y buena visualización de la silla turca.

Resultados: Un total de 40 pacientes registrados fueron incluidos en la evaluación de la calcificación del cartílago tiroideo. De estos, el 75% presentó calcificaciones tiroideas y el 25% no. Los datos sobre el sexo estaban disponibles para los 40 pacientes registrados. un total de 72,5% eran mujeres y 27,5% eran hombres. Mientras que en una comparación entre la calcificación de la tiroides y la calcificación de la silla turca, no se observó ninguna relación estadística entre las dos variables.

Conclusiones: La calcificación del cartílago tiroideo podría considerarse una parte normal del proceso de envejecimiento, mientras que el de la silla turca podría aparecer en las radiografías laterales debido a la superposición de las estructuras anatómicas. En este estudio, no encontramos ninguna relación entre la calcificación del cartílago tiroideo y el silla turca, y se requiere una gran muestra de pacientes para evaluar la calcificación de la tiroides y el silla turca.

RESUMEN (en Inglés)

Background: Causal findings of ectopic calcifications affecting the soft tissues of the head and neck are common in routine imaging studies; among the tissues that calcify relatively frequently

are the cartilages of the larynx. Thyroid cartilage changes begin in the second decade of life with the horn of the thyroid cartilage and spread throughout the individual's lifetime to other cartilage plates. On the other hand, there is evidence of calcifications of some of the ligaments that are part of the clinoid system of the sphenoid sella turcica. The objective of the present study is to assess if there is an association between thyroid calcification and sella turcica bridging.

Methods: X-rays from 40 patients, 11 men and 29 women, aged between 40 and 62 years with a mean age of 48.6 years, were analyzed. The sample inclusion criteria of this study were age in the fourth decade, no craniofacial deformities, no history of craniofacial surgical intervention, good-quality lateral cephalometric radiographs, and good visualization of the sella turcica.

Results: A total of 40 registered patients were included in the assessment of calcification of the thyroid cartilage. Of these, 75% presented with thyroid calcifications, and 25% did not. Data on sex was available for all 40 registered patients. a total of 72.5% were female, and 27.5% were male. While in a comparison between calcification of the thyroid and calcification of the sella turcica, no statistical relationship was observed between the two variables.

Concluding remarks: Thyroid cartilage calcification could be considered a normal part of the ageing process, while sella turcica could appear on lateral radiographs due to superimposition of the anatomical structures. In this study, we found no relationship between thyroid cartilage calcification and sella turcica, and large patient sample is required for evaluating calcification of the thyroid and sella turcica.

DEDICATORIA

A mis padres y a Santi.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Teresa Cobo Díaz y al Dr. José Antonio Vega, mis directores de tesis, por su ayuda, su tiempo, dedicación y cariño.

Al Dr. Juan Manuel Cobo Plana, por sus sabios consejos y su calidad humana. Gracias por estar siempre dispuesto a ayudarme.

A Teresa, que además de directora de tesis es un ejemplo para mí y la persona a la que le debo casi todo lo que soy hoy profesionalmente. Gracias por creer siempre en mí y ser mi familia en Oviedo.

A mis padres, por su amor incondicional. Gracias por confiar en mí y enseñarme que puedo conseguir todo lo que me proponga.

A Juan, por ser el mejor espejo en el que puedo mirarme y ser el que siempre está.

A Santi, que es mi mayor apoyo y mi mejor compañero de vida.

A mis compañeros de trabajo, por ayudarme directa e indirectamente en la realización de la tesis.

INDICE

1. Introducción,
 2. Estado actual del problema,
 3. Hipótesis y objetivos,
 4. Material y técnicas,
 - 4.1. Material
 - 4.2. Técnicas
 5. Resultados, 57
 6. Discusión,
 7. Conclusiones,
 8. Bibliografía,
- Anexos,
- Anexo 1 – Curriculum vitae,
- Anexo 2 – Difusión de los resultados,
- Anexo 3 – Estudio estadístico completo

1

Introducción

1 Introducción

Los hallazgos fortuitos en pruebas diagnósticas representan, en más de una ocasión, el inicio de un proceso encaminado a determinar el origen y posible significación clínica de los mismos. Este hecho se produce con particular frecuencia en las exploraciones mediante técnicas de imagen de la cabeza con fines odonto-estomatológicos.

Las calcificaciones radiopacas se detectan rutinariamente en el examen radiográfico dental y aproximadamente 4% de las vistas panorámicas pueden contener radiopacidades (White y Pharoah, 2014). Los odonto-estomatólogos y médicos inexpertos o desconocedores de estos hechos, pueden diagnosticar erróneamente estas calcificaciones carentes de importancia clínica e imponer tratamientos innecesarios para los pacientes.

Los criterios más importantes en el enfoque diagnóstico de las calcificaciones de tejidos blandos son la localización anatómica, distribución, número, tamaño y forma de las mismas (Kirsch, 2006). No obstante, aunque como acabamos de comentar, la mayoría de las calcificaciones de tejidos blandos de la región de la cabeza y el cuello no suelen presentar síntomas clínicos, deben ser estudiadas con interés ya que, a veces, la presencia de calcificación distrófica en algunos tejidos puede sugerir la presencia de una afección sistémica. Por lo tanto, parece de interés que, sin alarmismos, los odonto-estomatólogos conozcan los posibles sitios de aparición de calcificaciones ectópicas en las estructuras de la cabeza y el cuello, su prevalencia y la naturaleza las mismas para interpretar correctamente cualquier examen radiográfico dental (Çağlayan et al., 2014).

Las estructuras anatómicas cérvico-cefálicas en las que se han detectado calcificaciones ectópicas son muy variadas, y la detección depende, al menos en parte, de la técnica de imagen con las que se analicen. En el capítulo siguiente se expondrán con detalle estos aspectos. Ahora en la Introducción valgan algunos ejemplos para presentar el tema de nuestro estudio.

Ribeiro et al. (2018), en un estudio retrospectivo diseñado para determinar la frecuencia y el espectro de las calcificaciones de tejidos blandos identificadas en pantomogramas

dentales, observaron 468 calcificaciones en las radiografías de 420 sujetos sobre un total de 2375. Las calcificaciones más comunes fueron las de los ligamentos estilohioideo y estilomandibular, placas de ateroma, xialolitos, tonsilolitos, rinolitos y antrolitos, especialmente en los pacientes mayores de 40 años. Freire et al. (2019), sobre una muestra de 500 ortopantomografías digitales observaron 3 tonsilolitos y 3 placas de arterosclerosis. Por su lado, Moreira-Souza et al. (2019) en un estudio sobre 500 radiografías panorámicas digitales, en las que analizan las posibles calcificaciones de diferentes tejidos blandos (sialolito, tonsilolito, ateroma calcificado, flebolito, rinolito, antrolito del seno maxilar, condromatosis sinovial, calcificación de ganglios linfáticos, ligamento estilohioideo, cartílago tritíceo y/o calcificación del asta superior del cartílago tiroideo) encontraron imágenes de calcificaciones en el 44.2% de los pacientes; pero si se potenciaba las imágenes eran el porcentaje ascendía hasta el 70.8%. Además, muchas calcificaciones se detectaron solo en imágenes potenciadas, principalmente de ateroma calcificado y ligamento estilohioideo calcificado.

Más recientemente, Yeşilova et al. (2021) estudiaron sobre imágenes de 252 pacientes las calcificaciones de tejidos blandos en el área maxilofacial y compararon los hallazgos obtenidos mediante cone beam computed tomography (CBCT) y radiografías panorámicas. Estos investigadores encontraron que las tonsilolitis palatinas eran las calcificaciones más frecuentes, sobre todo en mayores de 60 años; un detalle que indican es las calcificaciones eran más extensas en las mujeres que en los hombres, sin diferencias entre los dos medios de visualización de las calcificaciones utilizados.

Si el estudio se focaliza en sujetos mayores de 60 años, y no en la población general, la situación cambia. Maia et al. (2021), analizaron 1176 radiografías panorámicas buscando calcificaciones de la arteria carótida (CAC), cartílago tiroides, cartílago tritíceo, xialolitos, tonsilolitos y calcificaciones de ganglios linfáticos. Estos autores encontraron al menos un tipo de calcificación de tejidos blandos en el 43% de la muestra. El análisis bivariado mostró una asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y la presencia de calcificaciones tiroideas y de cartílago tritíceo y entre el sexo masculino y la presencia de tonsilolitos.

De esta breve muestra de estudios se desprenden varios hechos: que es relativamente frecuente observar calcificaciones ectópicas de los tejidos blandos de la cabeza y cuello, que las detecciones guardan relación con la técnica de estudio utilizada, y que aparentemente el número guarda relación con la edad y el género. Sin embargo, hasta donde nosotros conocemos, no se han realizado análisis detallados sobre las relaciones de calcificaciones de diferentes formaciones cefálicas.

La radiografía cefalométrica lateral, introducida por Broadbent en 1931, ha desempeñado un papel esencial en la evaluación de la ortodoncia y la planificación del tratamiento de las patologías dentales (Durão et al., 2015). Los objetivos principales de este tipo de prueba son proporcionar imágenes detalladas de la morfología esquelética, dental y tejidos blandos del paciente, así como evaluar la maduración esquelética y la respuesta progresiva del paciente al tratamiento. En este contexto, la silla turca (ST; *sella turcica*) es una referencia esencial en el análisis cefalométrico (Sathyanarayana et al., 2013). La ST es una estructura ósea en forma de silla de montar ubicada anatómicamente en la superficie intracraneal del cuerpo del esfenoides (Kaya et al., 2021). Radiográficamente, el tamaño de la ST se puede evaluar a través de métodos de medición lineales o de áreas y volúmenes. Por lo general, varía de 4 a 12 mm en las dimensiones verticales y de 15 a 16 mm en las dimensiones anteroposteriores (Sathyanarayana et al., 2013). La hipófisis se encuentra dentro de este espacio anatómico.

Cualquier cambio en el tamaño de la ST se asocia frecuentemente con patología; por ello se ha investigado en algunos estudios previos, utilizando radiografía lateral, la relación entre las variaciones dimensionales y morfológicas en la ST y diversos síndromes y trastornos metabólicos, patrones esqueléticos y anomalías dentales (Alkofide, 2007; Meyer-Marcotty et al., 2010). Axelsson et al. (2004) y Acevedo et al (2021) distinguieron cinco variaciones morfológicas de ST: normal, contorno de doble piso, pared anterior oblicua, forma piramidal del dorso sellae e irregularidad en la pared posterior. Estas estructuras pueden fusionarse y formar puentes óseos debido al desarrollo anómalo de las paredes anterior y posterior de los procesos clinoides (*processus clinoides*; Leonardi et al., 2011; Scribante et al., 2017).

En las radiografías laterales del cráneo, también se pueden observar muchas estructuras anatómicas cruciales, como los cartílagos laríngeos, especialmente el cartílago tiroideo, en el que se han investigado ampliamente desde 1882 tanto la osificación como la calcificación (ver para referencias Aramaki et al., 2017). Efectivamente, el cartílago tiroideo es visible en las radiografías cefalométricas laterales y laterales del cuello cuando existe osificación de la lámina o los cuernos, (Mupparapu y Vuppalapati, 2005). El cartílago tiroideo está formado por cartílago hialino, que se calcifican y osifican como parte del proceso de envejecimiento (Aramaki et al., 2017). Estos cambios comienzan en la segunda década de la vida por alguno de los cuernos y se extienden a lo largo de la vida a otras partes del cartílago, principalmente las placas (Garvin et al., 2008; Aramaki et al., 2017; Tabatabaee et al., 2020).

El presente estudio de tesis doctoral se diseñó para analizar la relación entre las calcificaciones de los cartílagos de la laringe, sobre todo el cartílago tiroideo, y las estructuras protoclinoides relacionadas con la silla turca del esfenoides. La base del estudio es que la presencia de puentes óseos entre las apófisis clinoides de la silla turca se asocia a malformaciones esqueléticas, dentales y síndromes craneofaciales (Leonardi et al 2006; Meyer-Marcotty et al 2010).

2

Estado actual del problema

2 Estado actual del problema

2.1. La silla turca (*sella turcica*)

2.1.1. Anatomía

La silla turca se describe clásicamente como una estructura anatómica con forma de silla de montar, situada en la fosa craneal media en la superficie intracraneal del cuerpo del hueso esfenoides. Su morfología es variable con dimensiones normales que van desde 5 a 16 mm de diámetro anteroposterior y entre 4 a 12 mm de profundidad (Silverman, 1957; Chilton et al., 1983; Choi et al., 2001; Axelsson et al., 2004; Jones et al., 2005). Presenta seis procesos o apófisis clinoides (anteriores, medios y posteriores) de los que en radiografía se pueden observar mejor los anteriores y los posteriores con el fin de delimitar la morfología anteroposterior de la silla turca.

El espacio interior cóncavo de la silla turca se denomina fosa hipofisaria, ya que protege a la glándula hipófisis, cubierta por una diferenciación de la duramadre craneal denominada diafragma de la silla turca. Diafragma que no se debe confundir con la calcificación o puente de la silla turca, que consiste en una fusión de los procesos clinoides anterior y posterior. Este puente óseo es una patología y no una variante anatómica, ya que se asocia en muchos casos a malformaciones esqueléticas, dentales y síndromes craneofaciales (Leonardi et al., 2006; Meyer-Marcotty et al., 2010).

La silla turca es uno de los puntos cefalométricos más importantes en el diagnóstico odontológico (Alkofide, 2007). En particular, en ortodoncia, sirve como punto de referencia de la posición relativa del maxilar superior y de la mandíbula con respecto al cráneo (Alkofide, 2007). En las imágenes de telerradiografías su patrón óseo nos desvela el crecimiento por superposición longitudinal.

Su morfología, sin embargo, se extiende más allá del interés del campo de la odontología, ya que su patrón de crecimiento puede servir para el diagnóstico de patologías, incluso antes de que muestren signos clínicos (Friedland et al., 1996; Feldkamp et al., 1999; Alkofide, 2007). Es imprescindible recordar que la silla turca tiene la función de proteger a la glándula hipófisis, glándula que presenta tres lóbulos, el lóbulo anterior

(adenohipófisis), el lóbulo intermedio y el lóbulo posterior (neurohipófisis) (Pisaneschi y Kapoor, 2005).

La abertura ósea lateral de la silla turca se relaciona con el seno cavernoso, la arteria carótida interna, fibras simpáticas y los nervios motor ocular común, patético, motor ocular externo y el nervio trigémino (divisiones oftálmica y maxilar de este nervio) (Wang et al., 2014).

La morfología de la silla turca ha sido clasificada de formas diferentes. Algunos autores determinaron seis tipos de silla turca en función de su apariencia en telerradiografías determinando como forma normal, la calcificación de los ligamentos petroclinoideos y estableciendo la silla turca con pared anterior oblicua la forma más frecuente de sus variantes anatómicas (Axelsson et al., 2004; **Figura 2.1**).

Otra clasificación propuesta, divide la morfología de la silla turca en once tipos, en los que las variantes anatómicas más frecuentes son la hipertrofia de las apófisis clinoides posteriores y la silla turca con las apófisis clinoides posteriores con forma de pirámide (Kucia et al., 2014) (**Figura 2.2**).

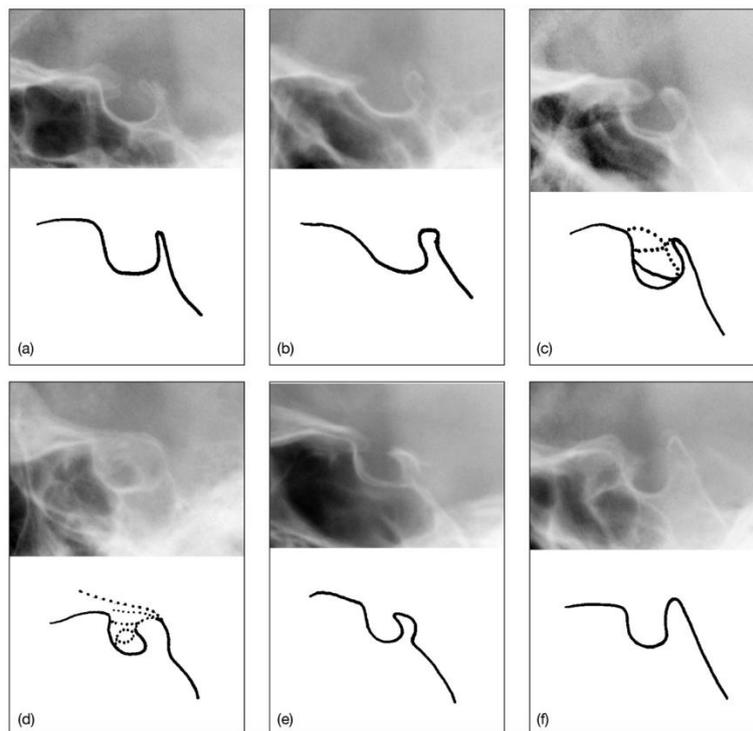


Figura 2.1.- Clasificación de la silla turca según Axelsson et al. (2004). A) Silla turca normal; B) Silla turca con pared anterior oblicua; C) Silla turca con doble contorno del suelo; D) Puente de la silla turca; E) Surco en la parte posterior de la silla; F) Dorso de la silla con forma piramidal.

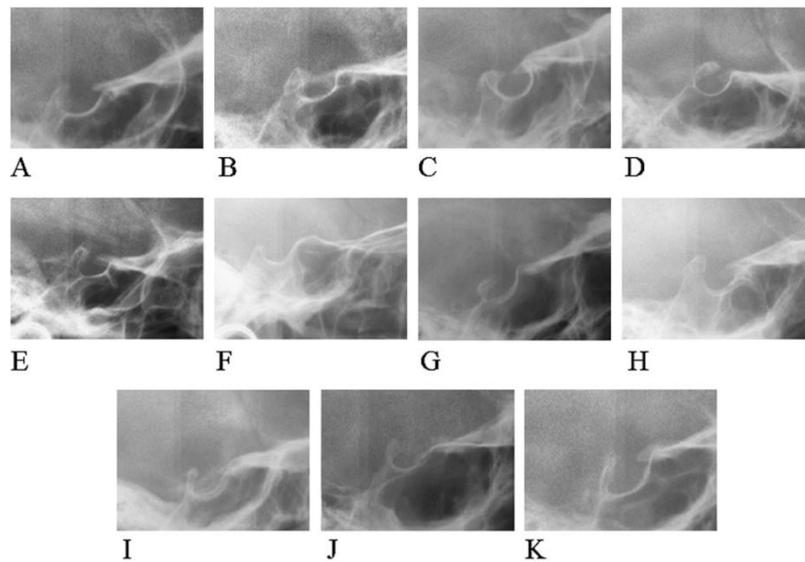


Figura 2.2.- Clasificación de la silla turca según Kucia et al. (2014). A) Silla turca normal; B) Puente en forma de cinta; C) Extensión de los procesos clinoides; D) Puente incompleto de la silla turca; E) Extensión de las apófisis clinoides posteriores; F) Atrofia de los procesos clinoides posteriores; G) Surco en las apófisis clinoides posteriores; H) Dorso de la silla con forma de pirámide; I) Doble contorno del suelo de la silla turca; J) Pared anterior oblicua de la silla turca; K) Suelo oblicuo de la silla turca .

2.1.2. Desarrollo

Los huesos de la base del cráneo, como casi todo el tejido conjuntivo de la cabeza, se origina de las células de la cresta neural, es decir presenta un origen neurógeno. La cresta neural, en la región de la cabeza, no solo forma el tejido nervioso y ganglios, sino que además formará tejido mesenquimatoso para originar células del tejido conjuntivo como osteoblastos, condroblastos u odontoblastos. Por este motivo, en la región de la cabeza, el tejido derivado de la cresta neural recibe el nombre de mesectodermo o ectomesénquima.

En el ser humano, la postura erecta y su cabeza esferoidal facilitan que el encéfalo pueda crecer en el interior del cráneo en formación y obtener el máximo volumen con un radio de percepción amplio para sus órganos de los sentidos. Esta disposición, diferente a la disposición tubular de otros mamíferos, hace que la base del cráneo se encuentre angulada unos 145º, y así, la cara ósea se sitúa por debajo de la calota. El vértice de ese ángulo corresponde a la silla turca o fosa hipofisaria.

Desde el punto de vista embriológico la cabeza se divide en tres segmentos denominados desmocráneo, viscerocráneo y esqueleto branquial (Rohen et al 2008). El desmocráneo y el viscerocráneo están conectados por la base del cráneo, un esbozo primario cartilaginoso al que pertenece la silla turca y que forma parte del condrocráneo. La silla turca pertenece al cartílago que formará el cuerpo del esfenoides, que junto con el del occipital y el del etmoides, serán los primeros cartílagos en formarse (Moore et al., 2016). A las seis semanas de desarrollo embriológico, se forman el cartílago hipofisario alrededor de la hipófisis en desarrollo, para formar el cuerpo del esfenoides.

La silla turca y la glándula hipófisis contenida en ella, separan tejidos que presenta diferente origen embriológico y diferente forma de crecimiento. Desde la cresta neural, y aunque derivan del ectodermo, la peculiar migración de células es considerada como un cuarto tipo de derivado embriológico junto con el ectodermo, mesodermo y endodermo. Durante el proceso de migración de estas células de la cresta neural, la silla turca es un punto clave en esa migración hacia los campos de futuro desarrollo frontonasal y maxilar (Kjær et al., 1999).

Curiosamente, la importancia clínica de la silla turca en el campo de la odontología coincide con un hecho embriológico característico, ya que los dientes, la silla turca y la parte anterior de la glándula hipófisis que contiene, tienen en común, la interacción secuencial y recíproca con el mesénquima que deriva de la cresta neural (Silverman, 1957; Miletich et al., 2004; Morotomi et al., 2005;). En cambio, el desarrollo embriológico de la parte posterior de la silla turca deriva del mesodermo paraaxial que está estrechamente relacionado con la inducción notocordal (Muller et al., 1980; Kjaer et al., 1995).

2.1.3. Calcificación anómala del ligamento interclinoideo

Actualmente la osificación del ligamento interclinoideo se conoce también como puente de la silla turca y consiste en una lámina ósea que atraviesa la porción superior de la ventana ósea lateral de la silla turca (Leonardi et al., 2006; Tang et al., 2012). Es una anomalía anatómica que afecta al 26,54% de la población (Sobuti et al., 2018). Esta osificación es más frecuente en la población europea especialmente en mujeres sin otras

comorbilidades, sin embargo, es más frecuente, aunque no significativo, en varones cuando se estudian poblaciones con otras patologías asociadas (Cuschieri et al., 2022). La calcificación petroclinoidea parcial es más frecuente que la formación de un puente calcificado completo y en ambos casos, es más frecuente asociados a comorbilidades. Sin embargo, en los pacientes con calcificación petroclinoidea que no presentan comorbilidades, lo más frecuente es que el ligamento petroclinoideo se presente calcificado de forma (Cuschieri et al., 2022).

La primera descripción de la osificación anómala del ligamento interclinoideo se realizó en 1923 y recientemente se ha podido observar cómo, ese puente de osificación puede dividir el seno cavernoso en dos triángulos, uno denominado triángulo carotídeo situado en la parte anteromedial del seno y uno posterior denominado triángulo oculomotor. Esta división topográfica demuestra la importancia clínica de esta calcificación clinoidea, ya que puede modificar la anatomía del seno cavernoso, de la ventana lateral de la silla turca y de la región paraselar (Tassoker et al., 2017). Esto es de vital importancia en las intervenciones quirúrgicas de la zona en patologías como compresiones de los nervios oculomotores (Agarwal y Kumar, 2015; Tassoker et al., 2017), aneurismas de la carótida interna, lesiones tumorales de la silla turca (Tang et al., 2012; Tassoker et al., 2017), fístulas carótido-cavernosas, lesiones de la arteria oftálmica, y otras lesiones tumorales (Kim et al., 2000).

La osificación excesiva de la duramadre o un desarrollo anormal de la silla turca pueden originar los puentes óseos interclinoideos. El cartílago de crecimiento, que se deposita en la zona de la cara endocraneal de la base del cráneo a nivel del cuerpo del esfenoides, puede osificarse excesivamente en una fase posterior del desarrollo, incluso durante los primeros años de vida (Becktor et al., 2000; Leonardi et al., 2006).

La osificación del ligamento interclinoideo posiblemente se produce en etapas embriológicas, ya que numerosos autores han demostrado que no aumenta con la edad (Alkofde et al., 2008; Buyuk et al., 2019; Gupta y Rauniyar, 2020). La osificación interclinoidea solo es posible en etapas del desarrollo temprano y no es posible en etapas posteriores, lo que explicaría la asociación tan débil con la edad (Buyuk et al., 2019). La formación de la silla turca en la etapa embriológica interviene en la migración de las células de la cresta neural hacia las zonas de desarrollo frontonasal, maxilar y palatino

(Hasan et al., 2016). Las paredes laterales de la silla turca y las células progenitoras del epitelio dental provienen de las células de la cresta neural, por lo tanto, las mutaciones en los genes homeobox y sonic hedgehog pueden afectar negativamente el desarrollo de partes de la silla turca, los dientes y la parte media de la cara, lo que puede provocar calcificaciones de la silla turca (Duverger y Morasso, 2008). Una prueba de esta evidencia es que los puentes interclinoideos son más frecuentes en personas con comorbilidades dentales y craneofaciales (Cuschieri et al., 2022). De ahí su importancia en la detección rutinaria en técnicas de imagen, aplicadas a la clínica odontológica (**Figura 2.3**).

La calcificación de los ligamentos petroclinoideos se puede clasificar radiológicamente en tres tipos, no calcificados, calcificación parcial o calcificación completa.

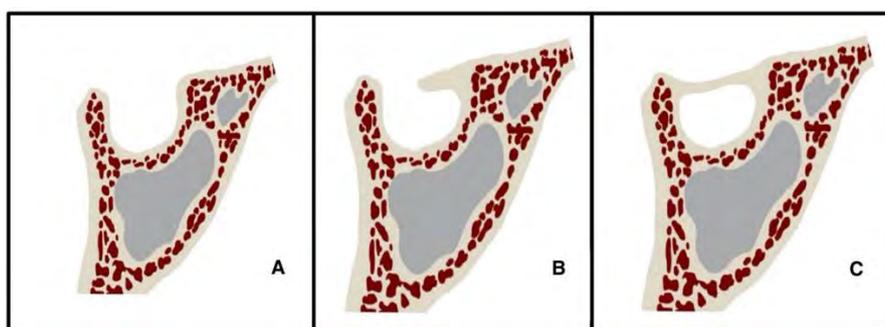


Figura 2.3.- Calcificación de la silla turca según Cuschieri et al (2022). A) no calcificada; B) calcificación parcial; C) calcificación completa.

2.2. Los cartílagos de la laringe. El cartílago tiroides

2.2.1. Anatomía

El cartílago tiroides se sitúa en la parte anterior de la laringe y es el más grande de los que componen el esqueleto de este órgano respiratorio y fonador (Suárez et al., 2020). La importancia clínica de la morfología de este cartílago es evidente, tanto en procedimientos diagnósticos, cirugías y manejo de la vía aérea en situaciones de urgencia (Eckel et al., 1994; De Vincentiis et al., 1998; Abraham et al., 2001; Jamal et al., 2014). Por ejemplo, en la cricotiroidotomía de urgencia, tradicionalmente se ha confiado en la palpación como método para identificar la membrana cricotiroidea, sin embargo, las diferencias entre varones y mujeres pueden alterar la relación superficial de los cartílagos tiroides y cricoides (Aslani et al., 2012; Campbell et al., 2014).

El cartílago tiroides está formado por dos láminas laterales unidas por su borde anterior y separadas por atrás, formando entre ellas un ángulo abierto posteriormente. Este ángulo se denomina interlaminar y presenta una angulación entre 90° en varones y 120° en mujeres (Sagiv et al., 2016). Al ser mayor el ángulo en la mujer; el borde anterior sobresale más en el hombre y constituye la prominencia laríngea, nuez o bocado de Adán, que, aunque está presente tanto en hombres como en mujeres, es más llamativa en los hombres. En el ángulo entrante del tiroides se insertan ligamentos y músculos fundamentales para la función laríngea.

A medida que la laringe madura, crece en tamaño, desciende y adopta una forma más cilíndrica (Wysocki et al., 2008). Estos cambios morfológicos y funcionales están mediados por la influencia hormonal (Abitbol et al., 1999).

2.2.2. Desarrollo

El cartílago tiroides, como los demás cartílagos de la laringe, tiene un origen ectodérmico. En la cuarta y quinta semana del desarrollo embriológico aparecen los arcos faríngeos o branquiales. Estos arcos forman unas barras de tejido mesenquimatoso separadas por profundos surcos denominados hendiduras faríngeas o branquiales. Cada arco faríngeo está compuesto por un núcleo central de tejido mesenquimatoso. Su superficie externa está revestida de ectodermo superficial, mientras que su interior está revestido de epitelio de origen endodérmico. La parte central de cada arco recibe aporte de células de la cresta neural que emigran hasta ahí, para formar las estructuras entre las que se encuentra el cartílago tiroides.

Al mismo tiempo que se forman los arcos y las hendiduras, aparecen varias evaginaciones que forman las bolsas faríngeas en las paredes laterales del intestino faríngeo (porción más craneal del intestino anterior). La diferenciación de estructuras derivadas de los arcos, bolsas y hendiduras faríngeas se produce mediante evaginaciones y establecimiento de patrones. Las interacciones epitelio-mesenquimáticas, necesarias para la formación de los órganos derivados entre los que se encuentra el cartílago tiroides, están mediadas por el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), *sonic hedgehog*

(SHH) y WNT. El factor de crecimiento fibroblástico se encarga de las evaginaciones, mientras que SHH y WNT son las responsables del establecimiento de patrones.

El cartílago tiroides se origina de la fusión del cuarto, quinto y sexto arco faríngeo, que no solo forman este cartílago, sino que originan todo el esqueleto cartilaginoso de la laringe. Cada arco faríngeo lleva asociado células musculares, y la formación de músculos lleva asociados su componente nervioso, que a su vez involucra y forma su propia vascularización (Moore et al., 2016). En esta fusión de estos tres arcos, se forman también, los músculos cricotiroides, periestafilino externo y constrictor de la faringe. A su vez, la inervación se origina a partir de los nervios vagos como rama laríngea superior y rama laríngea recurrente.

Los mecanismos moleculares de la formación del cartílago tiroides comienzan con la segmentación de las células de la cresta neural, en particular con el octavo segmento o rombómero, denominado así porque las células se sitúan a nivel del rombencéfalo. El patrón de los arcos faríngeos que forman el cartílago tiroides está regulado por los genes HOX, llevados por las células de la cresta neural cuando migran. Por otro lado, para controlar la diferenciación de los arcos de los que deriva el cartílago tiroides, se precisa otros genes como el Sonic hedgehog (Sadler, 2004).

2.2.3. Calcificación del cartílago tiroides

La telerradiografía permite valorar, además de los dientes y maxilares, la posición anatómica de las vértebras cervicales, el hueso hioides y los cartílagos laríngeos. Alteraciones de estructuras branquigénicas perimandibulares se pueden observar con esta técnica diagnóstica de imagen. Un ejemplo de estructuras de este tipo, que se pueden confundir con patologías o cuerpos extraños, son apófisis estiloides alargadas, ligamentos estilohioideos calcificados y calcificaciones u osificaciones de los cartílagos tiroideos (Rubin y Krost, 1991).

El cartílago tiroides está formado por cartílago hialino, igual que los cartílagos cricoides y aritenoides. A diferencia de los cartílagos que se forman por tejido cartilaginoso elástico, los que se forman por cartílago hialino se calcifican y osifican con el proceso de envejecimiento (Turkmen et al., 2012).

La osificación del cartílago tiroideos comienza al final de la segunda década de la vida, cuando la mayoría de las placas de crecimiento se han cerrado, y continúa en edades más avanzadas (Yildiz et al., 2018). La mineralización y osificación del cartílago tiroideos comienzan en el borde posterior e inferior y luego se extienden al resto de las láminas tiroideas (Turkmen et al., 2012; Claassen et al., 2014). Se ha podido establecer la relación entre el patrón de la calcificación y la diferencia de angulación entre sexos. El cartílago tiroideos crece de la parte posterior a la anterior y que la parte anterior es la última en crecer y, por lo tanto, la última en calcificarse. Este patrón de crecimiento da como resultado la extensión hacia adelante de la parte anterior del ala de manera convexa, creando el espacio interlaminar estrecho y más proyectado anteriormente en los varones (Glikson et al., 2017). Sin embargo, la matriz inicial de la calcificación, que establece la base para la mineralización y osificación posterior, se inicia en la primera década de la vida (Claassen et al., 2004, 2014).

La calcificación del cartílago tiroideos es similar en ambos sexos, aumenta con el envejecimiento y la localización más frecuente está situada en la parte posterior de los cartílagos (Glikson et al., 2017). Sin embargo, la calcificación en el sexo femenino aparece dos años antes que en los varones ya que se ha establecido la edad de inicio en los 17 años en las mujeres y 19 años en los varones; precisamente esta edad con los cambios hormonales de la pubertad en ambos sexos (Glikson et al., 2017).

La calcificación del cartílago tiroideos se origina por el depósitos densos en tejidos, por lo demás normales, como resultado de hiperfosfatemia con o sin hipercalcemia. La hipercalcemia en ausencia de hiperfosfatemia no parece ser suficiente para estimular esta forma de calcificación (Mupparapu y Vuppalapati, 2002). Como resultado, el calcio corporal total disminuye debido al aumento de los niveles de fosfato sérico. En respuesta, las glándulas paratiroides estimulan la producción de PTH, que a su vez aumenta los niveles séricos de calcio. El metabolismo y la homeostasis del calcio representan, por lo tanto, un proceso complejo que, si se interrumpe, puede provocar un aumento o una disminución de los niveles séricos de calcio. Este equilibrio alterado, también se identifica con frecuencia en pacientes asintomáticos durante exámenes de laboratorio de rutina para otras causas (Mupparapu y Vuppalapati, 2002).

Los ortodoncistas, deben estar atentos a los diversos tipos de signos clínicos y radiográficos indicativos de calcificaciones al realizar análisis de crecimiento y desarrollo esquelético en telerradiografías.

3.1. Calcificación tisular

Antes de exponer los datos relativos a la calcificación del cartílago tiroides en particular, y que es el principal objetivo del presente trabajo en necesario hacer un estudio detallado de los mecanismos por los cuales un tejido blando puede llegar a calcificarse.

3.1.1. Introducción

El cuerpo humano contiene alrededor de 1 a 1,3 kg de Ca^{2+} , la mayor parte del cual, el 99%, se encuentra formando parte del esqueleto en forma de hidroxapatita. El 1% restante se distribuye en partes blandas y en líquido extracelular (Tinawi, 2021). Además de su función estructural como componente de los huesos, el Ca^{2+} interviene de manera clave en numerosos procesos como la proliferación y permeabilidad celular, contracción muscular o coagulación sanguínea. Para una correcta homeostasis, los niveles de Ca^{2+} sérico deben de situarse en una concentración entre 8,8 y 10,4 mg/dL (Peacock, 2010). El mantenimiento de esos niveles se consigue mediante tres mecanismos: absorción intestinal, reabsorción renal y remodelación ósea. La regulación de estos tres procesos se lleva a cabo fundamentalmente mediante calcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$], la hormona paratiroidea PTH y la calcitonina. La alteración de los niveles de Ca^{2+} , bien por exceso o hipercalcemia, o bien por defecto o hipocalcemia, puede provocar importantes alteraciones en la función renal, ocular, ósea, neuronal, así como en la dentición. Por otro lado, el metabolismo del calcio tiene importancia relevante en eventos de mineralización tisular ya sean tanto en procesos fisiológicos (formación de tejidos duros) como en patológicos (calcificación de tejidos blandos).

La neoformación y la remodelación óseas son eventos finamente regulados y coordinados en los que participan distintos componentes biológicos, iones como calcio y fosfato, componentes de la matriz extracelular y distintos tipos celulares. La **osificación heterotópica** o formación de estructuras duras en tejidos blandos aparece en determinadas patologías y, en muchos casos, asociada con el envejecimiento. Así, se

observan alteraciones en el proceso de calcificación con cristales con mayor heterogeneidad (en forma y tamaño) y conllevan la aparición de procesos inflamatorios asociados con ciertas patologías como la osteoartritis o el cáncer.

2.1.2. Calcio intracelular: procesos de señalización

El Ca^{2+} intracelular actúa como mensajero secundario del que dependen muchas funciones celulares. Sin embargo, niveles elevados pueden resultar tóxicos y causar muerte celular (Bagur y Hajnóczky, 2017), por lo que hay una diferencia de unas 10.000 de concentración entre el citoplasma (niveles bajos de Ca^{2+}) y el líquido extracelular (niveles altos de Ca^{2+}). El control de los niveles de Ca^{2+} citosólico se realiza por distintos mecanismos que implican la utilización de canales tanto dependientes como independientes de voltaje. Así, el Ca^{2+} puede internalizarse en la célula a través de un canal tipo TRPC (por *Transient Receptor Potential Canonical Channel*). Pero la célula también puede acumular Ca^{2+} en el retículo endoplasmático que puede ser liberado a citosol en un mecanismo mediado fosfolipasa C, una enzima procesadora de lípidos y situado en la membrana citoplasmática (Putney y Tomita, 2012). Ante un estímulo externo, como puede ser la propia entrada de Ca^{2+} o las interacciones de ciertas hormonas con sus receptores, la fosfolipasa C convierte el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP_2) a inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 , tras unirse a un receptor específico, actúa como un activador de la salida del Ca^{2+} desde el interior del retículo endoplasmático al citosol. El Ca^{2+} liberado actúa como segundo mensajero, lo cual es clave para distintas funciones. Por ejemplo, en la célula muscular interviene en el proceso de contracción-relajación, o en la liberación de glucosa que fue acumulada en forma de glucógeno. Los niveles adecuados de Ca^{2+} en el citosol, en torno a 1 mM, se regulan gracias a la acción de bombas de Ca^{2+} , o de los llamados canales operados por depósitos, CRAC (*Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channels*). Asociada a la membrana del retículo endoplasmático, la proteína STIM1 (*stromal interaction molecule 1*), actúa a modo de sensor de calcio. Al bajar los niveles STIM provoca una translocación de los canales tipo CRAC, los cuales son responsables de reponer los niveles de Ca^{2+} en el retículo endoplasmático (Shim et al., 2015) (**Figura 2.4**). Estos sutiles y muy controlados mecanismos para mantener los niveles intracelulares de Ca^{2+} son indicativos de la importancia de este catión en la fisiología celular.

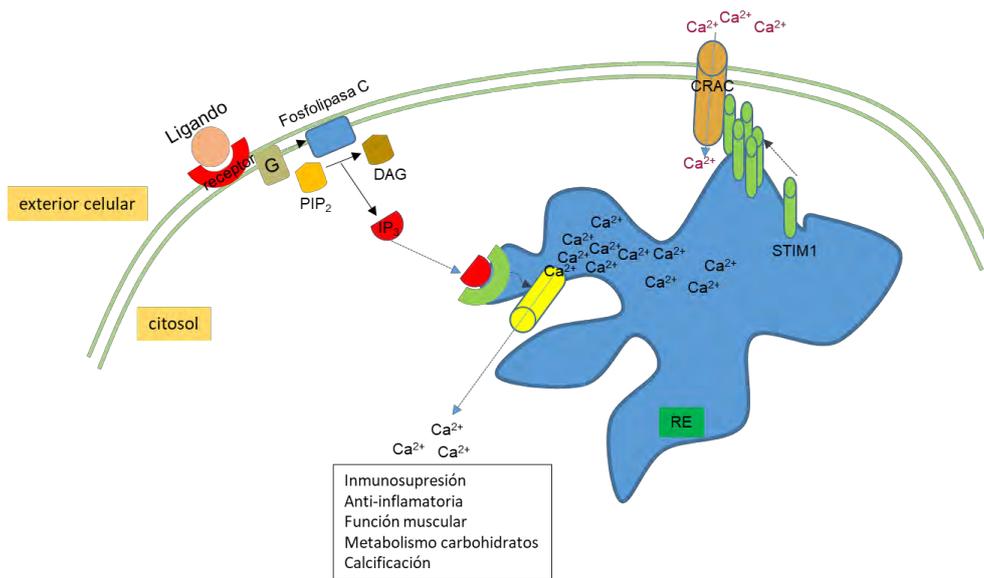


Figura 2.4.- El calcio intracelular: ante estímulos externos, como la interacción de un ligando –hormona- con su receptor se produce la activación de fosfolipasa C mediada por proteínas que unen GTP (G). La fosfolipasa C cataliza la conversión de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP₂) en diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃). El IP₃ se une a un receptor específico situado en la membrana del retículo endoplásmico (RE) provocando la salida de Ca²⁺ al citosol. Dependiendo de la especialización celular, el Ca²⁺ participa en numerosas funciones, incluyendo procesos de calcificación. Los niveles de Ca²⁺ son reestablecidos mediante la proteína STIM1 que actúa como un sensor de Ca²⁺. Ante la bajada de los niveles, STIM1 induce la asociación y activación con la membrana citoplásmica de canales tipo CRAC por los que se internaliza el Ca²⁺ extracelular.

2.1.3. Calcio extracelular: remodelación ósea

Tanto el calcio como el fosfato son claves para una correcta biomineralización de huesos y dientes (Kawasaki et al., 2009; Bhadada y Rao, 2021). Los componentes principales de la matriz extracelular del hueso son el colágeno tipo I, el cual constituye el 90% de las proteínas óseas, y la hidroxiapatita (Ca₁₀[PO₄]₆[OH]₂), formada por cristales de fosfato cálcico. Estos cristales se sitúan entre las fibras de colágeno o en su interior contribuyendo así los huesos tengan la máxima densidad por volumen. Todo este proceso constituye un evento coordinado con múltiples componentes. Durante la formación del hueso, los osteoblastos, células formadoras de hueso, secretan proteínas que formarán parte de la matriz extracelular donde se asocian con vesículas procedentes de la matriz orgánica no calcificada, el osteoide, que será donde se deposite el fosfato de calcio para cristalizar. El proceso está controlado por un balance entre el pirofosfato, que inhibe el proceso, y la fosfatasa alcalina secretada por los osteoblastos con el fin de hidrolizar el

pirofosfato y así permitir que tenga lugar la mineralización. Por lo tanto, el aporte equilibrado de calcio y fosfato son clave para que tenga lugar la correcta formación del hueso ya que su privación causa un aumento del osteoide no mineralizado. La función del calcio y fosfato en la osificación se ve así mismo reflejada en alteraciones que, a nivel genético, se han detectado en los genes que codifican para las proteínas implicadas en este proceso. Como ejemplo ilustrativo, se ha descrito que un *single nucleotide polymorphism* (SNP) en el exón 7 (p.Y263H) y una mutación (c.-92C>T) en el extremo 5' no codificante (5'-UTR) del gen que codifica para la fosfatasa alcalina causan osteoporosis metafisaria, así como la exfoliación prematura de los dientes primarios debido a la odonto-hipofosfatasa (Wan et al., 2017).

La sobrecarga mecánica es uno de los factores que estimulan la formación de hueso, el cual está sometido a una remodelación constante. Para ello es necesario que se produzca un equilibrio funcional entre las células formadoras de hueso, los osteoblastos, y las que se encargan de la reabsorción, los osteoclastos (**Figura 2.5**). La actividad de los osteoblastos, células derivadas de células madre mesenquimales, está controlada por factores de crecimiento y citoquinas como el *tumor necrosis factor- β* (TGF- β) y las *bone morphogenic proteins* (BMP), el factor estimulante de osteoblastos-1 (OSF-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y los *insuline-like growth factors* 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2). En dentición, la *dentin matrix protein* (DMP1), también ejerce un papel fundamental tanto en la biología de los osteoblastos como en la de los odontoblastos, células pulpares muy diferenciadas especializadas en la formación de dentina (Qin et al., 2007). DMP1 es fundamental en el proceso de mineralización en el diente, lo que queda demostrado mediante la identificación de mutaciones en el gen que la codifica que son causantes de raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo.

Los osteoclastos, células multinucleadas derivadas de macrófagos y monocitos, controlan la reabsorción ósea a través de un lenguaje molecular coordinado con los osteoblastos (Ikeda y Takeshita, 2016). La proteína RANKL (*Receptor Activator for Nuclear Factor $\kappa\beta$ Ligand*), producida por osteoblastos, es la principal reguladora de la función, diferenciación y supervivencia del osteoclasto. RANKL se une a un receptor específico situado en la superficie de los osteoclastos, denominado RANK. La interacción RANKL-RANK activa vías de transducción de señales en la célula mediadas por factores asociados

al receptor de necrosis tumoral, TRAF. Estas vías incluyen a las rutas de señalización mTOR, NF $\kappa\beta$ o JNK-AP1 que finalmente conducen a la activación transcripcional de genes que codifican para proteínas implicadas en reabsorción ósea como fosfatasa, integrina $\alpha 2$ y proteasas como catepsinas y colagenasas, las cuales participan en la degradación de componentes de la matriz extracelular ósea como el referido colágeno tipo I. De hecho, los péptidos PINP y PICP, procedentes de la hidrólisis los extremos amino y carboxilo respectivamente de este colágeno se emplean como marcadores de reabsorción ósea relacionados con la actividad del osteoclasto. Es importante así mismo considerar en la función del osteoclasto en relación con el equilibrio del metabolismo óseo la función de la osteoprotegerina (OPG), una proteína también producida por osteoblastos y que actúa a modo de señuelo para interactuar con RANKL con el fin de bloquear la labor osteo-reabsortiva del osteoclasto. Otros factores que tanto a nivel sistémico como local controlan la actividad de osteoclastos son diversas citoquinas como interleucina-1, TGF- β , interferón- α y hormonas como la calcitonina y la hormona paratiroidea PTH.

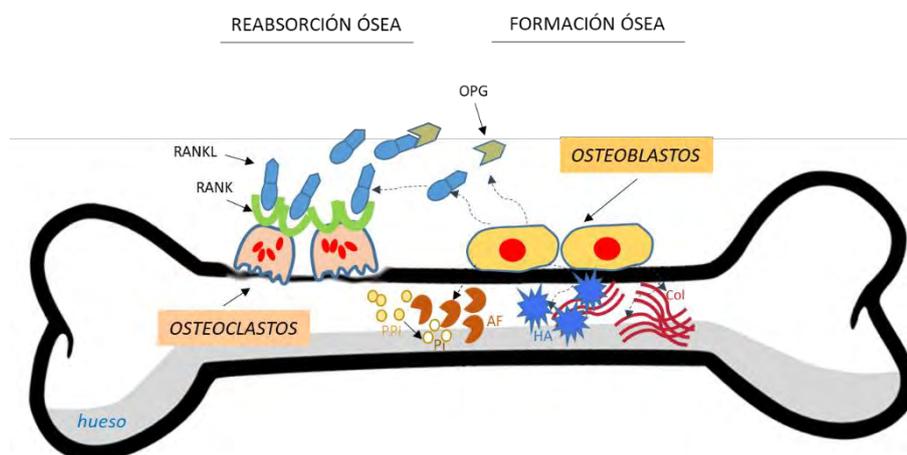


Figura 2.5.- El calcio extracelular: el Ca^{2+} participa en diversas funciones incluyendo la calcificación ósea en la que intervienen osteoclastos, encargados de la reabsorción ósea; y osteoblastos, encargados de la formación ósea. La actividad de ambos tipos de células está coordinada mediante procesos de señalización celular. Los osteoblastos secretan RANKL, factor clave en la diferenciación y activación de los osteoclastos ya que poseen un receptor específico, RANK. La interacción RANKL-RANK provoca que se activen procesos de señalización que conducen a la secreción entre otros de proteasas que degradan componentes de la matriz extracelular. El osteoblasto, para poder remineralizar, es capaz también de provocar un bloqueo de osteoclasto a través de la secreción de OPG, proteína que actúa a modo de señuelo uniéndose a RANKL e impidiendo así que se una a RANK. El osteoblasto también secreta fosfatasa alcalina (AF) con el fin de hidrolizar pirofosfato (PPi), inhibidor de procesos de mineralización, a fosfato (Pi); así como Ca^{2+} que junto al fosfato formará parte de los cristales de hidroxapatita (HA), y colágeno tipo I (Col) para formar la nueva matriz extracelular.

3.1.4. Calcio y vitamina D

El ergosterol y el 7-deshidrocolesterol son esteroides derivados de colesterol (Bikle, 2014). En la piel y por acción de la radiación ultravioleta, el ergosterol es convertido en vitamina D₂, y el 7-deshidrocolesterol en vitamina D₃. La conversión de la vitamina D₂ y D₃ en calcidiol (25-hidroxicolecalciferol) se lleva a cabo en el hígado por acción de la hidroxilasa CYP2R1. Esta forma de vitamina D va en circulación unida a DBP, proteína fijadora de vitamina D. Una vez en los túbulos renales, el calcidiol se vuelve a hidroxilar en posición 1 por acción de la hidroxilasa CYP27B1, para generar el calcitriol [1,25(OH)₂D], la forma más activa de la vitamina D (**Figura 2.6**). El calcitriol también es transportado en plasma unido a DBP. En el epitelio intestinal se une a un receptor citoplasmático lo que provoca una translocación nuclear que aumenta los niveles de expresión de genes que codifican para TRPV6, un canal de calcio intestinal; del transportador de calcio intercelular calbindina D y el de la bomba de calcio PMCA1b.

El calcitriol también interviene, junto a la hormona PTH, en la reabsorción ósea de los osteoclastos, contribuyendo a unas concentraciones fisiológicas tanto de calcio como de fosfato. La deficiencia de calcitriol altera el proceso de mineralización del osteoide de nueva formación por deficiencia en la función osteoblástica.

La vitamina D también es un potente modulador de la función paratiroidea y su deficiencia causa hiperplasia de la glándula e incrementa la síntesis y secreción de hormona PTH. El efecto de esta vitamina en la función paratiroidea se pone de manifiesto cuando se realiza una terapia con calcitriol, la cual ha resultado eficaz para tratar el hiperparatiroidismo secundario asociado a la enfermedad renal crónica, y así mismo previene la disminución de la expresión de propio receptor del calcitriol que acompaña a la progresión de esta patología. El efecto positivo de la vitamina D sobre el hiperparatiroidismo asociado a enfermedad renal crónica también se puso de manifiesto con la administración de inyecciones intrapariroideas con 22-oxacacitriol, un análogo del calcitriol, que redujo la hiperplasia e incluso indujo procesos de apoptosis. El papel crítico del calcitriol en el control del crecimiento de las células paratiroides también se comprobó en ratones deficientes en una de las hidroxilasas, la CYP27B1, por lo que no podría añadir el OH en posición 1 y no se genera una forma activa de la vitamina D. En

estos ratones, aunque no pudo suprimirse la hiperplasia paratiroidea, sí se pudo normalizar los niveles de Ca^{2+} sérico.

El control y bloqueo fisiológico de la actividad del calcitriol también se realiza por un proceso de hidroxilación. Cartílago, intestino, placenta y los propios túbulos renales son capaces de hidroxilar al calcitriol en posición 24 por acción de la hidroxilasa CYP24A1, para generar 24,25-dihidroxicolecalciferol, producto metabólicamente inactivo.

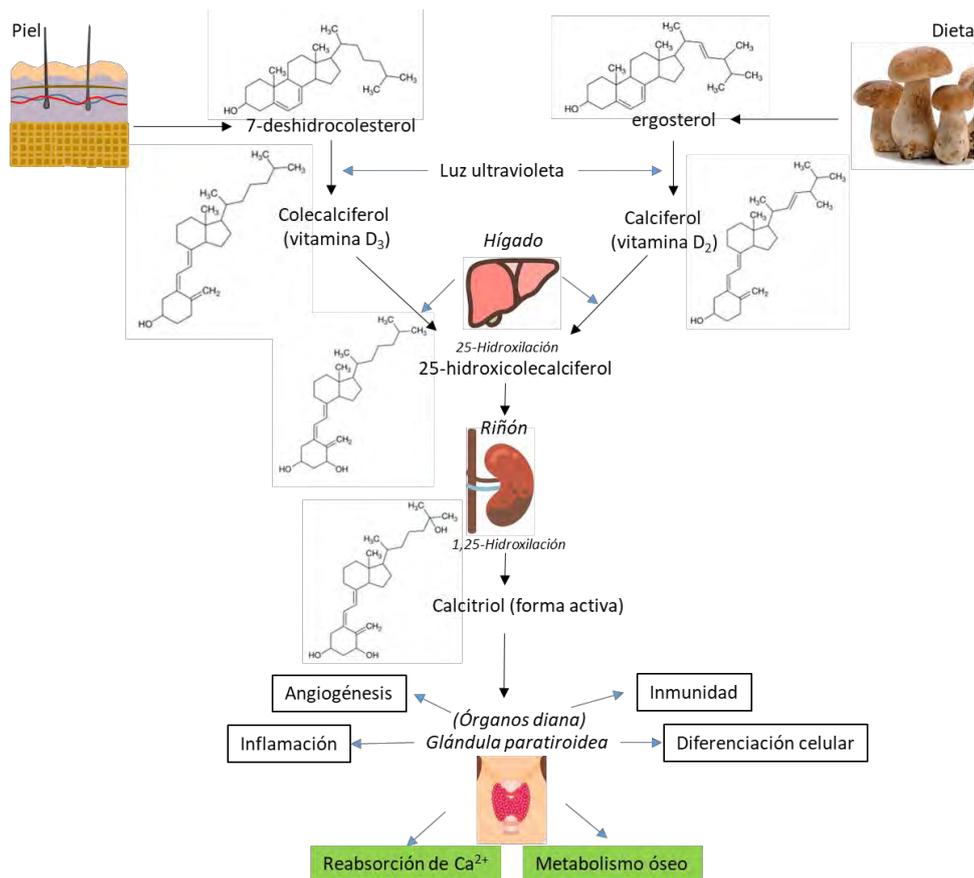


Figura 2.6.- Biosíntesis de vitamina D. El 7-deshidrocolesterol y el ergosterol se convierten en vitamina D₃ y vitamina D₂ respectivamente por acción de la luz ultravioleta. Ambas formas son precursoras de la forma de vitamina D denominada calcitriol 1,25-dihidroxicolecalciferol, que constituye la vitamina D plenamente activa. Para ello son necesarios dos procesos de hidroxilación que ocurren en hígado y riñón. El calcitriol participa en distintas funciones según el órgano diana, entre las cuales se incluye su participación en la reabsorción de Ca^{2+} y fósforo asociado al metabolismo óseo mediado por la función de las glándulas paratiroideas.

3.1.5. Mineralización tisular fisiológica

El metabolismo del calcio y del fosfato tienen pues una importante relevancia en la mineralización tisular ya sea fisiológica o patológica, pudiendo ser esta última el resultado de algún tipo de enfermedad o alteración metabólica. Otros procesos no patológicos como pueden ser la inflamación o el envejecimiento pueden, a su vez, derivar en la mineralización de tejidos no deseados. En general, cualquier proceso mineralizador implica el correcto balance de los siguientes procesos: estado de sobresaturación de los iones implicados en la formación del tejido duro, descenso de actividad de inhibidores de la mineralización y presencia y aumento de sustancias promotoras de la mineralización. Además, también es importante tener en cuenta los distintos componentes biológicos implicados: el origen de los distintos iones que pasarán a formar parte del tejido duro, las células implicadas en la formación o remodelado de dicho tejido, la composición estructural de la matriz extracelular, las moléculas implicadas en la mineralización e incluso sustancias que pueden actuar como precursores en las fases iniciales de la mineralización.

El calcio y el fosfato provienen principalmente del suero sanguíneo. Si bien el suero está sobresaturado de ambos iones con respecto a los cristales de hidroxipatita, en condiciones normales procesos mineralizadores en sangre no ocurren debido a la presencia de inhibidores como es la fetuina-A (Jahnen-Dechent et al., 2011). La fetuina-A es producida en el hígado y se sabe que se une a nanopartículas de fosfato cálcico en sangre estabilizando su situación y bloqueando su crecimiento.

La función de osteoclastos y osteoblastos y su balanceada coordinación es de vital importancia en los procesos mineralizadores tal y como se ha descrito anteriormente, estando su función íntimamente ligada a la homeostasis de calcio y fosfato. Otro tipo celular que no se ha mencionado, son los osteocitos, células que derivan de los osteoblastos, al quedar estos aislados dentro del tejido mineral recién formado. Extienden prolongaciones citosólicas que interaccionan con otros osteoblastos y osteocitos formando una red de comunicación dentro de la estructura ósea con gran importancia para el mantenimiento de este. Son los osteocitos las células encargadas de detectar las fuerzas mecánicas a las que pueda estar sujeto el tejido óseo y, por lo tanto,

son células de especial relevancia en el remodelado óseo, tanto en respuesta a estímulos mecánicos como a distintas señales metabólicas. Así, por ejemplo, los osteocitos desaparecen en respuesta al descenso de estrógenos durante el envejecimiento con la subsecuente pérdida de capacidad reparativa del tejido óseo y la correspondiente pérdida de masa ósea asociada a los procesos de osteoporosis (Roschger et al., 2019).

Los componentes de la matriz extracelular también juegan un papel crucial en la correcta formación del proceso mineralizador. El colágeno tipo 1, secretado por osteoblastos, es uno de los principales componentes en la matriz extracelular ósea. Sin embargo, otras proteínas son secretadas de una forma coordinada para la correcta formación del hueso. Proteínas como la fosfatasa alcalina (ALP), osteonectina, fetuina-A, osteopontina (OPN) o la sialoproteína ósea (BSP), todas ellas englobadas en las denominadas proteínas no colagenosas (NCPs), participan en la correcta formación del hueso. Llevan a cabo distintas funciones, pero, además, aportan cargas negativas o acidifican localmente el medio en base a su secuencia aminoacídica o a las modificaciones postraslacionales a las que pueden estar sujetas (fosforilación). Estas características fisicoquímicas les facilitan la unión del calcio mientras que otros dominios de las NCPs interactúan a su vez con el colágeno de la matriz extracelular o con proteínas de la superficie celular. Otras sustancias presentes en la matriz extracelular y con importancia en la formación del hueso son el pirofosfato, inhibidor de su formación y sustrato de la alcalina fosfatasa, o el citrato, que sirve como un potencial estabilizador de los cristales de hidroxapatita (Boskey, 2015).

El proceso de remodelación ósea presenta bastantes similitudes con el desarrollo y formación de hueso a partir de tejido cartilaginoso. Durante el desarrollo fetal y el crecimiento postnatal, los tejidos duros del cuerpo se inician a partir de la formación de un tejido cartilaginoso inicial que posteriormente va siendo reemplazado por el tejido óseo final. En estadios tempranos, agrupaciones de células mesenquimales se asocian y diferencian para formar los condrocitos, células generadoras de cartílago. Una vez formadas las estructuras blandas de cartílago y ya durante el desarrollo postnatal, comienzan a aparecer centros de osificación en la parte medial y en los extremos, muy característicos en huesos largos. Finalmente, todo el tejido cartilaginoso se convierte en óseo a excepción de la superficie de las articulaciones. En cualquier caso, estamos de

nuevo ante un proceso dinámico y regulado que implica distintos componentes. En las zonas de osificación los condrocitos sufren cambios morfológicos que implican gran actividad secretora de matriz extracelular que será además mineralizada con un crecimiento celular importante. Además, estos condrocitos hipertrofiados mueren posteriormente por mecanismos todavía no muy bien conocidos. El espacio que dejan tras de sí es rápidamente ocupado por vasos sanguíneos, osteoclastos, osteoblastos y células de la médula ósea. Así, los osteoclastos reabsorben la matriz extracelular cartilaginosa y los osteoblastos generan nueva matriz, en este caso, característica de tejido óseo (Mackie et al., 2008) (**Figura 2.4**).

Existen múltiples factores que participan en esta diferenciación y posterior reemplazo de los condrocitos, factores sistémicos (regulan el crecimiento del organismo en su conjunto), locales e incluso componentes de la propia matriz extracelular. La hormona del crecimiento (GH) es conocida por ser un importante regulador del crecimiento óseo. Altos niveles de GH derivan en patologías como el gigantismo y bajos niveles en claras deficiencias de crecimiento. El principal mediador de la actividad de GH es IGF-1, producido en el hígado. Otro factor sistémico implicado en el crecimiento y maduración de los huesos es la hormona tiroidea (T3). De nuevo, deficiencias en esta hormona (hipotiroidismo) conlleva un crecimiento longitudinal de los huesos más lento, las placas de crecimiento óseo son más estrechas y la maduración de los condrocitos se halla comprometida. Todas estas funciones requieren la actuación de la hormona tiroidea a través de uno de sus receptores celulares, en concreto del receptor α . Así, mutaciones en el receptor tiroideo α reflejan los fenotipos observados por la deficiencia de la hormona. Sin embargo, mutaciones similares en el receptor tiroideo β no conllevan dichos defectos. Lo que sí parece claro es que hay una sinergia importante entre la hormona del crecimiento GH y la hormona tiroidea ya que la actividad de una depende de niveles correctos de la otra.

IGF-1 no solo actúa como mediador de la hormona del crecimiento, sino que, además, su presencia junto con IGF-2 es necesaria durante la maduración e hipertrofiación de los condrocitos. Aunque parecidos en estructura y similares en función, no parece que haya un solapamiento total entre ambos factores según se ha visto en ratones deficientes en el receptor específico para IGF-1. Otro factor secretado localmente y que participa en la

proliferación de los condrocitos, pero no así de su hipertrofia es el factor *indian hedgehog* (Ihh). La actuación de este factor bloqueando la maduración de condrocitos la lleva a cabo induciendo la expresión de PTHrP (*Parathyroid hormone-related peptide*). Mediante esta inhibición, PTHrP mantiene los condrocitos en un estado proliferativo y, por lo tanto, regula la maduración de condrocitos. BMPs (*bone morphogenic proteins*) son también un grupo de proteínas que participan localmente en la maduración ósea, haciéndolo independientemente de Ihh e IGF-1 aunque interacciones cruzadas entre las distintas rutas de señalización existen. Otros factores que participan en la maduración de los condrocitos y, por tanto, en la formación de tejido óseo son miembros de la familia de proteínas Wnt así como de la familia de FGFs (*fibroblast growth factors*).

El principal componente de la matriz extracelular en tejido cartilaginoso es el colágeno tipo II. La síntesis y deposición de este colágeno desaparece durante el proceso de maduración e hipertrofiación de los condrocitos que llevan al inicio de la mineralización. Asimismo, la presencia de colágeno tipo II es necesaria para la supervivencia de los condrocitos tal y como se ha demostrado en ratones deficientes en *Col2a1*. Colágeno tipo X y proteoglicanos (*chondroitin-sulphated*) como el agregano son también componentes de este tejido y participan a su vez, en el mantenimiento, proliferación y maduración de los condrocitos antes de comenzar el proceso de osificación. Esta matriz extracelular ha de ser eliminada para que se produzca el asentamiento de osteoblastos y, de forma secuencial, el recambio de componentes de la matriz extracelular se produzca con el fin de comenzar la correcta deposición de cristales de hidroxapatita. Es necesaria la presencia de varias proteinasas capaces de degradar estos componentes del tejido cartilaginoso, en particular MMP13, capaz de degradar colágeno tipo II y agregano; y algunos miembros de la familia de las ADAMTSs como son ADAMTS-1, ADAMTS-4 y ADAMTS-5 conocidas por su actividad agreganolítica. En este sentido, se ha observado que el ratón deficiente en MMP-13 presenta una maduración e hipertrofia de los condrocitos normal, sin embargo, la zona de influencia de éstos se expande y el comienzo de la invasión y osificación del área de influencia de los condrocitos se retrasa en el tiempo.

Finalmente, el factor VEGF (*vascular endothelial growth factor*) secretado por condrocitos y cuyos niveles aumentan cuando éstos se hipertrofian facilita la vascularización del tejido

cartilaginosa. Esta vascularización es precedida, a su vez, por la actuación de las proteinasas antes mencionadas que facilitarían la colonización del cartílago por los vasos sanguíneos. No obstante, parece claro que el establecimiento de vasos es previo a la actuación de los osteoclastos (necesarios para el eliminar parte de la matriz cartilaginosa), y del anidamiento del resto de células osteogénicas, así como aquellas que darán lugar a los componentes de la médula ósea (Mackie et al. 2008).

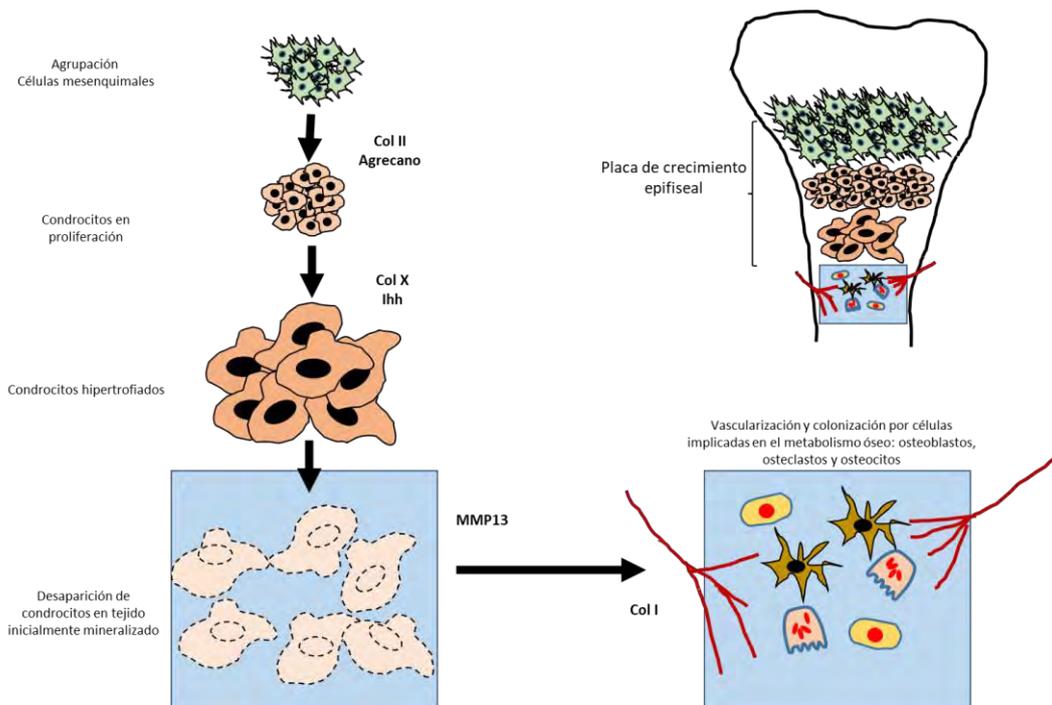


Figura 2.6.- Formación de hueso. Principales pasos en la formación de hueso a partir del tejido cartilaginoso previamente formado. La diferenciación de condrocitos conlleva toda una serie de cambios morfológicos que conducen a su hipertrofiación. Posteriormente se produce la muerte celular (apoptosis) dejando espacios libres en el tejido inicialmente mineralizado. La actividad de MMP13 permite la generación de la porosidad necesaria para la correcta vascularización del tejido. A través de ella anidaran células que se diferenciarán a los distintos tipos celulares del tejido óseo para su correcta formación. Este proceso ocurre en las placas de crecimiento situadas en los extremos de los huesos. En negrita, genes expresados en las fases indicadas. De forma similar se produce la generación de la médula ósea (no representada en el esquema).

2.1.6. Mineralización tisular patológica

En general, se utiliza el término calcificación en procesos de osificación heterotópica, aquella que afecta a tejidos blandos, debido a que ésta implica la aparición de sales cálcicas. La calcificación patológica puede ocurrir en cualquier tejido y lo hace

comúnmente asociada al envejecimiento normal o en varias localizaciones como pueden ser vasos sanguíneos, articulaciones y en distintos tipos de cáncer. Depósitos de sales cálcicas en estos tejidos son utilizadas en ocasiones como marcadores de la evolución de la patología en estudio. Además, su aparición puede provocar daños por simple efecto mecánico sobre estos tejidos que derivan en situaciones de daño celular y en muchas ocasiones en el desarrollo de procesos inflamatorios. En cualquier caso, la mineralización generada en estos tejidos es más desorganizada en su composición, con distintos cristales de sales cálcicas, en cuanto a forma y tamaño, que los observados en los tejidos duros del cuerpo (hueso, dentina, esmalte). Existen múltiples técnicas para el estudio de estos depósitos de mineral que van desde la simple toma de imágenes (a baja o alta resolución) hasta técnicas de análisis estructural y analítico. Técnicas como ecografía, tomografía computerizada (CT), resonancia magnética o mamografías son ampliamente utilizadas en diagnóstico en pruebas de detección y análisis de piedras renales o cánceres de mama y tiroides.

En este punto es importante delimitar las razones por las que se producen estas calcificaciones en lugares en los que no deben de ocurrir. En el anterior apartado ya se han definido los factores potencialmente implicados en la generación de cristales de fosfato cálcico. Estos mismos factores han de ser tenidos en cuenta cuando se analizan los procesos de mineralización patológica. No solo la disponibilidad de sales es un factor importante (estado de saturación) sino que otros factores como cambios locales de pH o la presencia o ausencia de estabilizadores (fetuina-A) pueden provocar la aparición de núcleos de precipitación. Alteraciones en la homeostasis del calcio o del fósforo y, por lo tanto, del balance calcio/fósforo también pueden influir en la aparición de estos núcleos de mineralización.

En cuanto a los tipos celulares implicados en la mineralización patológica es mucho más variado que el descrito para la neoformación o remodelación ósea. En este caso los tipos celulares van a depender del tejido en el cual se produce la misma. Como ejemplo, la calcificación vascular parece que depende en cierta medida de las células musculares vasculares (VSMCs), miofibroblastos y macrófagos o; en cáncer, de la actividad de células estromales, así como de células cancerosas. Muchas de las proteínas implicadas en el proceso mineralizador en tejido óseo están también presentes en multitud de tejidos

llevando a cabo distintas funciones. Así, OPN que participa en la interacción de células, colágeno y calcio en tejido óseo puede ser considerada una proteína multifuncional ya que también se ha descrito su participación adhesión, migración, metástasis y angiogénesis en procesos cancerígenos (Hao et al., 2017).

El problema de este proceso patológico es que se produce de una forma continuada y progresiva de forma que comienza a ser detectado cuando la calcificación (y potencial daño) ya se ha comenzado a producir. Esta característica hace que no sea fácil abordar su estudio de la misma forma que ocurre con los procesos coordinados (por células, sustratos y factores solubles) en la formación de tejidos duros anteriormente descritos. Así, pueden existir múltiples mecanismos que llevan a estos procesos patológicos que pueden englobar diferentes componentes. En realidad, algunos autores indican que el desarrollo de este proceso puede ir desde mecanismos netamente físicos guiados solamente por leyes físicas (*mineralización no regulada*) a mecanismos regulados de forma similar a lo que ocurre en la mineralización fisiológica (*mineralización regulada*), con la excepción de que, en este caso, ocurren en un tejido no deseado (Vidavsky et al., 2021).

3.1.6.1. Calcificación vascular

La calcificación en vasos sanguíneos e incluso en partes del corazón se asocia con un alto riesgo de mortalidad además de fallos cardiovasculares que pueden conllevar la disfunción de otros órganos. La calcificación de vasos sanguíneos ocurre principalmente en dos lugares dependiendo, en cierta medida, de la patología causante. Así, en procesos de aterosclerosis la calcificación se produce en la capa íntima de los vasos mientras que; asociada con la edad, diabetes, o enfermedades renales la calcificación se produce en la capa media. También existen calcificaciones a nivel de las válvulas cardíacas que, a su vez, muestra similitudes importantes en cuanto a su desarrollo con la producida en los vasos sanguíneos. Otra particularidad de esta mineralización es que las placas ateroscleróticas contienen calcificaciones de fosfato cálcico que se combinan con cristales de colesterol. Éstos tienen una relación directa con el metabolismo del colesterol ya que su formación se incrementa con niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportadoras de colesterol. El mayor riesgo de calcificación en vasos está asociado a las arterias

coronarias ya que aumenta notablemente el riesgo de muerte y de incidencia de paros cardiacos (Parhami et al., 2001).

La aparición de estos procesos de calcificación se asocia con la presencia de VSMCs (*vascular smooth muscle cells*) y células inflamatorias, particularmente macrófagos. Las VSMCs están presentes en la capa media de los vasos y de forma natural presentan una naturaleza contráctil. Sin embargo, estas células no tienen un fenotipo completamente diferenciado y, en determinadas condiciones de daño tisular, pueden adquirir un fenotipo de síntesis o de reparación. De hecho, estudios *in vitro* han demostrado que se pueden diferenciar a osteoblastos y a condrocitos. En este sentido, en las placas de aterosclerosis se ha visto que la calcificación ocurre en células similares a osteoblastos y osteocitos que están próximas al material recién depositado y similar a tejido óseo. Así, mediante técnicas de inmunohistoquímica o RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reactions*) se ha podido observar en vasos sanguíneos calcificados, niveles de expresión elevados de proteínas relacionadas con el proceso de mineralización, como el caso de ALP, BSP, osteocalcin y colágeno tipo I. En todos estos procesos parecen estar involucradas las VSMCs que se han diferenciado a un fenotipo secretor en las que se producen secreción de vesículas y expresión de genes implicados en la mineralización. En cualquier caso, si bien existen similitudes con el tejido óseo, la mineralización en vasos sanguíneos presenta diferencias en tanto a su composición y estructura. Así, en vasos aparece grandes cantidades de una proteína de matriz extracelular como es la elastina, y la densidad y estructura del material mineral no es exactamente igual al observado en hueso (**Figura 2.8**).

La apnea obstructiva del sueño (OSA) es una enfermedad común del sueño que implica alteraciones respiratorias, con obstrucciones parciales o totales de las vías aéreas superiores y que conlleva situaciones de hipoxia. Varios estudios han descrito que estas alteraciones pueden estar relacionadas con la aparición de placas de arteriosclerosis, las cuales pueden estar involucradas en las patologías cardiovasculares que generalmente se asocian con pacientes de OSA. De hecho, distintos tipos de estudios utilizando técnicas de metaanálisis en combinación con el análisis de imágenes panorámicas permiten establecer la existencia de una relación entre pacientes de OSA y la presencia de calcificaciones a distintos niveles, como por ejemplo en arterias coronarias y arterias

carótidas (Chang et al., 2019; Mitra et al., 2021). Se sugiere que el mecanismo por el cual pueden estar producidas estas patologías podría derivar de la presencia de factores inducibles durante los episodios de hipoxia. Así, HIF-1 (*hypoxia inducible factor-1*) es un importante mediador de las respuestas celulares en momentos de hipoxia. De hecho, HIF-1 se relaciona con el desarrollo de arteriosclerosis a través de respuestas celulares específicas, en particular mediante su actuación sobre células endoteliales, VSMCs y macrófagos. En todas ellas, dispara rutas de señalización que conllevan cambios fenotípicos que están relacionados con la aparición de procesos arterioscleróticos (Marsch et al., 2013).

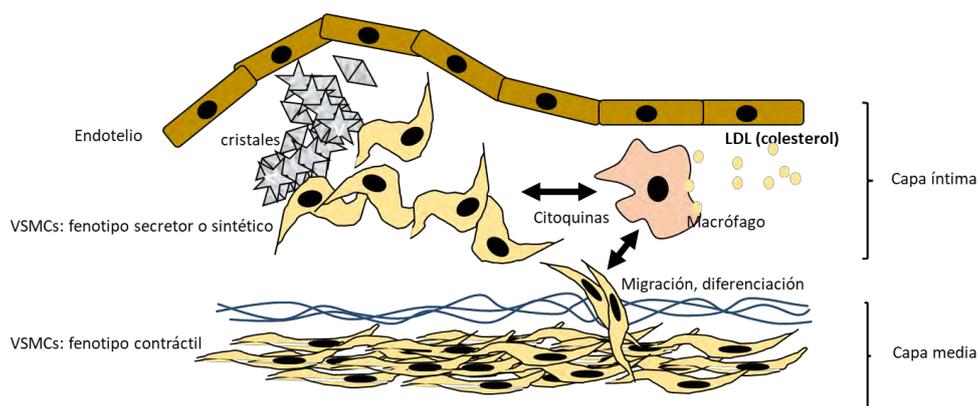


Figura 2.8.- Calcificación en vasos sanguíneos. La activación de los macrófagos por interacción con LDLs (low density lipoproteins) transportadoras de colesterol inicia una serie de eventos mediante señalización celular a través de citoquinas. Estas señales implican la migración, proliferación y diferenciación de las células VSMCs que se encuentran en la capa media. Lo más resaltante de estos cambios es la transformación en un fenotipo secretor o sintético que implica la expresión y liberación de compuestos implicados en la mineralización tisular. Los macrófagos acaban sufriendo procesos necróticos de forma que liberan su contenido en forma de cristales de colesterol los cuales sirven de núcleo para las aportaciones de la VSMCs formándose además cristales de fosfato cálcico (hidroxiapatita). La evolución posterior puede llevar a rotura del endotelio y generación de capas fibrosas más o menos vascularizadas en la capa media.

2.1.6.2. Calcificación en cáncer

La aparición de depósitos de cristales de fosfato cálcico son algo común en procesos tumorales. De hecho, estas calcificaciones están frecuentemente asociadas con el desarrollo de distintos tipos de tumores, tanto benignos como malignos y, a partir de ellas, se han diseñado escalas para clasificar la potencial malignidad del tumor. En relación con el proceso de calcificación se ha descrito en células cancerosas la participación y expresión de varios genes característicos e implicados en la formación de

hueso. La expresión de BMP-2 (*bone morphogenic protein-2*) se ha observado en tumores de mama y ovario en asociación con procesos de microcalcificación. En cáncer de mama, BMP-2 actúa sobre células mesenquimales surgidas tras la EMT (transición epitelio-mesénquima) convirtiéndolas en células con fenotipo osteoblástico. Estas células expresan marcadores típicos de células óseas, como BMPs, osteopontina (OPN) o RANKL y son las responsables de la secreción de núcleos de microcalcificación formados principalmente por hidroxapatita. En este sentido, se ha demostrado que estos depósitos de hidroxapatita pueden directamente potenciar la malignidad de los tumores de mama incrementando la expresión de interleuquinas protumorales como es el caso de IL-8. Estos cristales se forman en el citoplasma de las células tumorales de mama y se liberan en el espacio extracelular para formar núcleos de microcalcificación. En la formación de estos núcleos de calcificación están implicadas la actividad de la fosfatasa alcalina (AF) así como movimientos iónicos a través del canal de calcio TRPM7. De forma análoga, HOXA9 y RUNX2 son dos factores de transcripción cuya expresión se ha visto relacionada con procesos de calcificación en cáncer de mama y tiroides. HOXA9 induce la expresión de RUNX2 y está involucrado en procesos de crecimiento, migración, diferenciación y capacidad invasora de células tumorales. Por su parte, RUNX2 es el principal factor de transcripción asociado con la diferenciación osteogénica. Su expresión está íntimamente ligada con la calcificación en tumores de tiroides, así como con su capacidad invasiva (Bonfiglio et al., 2020).

Los procesos de calcificación en tumores tiroideos son muy frecuentes afectando al 40% de los tumores malignos y al 20% de los benignos. Los nódulos de calcificación en el tiroides son generalmente encontrados y analizados mediante técnicas de ecografía (formación de imágenes a través de ultrasonidos). En tiroides, los depósitos de calcio pueden presentar distintas estructuras de forma que pueden ser núcleos de microcalcificación (menos de 1mm) o de macrocalcificación, por encima de 1mm e incluso formando nódulos completamente calcificados. Atendiendo a sus características y localización se denominan como calcificación estromal, formación ósea o Cuerpos de Psammoma (PBs: *psammoma bodies*) para el caso de los núcleos de microcalcificación; o calcificaciones gruesas o de cáscara de huevo (egg-shell) para las macrocalcificaciones. Estos depósitos pueden aparecer dentro de los folículos tiroideos, alrededor de ellos, en

la zona estromal, en tejido conectivo o en vasos linfáticos, de forma que cada uno de ellos se asocia con un subtipo de cáncer tiroideo (Ferreira et al., 2020).

3.1.6.3. Calcificación en osteoartritis

La osteoartritis y la artritis reumatoide son dos de las enfermedades reumáticas más prevalentes que afectan aproximadamente al 11% de la población mundial. Ambas son consideradas enfermedades debilitantes y degenerativas que se caracterizan por afectar a las articulaciones de nuestro esqueleto. Su etiología se asocia, a su vez, con alteraciones en la homeostasis del tejido óseo en dichas articulaciones y conlleva la degradación del tejido cartilaginoso de dichas zonas ya a la aparición de procesos inflamatorios (Frangos y Maret, 2020). Además, procesos de calcificación del cartílago articular se asocian claramente con procesos osteoartóricos y parece correlacionarse con el grado de degeneración del cartílago en articulaciones como el menisco en la rodilla o en discos intervertebrales. De acuerdo con esta hipótesis, la aparición de cristales de fosfato cálcico en las articulaciones dispara una reacción inflamatoria innata que actúa sobre varios tipos celulares, condrocitos, macrófagos y fibroblastos sinoviales que, a su vez, promueven la degradación del cartílago. La presencia de estos cristales estimula la presencia inductores de procesos inflamatorios como la interleuquina IL-6 y la calgranulina S1008. Ambas incrementan la expresión de proteinasas de la familia de las MMPs que participan directamente en la destrucción del cartílago. Estos cristales cálcicos son producidos por condrocitos de la articulación y su naturaleza, sales de fosfato cálcico o sales de pirofosfato cálcico, dependen en buena medida de la concentración de pirofosfato extracelular (Stack y McCarthy, 2020).

La calcificación heterotópica de articulaciones en osteoartritis también ha sido descrita para el caso de la articulación temporomandibular (ATM). De nuevo, en ATM aparecen cristales de calcio (en combinación con fosfato o con pirofosfato) que estimulan señales inflamatorias, degradación de la matriz extracelular y, por lo tanto, agravan el proceso de degeneración del cartílago articular. El mecanismo por el cual aparecen estos depósitos de calcio en las articulaciones de procesos artríticos no es muy conocido, aunque si parecen tener un papel importante los condrocitos articulares. Estudios recientes parecen indicar que en este proceso pueden jugar un papel importante exosomas

derivados de los propios condrocitos. Los exosomas son pequeñas vesículas generadas por las propias células (condrocitos) y que contienen una gran variedad de sustancias bioactivas como pueden ser proteínas, ARNm y ARNmi, que pueden actuar en multitud de procesos (fisiológicos o patológicos). Así, exosomas derivados de condrocitos del ATM contienen niveles altos de promotores de calcificación y bajos de inhibidores de esta. Todas estas sustancias contribuyen a la calcificación del cartílago que posteriormente se correlaciona con la propia degeneración de la ATM y la causa de dolor y molestia en los pacientes diagnosticados (Liu et al., 2022).

2.1.6.4. Calcificación de cartílagos: lo cartílagos laríngeos

El tejido cartilaginoso de la laringe presenta dos características histológicas diferentes en base a uno de sus componentes, pudiendo ser cartílago elástico o cartílago hialino. Este último tipo, presente en los cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides, se ve sujeto a una osificación gradual como parte del proceso de envejecimiento. Así, mediante el estudio de radiografías se ha podido deducir que la osificación del cartílago hialino de la laringe comienza en el momento en que la mayoría de las placas de crecimiento óseo han finalizado y que coincide, generalmente, cercanos los 20 años en el ser humano. La mineralización comienza en la parte posterior e inferior del cartílago tiroides y se va desplazando progresivamente hacia la parte anterior. Esta osificación continuada puede durar hasta pasados los 70 años. En base a ello no es de extrañar los estudios dirigidos a utilizar el grado de osificación del tiroides como una herramienta para delimitar la edad del individuo en estudios forenses. Pese a todo, es necesario tener en cuenta la gran variabilidad en este proceso ya que, por ejemplo, casos con comienzo en edades anteriores a la adolescencia, o que la mineralización del tiroides puede presentar diferentes velocidades con dependencia de género. Así, una mayor concentración de determinados glicosaminoglicanos (componentes de la matriz extracelular), en particular de los sulfatos de condroitina 4 y 6, en tejido cartilaginoso de mujeres parece estar relacionado con una mineralización más lenta del cartílago tiroides en mujeres (Claassen y Werner, 2004; Dang-Tran et al., 2010). A igual edad adulta, el cartílago tiroides de las mujeres contiene más condrocitos que el de los hombres. La osificación en este tejido parece ocurrir de forma similar a lo que ocurre durante la neoformación ósea, crecimiento y maduración de condrocitos, muerte de estos y asentamiento de células

osteogénicas. Esta muerte se produce en parte por procesos apoptóticos que además se encuentran cercanos a zonas mineralizadas. Estas áreas son las primeras en ser vascularizadas de forma que se facilita su colonización por células precursoras en la formación ósea. Así, se hipotetiza que la formación final del tejido osificado va sufriendo adaptaciones en su composición y estructura dependiendo de estímulos mecánicos provenientes del uso de la voz y, que, como cualquier otro tejido óseo puede responder a otros tipos de estímulos (Claassen et al., 2014).

2.3. Calcificación de los tejidos blandos de la cabeza

En el capítulo de Introducción ya se mencionaron los trabajos de Ribeiro et al. (2018). Moreira-Souza et al. (2019), Freire et al. (2019) que utilizando radiografías panorámicas de la cabeza aportaron datos importantes sobre la prevalencia de las calcificaciones ectópicas de los tejidos blandos de la cabeza. Y los de Yeşilova et al. (2021) y Maia et al. (2021) que realizan estudios comparativos entre diferentes técnicas.

Con anterioridad, Garay et al. (2014) en un estudio descriptivo sobre 3.028 radiografías panorámicas identificaron un total de 79 calcificaciones (2,61%) en 75 individuos, de los cuales 44 (55,7%) eran mujeres y 35 (44,3%) eran hombres. De los individuos en los que se encontraron calcificaciones, 25 (33,33%) tenían 40 años o menos, y 50 (66,66%) tenían más de 40 años. Las calcificaciones encontradas fueron tonsilolitos, ateromas, xialolitos y ganglios linfáticos calcificados; no se encontraron imágenes compatibles con flebolitos en las imágenes. Con respecto a la presencia de calcificaciones en términos de género, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los tonsilolitos ($p=0,007$).

La prevalencia de las calcificaciones cambia si en lugar de radiografías panorámicas se utiliza CBCT. En un estudio llevado a cabo por Price et al. (2013) utilizando esta técnica observaron calcificaciones en el 20% de los casos, sin especificar de que tipo y a que tejidos afectaba.

Çukurova Yilmaz y Tekin (2020), sobre 814 pacientes de edades comprendidas entre 35-88, encontraron un 9.1% de ateromas calcificados de arteria carótida, 3,3% de tonsilolitis, 4,5% de xialolitis y el mismo porcentaje de nódulos linfáticos calcificados.

Khojastepour et al. (2017) mediante encontraron una prevalencia del 25.9% de calcificación de tejidos blandos y consideran que este método tiene mayor éxito en el diagnóstico de las calcificaciones que las radiografías panorámicas. También usando CBCT, Missias et al. (2018) con esta técnica encontraron calcificaciones en el 62.6% de los pacientes, sin asociación con género o edad. Yalcin y Ararat (2020) encontraron calcificaciones en el 33 de los sujetos.

2.4. Calcificación de los cartílagos de la laringe

Los bases de la biología de la mineralización del cartílago y la osificación en los de la laringe humanos aun no son completamente conocidas. Un estudio experimental llevado a cabo por Claassen et al. (2017) sobre el cartílago tiroides de cerdos enanos, cerdos domésticos vacas y bueyes de diferentes edades, utilizando diferentes técnicas radiológicas y estructurales, demostró que la mineralización del cartílago es el principal acontecimiento en el envejecimiento de los cartílagos laríngeos; por el contrario, la osificación domina en el cartílago tiroides humano (Claassen et al., 2014). Estos autores concluyen que, a diferencia de los seres humanos, donde el cartílago tiroideo se osifica casi por completo a una edad avanzada, la mineralización del cartílago es el evento principal durante el envejecimiento del cartílago tiroideo de *minipig* y cerdo doméstico o bovino, mientras que solo se observan áreas osificadas discretas.

Las calcificaciones de tejidos blandos en el área maxilofacial son poco frecuentes y generalmente corresponden a hallazgos radiográficos en exámenes de rutina como radiografías panorámicas. Los criterios diagnósticos más importantes son la localización anatómica, la distribución, el número, el tamaño y la forma de las calcificaciones (White y Pharoah, 2002). El diagnóstico diferencial debe hacerse con hueso hioides, cartílago tricíceo, proceso estiloide, cuerno superior de cartílago tiroideo y epiglotis. Epidemiológicamente, estas calcificaciones se encuentran con mayor frecuencia en individuos mayores de 40 años. Por otro lado, White y Pharoah (2002) y Freitas et al. (2004) presentaron una clasificación que podría ser útil en el diagnóstico.

La bibliografía reciente sobre la calcificación de los cartílagos de la laringe es escasa aunque existen abundantes referencias en de casos aislados. La osificación de los cartílagos laríngeos puede ocurrir en cualquier momento después de la tercera década. Existe una gran variación en la edad de inicio y la extensión de la osificación. Los cartílagos

aritenoides y tritíceos rara vez se pueden osificar solos y pueden confundirse con un cuerpo extraño tragado (Wilhani y Patricia, 1979).

En 2005 Mupparapu y Vuppalapati analizaron las variaciones en el proceso de osificación fisiológica de los cartílagos laríngeos humanos evaluando radiografías cefalométricas laterales de ambos géneros. De su trabajo se desprende que el cartílago tiroides se osifica con mayor frecuencia que el cricoides, y en diferentes grados de osificación, que aumenta con la edad a partir de la tercera década de la vida.

Con carácter general, y según Jurik (1984), se admite que la calcificación/osificación del **cartílago tiroides** comienza a los 20-25 años en la parte postero-inferior de la lámina y los cuernos inferiores. Luego progresa hacia arriba y hacia atrás. Por lo tanto, es inusual ver lámina superior aislada u osificación de los cuernos superiores. Eventualmente, el cartílago tiroides masculino se osifica por completo, mientras que en las mujeres la parte anterior se queda sin solidificar. La calcificación/osificación del cartílago tiroideo se utiliza en medicina forense para determinar la edad de una persona cuando faltan otras estructuras anatómicas.

Los cartílagos **cricoideo** y **aritenoides** se calcifican en la tercera década, pero algo más tarde que el cartílago tiroides. El margen superior y la lámina del cricoides se osifican antes que otras partes. La calcificación aritenoides comienza desde la base de los aritenoides que se encuentran en el aspecto superior de la lámina cricoidea. Cuando está completamente calcificado, tiene una apariencia en forma de L.

Los **cartílagos tricéceos** son variables. Cuando están presentes y calcificados, se pueden ver a lo largo de la línea entre los cuernos superiores del tiroides y la parte posterior de los cuernos mayores del hioides. El patrón y la tasa de calcificación / osificación pueden variar entre los individuos y son impredecibles. También pueden aparecer en patrones inesperados y desordenados. La calcificación se vuelve más densa en apariencia a medida que avanza la edad. El conocimiento de la ubicación anatómica y el patrón de calcificación del cartílago es útil para determinar si hay un cuerpo extraño o calcificación en la glándula tiroides.

Aunque con menor frecuencia, y siempre de manera edad dependiente también se han observado calcificaciones del cartílago epiglótico (Kano et al., 2005).

3

Hipótesis y objetivos

Hipótesis del trabajo (descriptiva)

En odontología, las pruebas de imagen, como la ortopantomografía y la telerradiografía lateral de cráneo, se realizan de manera rutinaria para el diagnóstico, especialmente en ortodoncia, de las maloclusiones dentarias y esqueléticas. Sin embargo, estructuras anatómicas como la forma y /o calcificación de la silla turca y/o el cartílago tiroides no son, a menudo, valoradas especialmente porque “no se consideran relevantes” para el mencionado diagnóstico.

En base a esas premisas se establecen los siguientes objetivos

Objetivos

Objetivo general

Valorar la visualización de la silla turca y el cartílago tiroides y analizar si su estudio debe ser tenido en cuenta como complementario de un diagnóstico en odontología.

Objetivos específicos

1º ¿es posible visualizar y diferenciar en estas radiografías la silla turca y/o sus grados de calcificación?

2º ¿es posible visualizar y diferenciar en estas radiografías el cartílago tiroides y/o sus grados de calcificación?

3º ¿existe alguna correlación entre la calcificación de la silla turca y la del cartílago tiroides?

4

Material y técnicas

4 Material y métodos

2.1. Pacientes

Este estudio se realizó sobre radiografías panorámicas de 40 pacientes, 11 hombres y 29 mujeres, de edades comprendidas entre los 40 y los 62 años, con una edad media de 48,6 años. Los criterios de inclusión y de elaboración de la muestra fueron: edad en la cuarta década, ausencia de deformidades craneofaciales, la no existencia de antecedentes de intervención quirúrgica craneofacial, radiografías cefalométricas laterales de buena calidad y buena visualización de la silla turca.

Las mediciones cefalométricas se realizaron utilizando el software Dolphin 11.95.67 y fueron realizadas por un observador con seis años de experiencia en ortodoncia. En la radiografía lateral y después de la calibración de la radiografía, se realizaron una serie de mediciones específicas de análisis cefalométrico después de identificar las siguientes estructuras anatómicas: nasion (N), sella (S), diámetro de la sella (desde el tuberculum sella (TS) hasta el DS), punto más profundo del piso de la sella (SF), punto más lejano en la pared sellar interna (SW), punto más anterior del hueso hioides, base de la apófisis estiloides, punto glosal, punto A, punto pogonion (Pg), columna nasal anterior (SNA) y columna nasal posterior (SNP) (Figura 1). Se evaluó la intersección del plano palatal con el plano S-N, la distancia perpendicular entre el punto A y el plano S-N, la distancia perpendicular entre Pg y el plano S-N, y el plano formado por los planos estilohioideo, estiloglosal e hioidesglosal. Se evaluaron un total de 14 parámetros a partir de radiografía lateral. A través de la evaluación radiográfica, se asignaron puntajes para el puente de la silla turca (sin puente = 0, puente parcial = 1, puente completo = 2) (Figura 4.1) y calcificación del cartílago tiroideo (sin calcificación = 0, calcificación = 1) (Figura 4.2).

Este estudio se realizó de acuerdo con la ética definida en la Declaración de Helsinki, y se obtuvo la aprobación del comité de ética en investigación del Instituto Asturiano de Odontología (Ref. IAO-21-0621). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos y/o sus tutores legales.

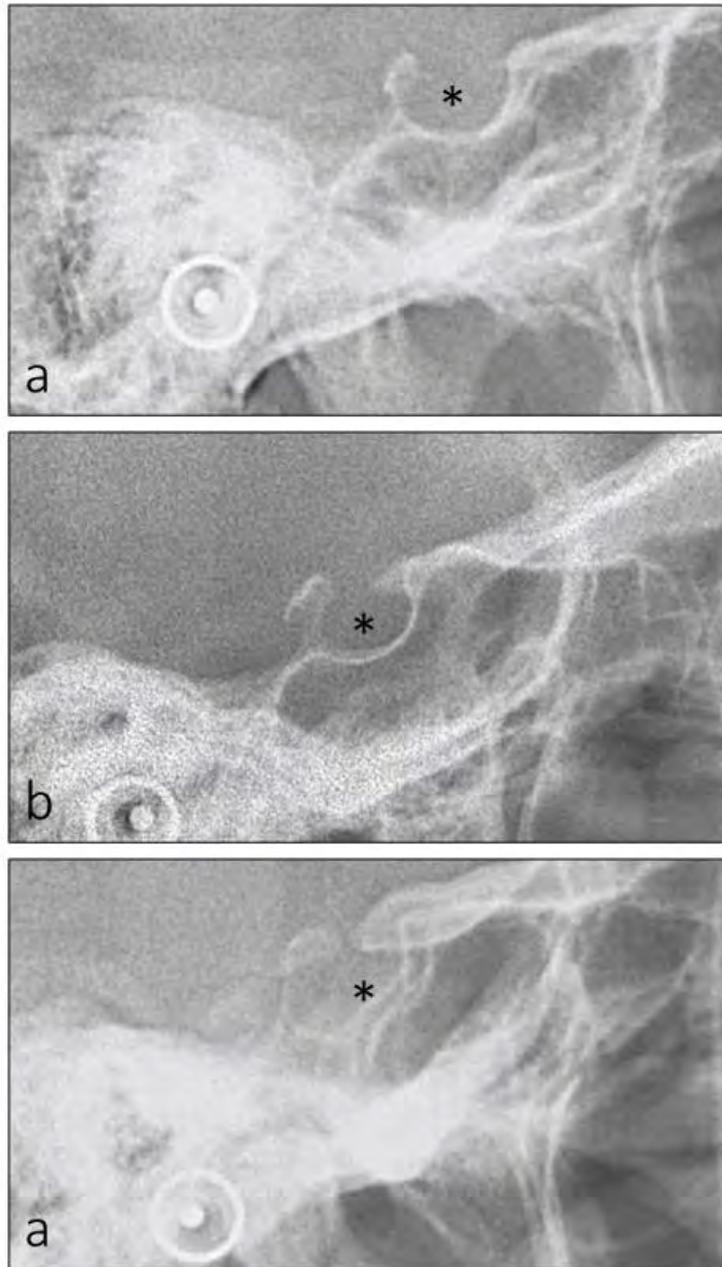
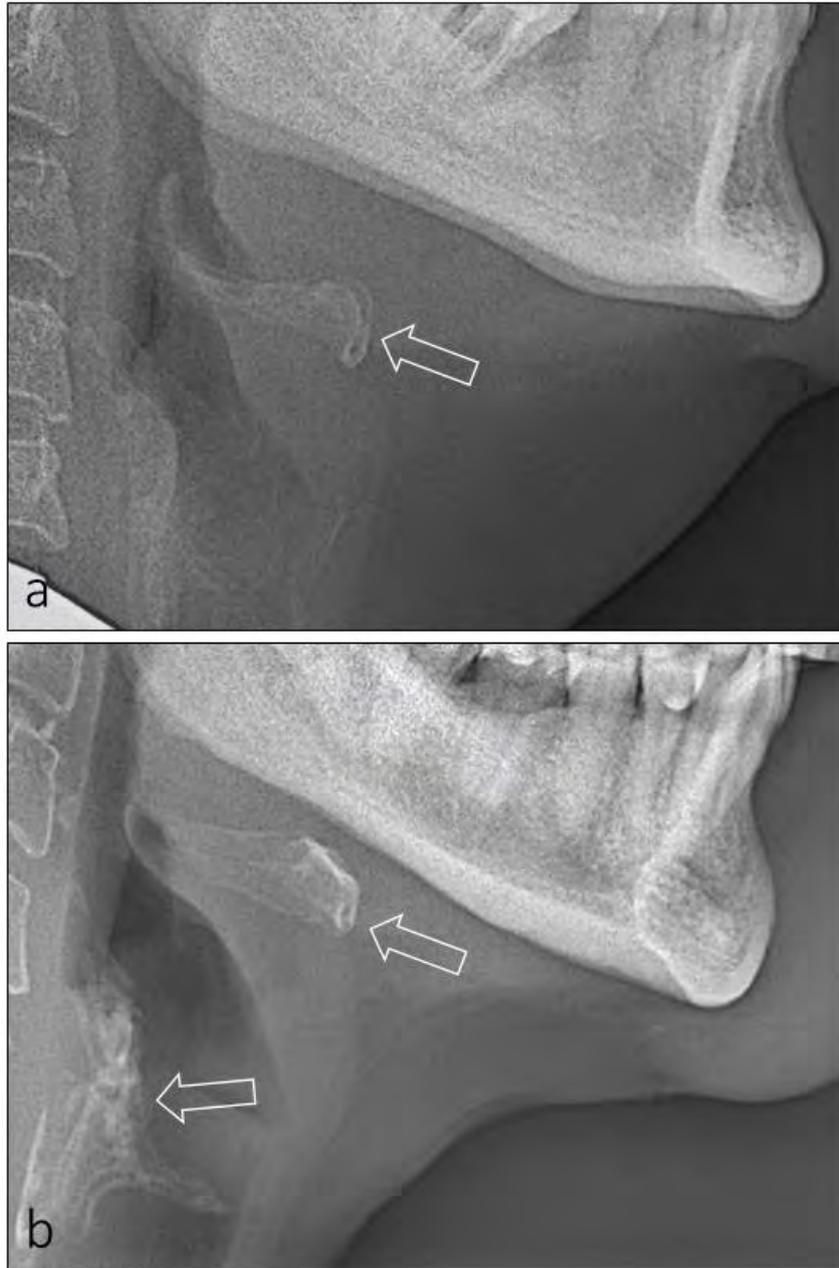


Figura 4.1.- Silla turca y clasificación del cartilago tiroides. A: silla turca sin puente. B: silla turca con puente parcial. C: silla turca con puente completo.



Figur 4.2.- Clasificación del cartílago tiroides. **A:** Calcificación del cartílago tiroides. **B:** Cartílago tiroides no calcificado.

4.2. Estudio estadístico

Se describen las variables cuantitativas, como la media y la desviación estándar, y las variables cualitativas, como las frecuencias absolutas y relativas.

Los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman se calcularon con pruebas de significancia en función de si se verificó la hipótesis de normalidad.

Las relaciones entre las variables cualitativas se evaluaron con la prueba de chi-cuadrado de Pearson o Fisher dependiendo de si se cumplió la hipótesis sobre las frecuencias esperadas.

Las diferencias en las variables cuantitativas entre dos grupos se evaluaron mediante la prueba t de Student o la prueba de Wilcoxon para muestras independientes, dependiendo de si se verificó la normalidad.

Finalmente, se construyeron modelos lineales para estudiar si la calcificación influyó en las variables recogidas, ajustando por sexo y edad.

El nivel de significación utilizado fue de 0,05.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R (R Development Core Team), versión 3.6.3. Entradas a incluir en la bibliografía (R y bibliotecas utilizadas):

- Equipo central de R (2020). R: Lenguaje y entorno para la computación estadística. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria.
- Corrplot. Taiyun Wei y Viliam Simko (2017). Paquete R corrplot: Visualización de una matriz de correlación (Versión 0.84).

5

Resultados

5 Resultados

A continuación, se presenta un resumen de las variables cuantitativas medidas: el número de datos disponibles, la media, la desviación estándar, el percentil cero o el valor mínimo, el percentil 25 o primer cuartil, el percentil 50 o la mediana, el percentil 75 o tercero, el cuartil y el percentil 100 o el valor máximo (Tabla 5.1).

Tabla 5.1.- Valores resumidos para las variables cuantitativas medidas.

	n	Median	SD	Percentil (%)				
				0	25	50	75	100
Edad	40	48.65	6.11	32.00	45.00	48.00	53.00	62.00
Longitud	40	8.88	2.42	3.00	7.00	8.50	11.00	15.00
Profundidad ST	40	8.72	1.52	6.00	8.00	9.00	10.00	13.00
Diámetro	40	11.93	1.80	6.00	11.00	12.00	13.00	15.00
SN-A	40	55.75	4.73	50.00	52.00	55.00	60.00	68.00
SN-Pg	40	105.58	10.29	59.00	100.00	105.00	111.25	120.00
SN	40	67.12	3.74	60.00	65.00	66.00	69.25	75.00
PAP	40	9.62	2.65	4.00	7.75	10.00	12.00	16.00
Distancia E-H	40	80.20	8.95	63.00	74.75	75.60	86.50	100.00
Distancia E-G	40	94.17	6.17	82.00	90.00	95.00	98.00	108.00
Distancia hipoglosa	40	36.08	5.53	20.00	38.00	38.00	40.25	50.00

Un total de 40 pacientes registrados fueron incluidos en la evaluación de la calcificación del cartílago tiroideo. De estos, el 75% presentó calcificaciones tiroideas, y el 25% no (Figura 5.1 y Tabla 5.2).

Tabla 5.2.- Calcificación o no calcificación de la variable cartílago tiroideo.

	Frecuencia	%
Calcificación	10	25
No calcificación	30	75
Total	40	100

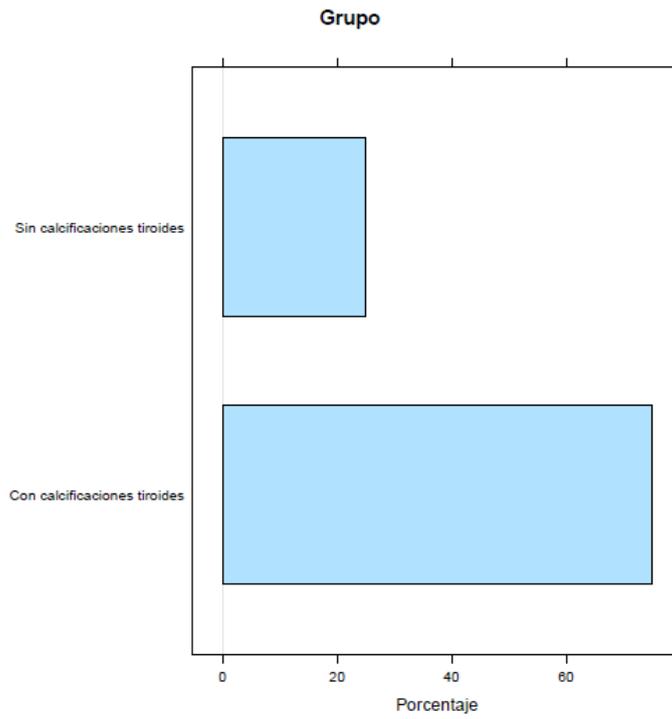


Figura 5.1.- Distribución de los porcentajes de calcificaciones del cartílago tiroides

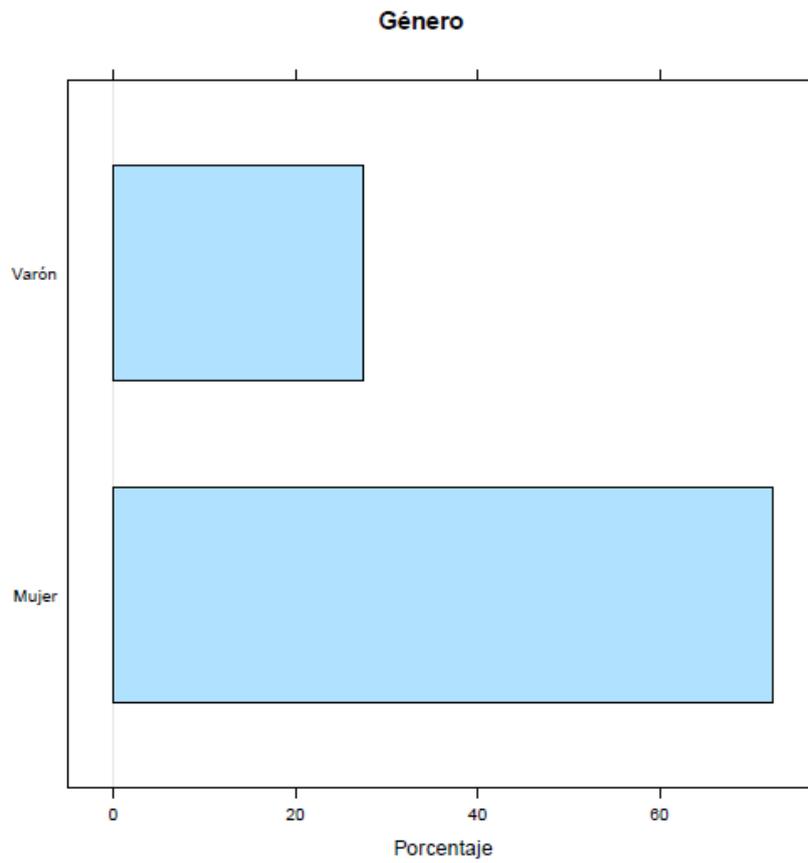


Figura 5.2.- Distribución de los sujetos analizados por el género

Los datos sobre el sexo estaban disponibles para los 40 pacientes registrados. un total de 72,5% eran mujeres, y el 27,5% eran hombres (**Figura 5.2 y Tabla 5.3**).

Tabla 5.3.- Clasificación de los pacientes por sexos

	Frequency	%
Male	11	27.5
Female	29	72.5
Total	40	100

Además, en una comparación entre la calcificación de la tiroides y la calcificación de la silla turca, no se observó relación estadística entre las dos variables (prueba de Fisher , valor de $p = 0,135$) (**Tabla 5.4**).

Tabla 5.4.- Calcificación de la tiroides y calcificación de la silla turca

	n	%	n	%
No	6	60.00	9	30.00
Si	4	40.00	21	70.00

Para determinar si el comportamiento de profundidad de la silla turcise a sf difiere entre los sexos, se hicieron varias comparaciones, como se detalla en la tabla a continuación. Dado que la hipótesis de normalidad no fue rechazada para todas las modalidades (prueba de Shapiro-Wilk: Masculino, valor de $p = 0,111$; Femenino, p -valor = $0,067$) y que la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales no fue rechazada (prueba F de varianzas, p -valor = $0,97$), la hipótesis de igualdad de medias poblacionales no puede ser rechazada (prueba t de Student, valor $p = 0,824$) (**Figura 5.3 y Tabla 5.5**).

Tabla 5.5.- La profundidad desde la silla turca hasta el SF y el sexo paciente.

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Hombre	11	8.64	9.00	1.50	7.50	9.00
Mujer	29	8.76	9.00	1.55	8.00	10.00

Para determinar si el comportamiento del diámetro máximo anteroposterior del ST hasta el punto más posterior de la silla turca difiere según el sexo, se realizaron varias comparaciones, como se detalla en la tabla siguiente. Dado que la hipótesis de normalidad fue rechazada para algunas de

las modalidades (prueba de Shapiro-Wilk: Masculino, valor de $p = 0,312$; Femenino, valor de $p = 0,039$) y el tamaño de la muestra reducido, la hipótesis de que los promedios son iguales no puede ser rechazada (prueba de Wilcoxon, valor de $p = 0,547$) (Figura 5.4 y Table 5.6).

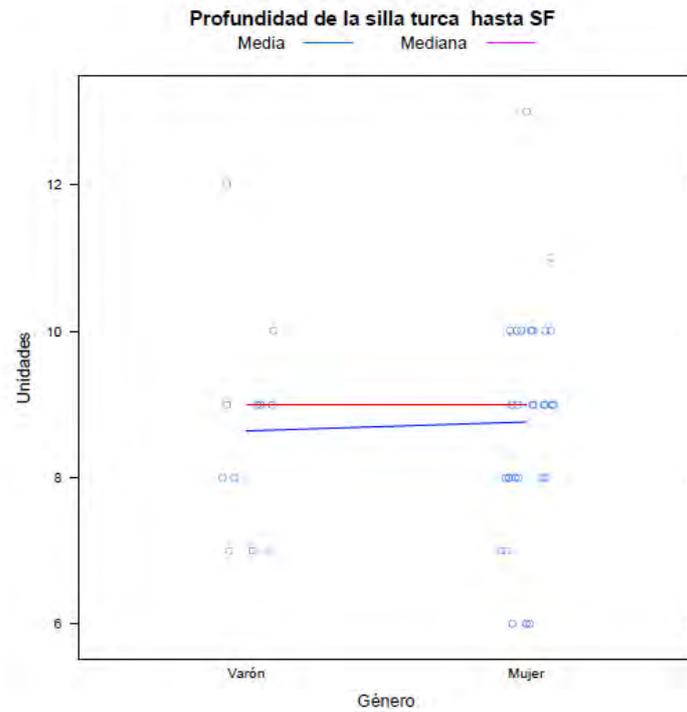


Figura 5.3.- Profundidad de la silla turca en base al género

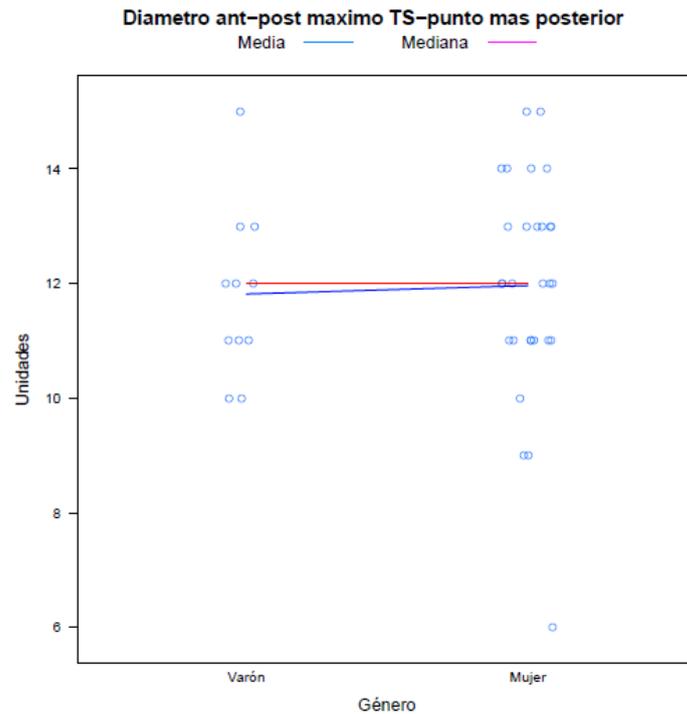


Figura 5.4.- Diámetro antero-posterior de la silla tuca por género

Tabla 5.6.- Diámetro máximo anteroposterior del ST hasta el punto más posterior de la silla turca y sexo del paciente

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Hombre	11	11.82	12.00	1.47	11.00	12.50
Mujer	29	11.97	12.00	1.94	11.00	13.00

Además, para determinar si el comportamiento de la distancia SN perpendicular difiere según el sexo, se realizaron varias pruebas, como se detalla en la **Figura 5.5** y la **Tabla 5.7** a continuación. Dado que la hipótesis de normalidad fue rechazada para algunas de las modalidades (prueba de Shapiro-Wilk: Masculino, valor de $p = 0,01$; Femenino, valor de $p = 0,001$) y el tamaño reducido de la muestra, la hipótesis de que los promedios son iguales puede ser rechazada (prueba de Wilcoxon, valor de $p < 0,001$).

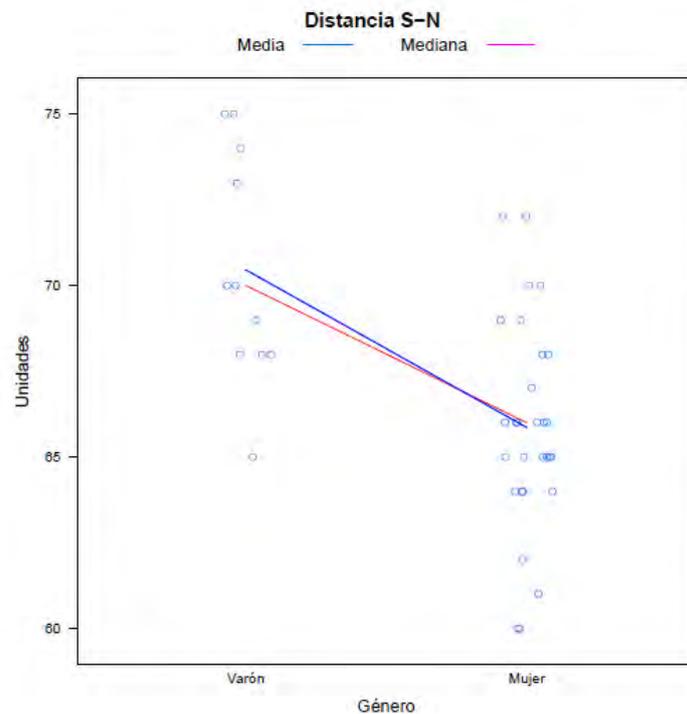


Figura 5.5.- Distribución de la distancia S-N por género

Tabla 5.7.- La distancia SN perpendicular difiere según el sexo

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Hombre	11	70.45	70.00	3.33	68.00	72.50
Mujer	29	65.86	66.00	3.08	64.00	69.00

Asimismo, para determinar si la distancia S-N difiere según el sexo, se realizaron diversas pruebas, tal y como se detalla en la **Figura 5.6** y la **Tabla 5.8** siguiente. Dado que la hipótesis de normalidad no fue rechazada para todas las modalidades (prueba de Shapiro-Wilk: Masculino, valor de $p =$

0,276; Femenino, valor $p = 0,246$) y la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (prueba F de varianzas, valor $p = 0,704$), la hipótesis de igualdad de medias poblacionales puede ser rechazada (prueba t de Student, valor $p < 0,001$).

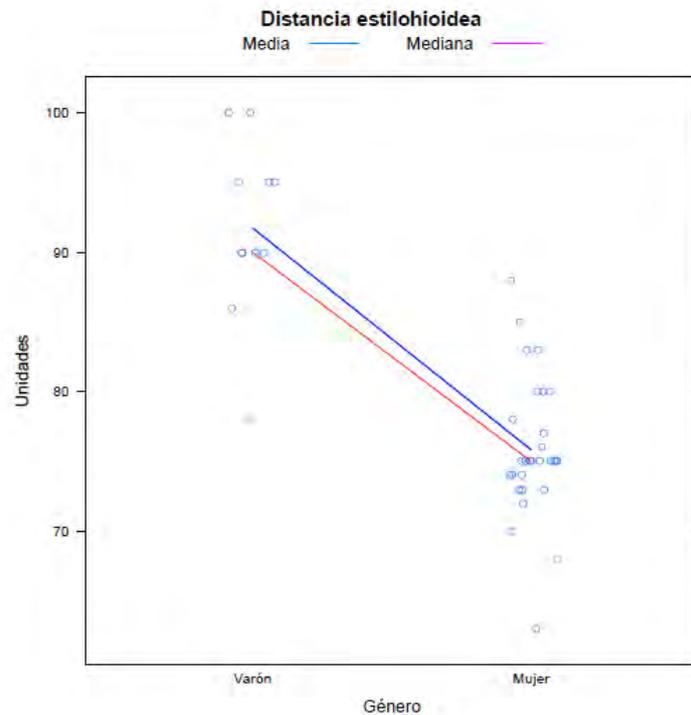


Figura 5.6.- Distancia estilo-hioidea por género

Tabla 5.8.- La distancia S-N y el sexo del paciente

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Hombre	11	91.73	90.00	6.34	90.00	95.00
Mujer	29	75.83	75.00	5.03	74.00	78.00

Para determinar si el comportamiento de la distancia estilogénica difiere según el sexo, se realizaron varias pruebas, como se detalla en la **Figura 5.7** y la **Tabla 5.9** a continuación. Dado que la hipótesis de normalidad no fue rechazada para todas las modalidades (prueba de Shapiro-Wilk, Male, valor de $p = 0,228$; Femenino, valor $p = 0,379$) y que la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales no fue rechazada (prueba F de varianzas, valor $p = 0,159$), la hipótesis de igualdad de medias poblacionales puede ser rechazada (prueba t de Student, valor $p = 0,001$).

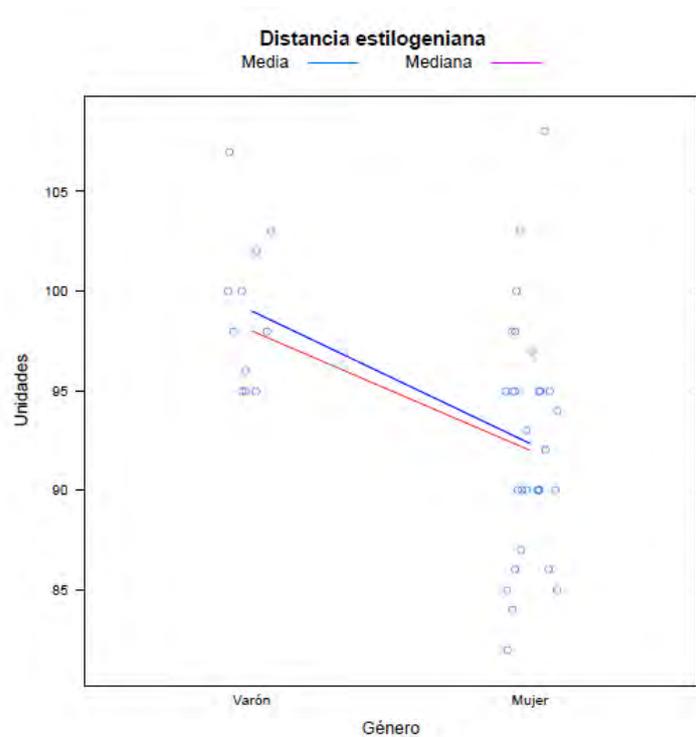


Figura 5.7.- Distancia estilo-geniana por género

Tabla 5.9.- El sexo estilogeniano y paciente

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Hombre	11	99.00	98.00	3.87	95.50	101.00
Mujer	29	92.34	92.00	5.92	90.00	95.00

Para determinar si el comportamiento de la edad difiere según la puntuación de la CT, se realizaron varias pruebas, que se detallan en la **Figura 5.8** y la **Tabla 5.10** a continuación. Teniendo en cuenta el tamaño suficiente de la muestra y el resultado de la prueba de normalidad (prueba de Shapiro-Wilk, sin calcificaciones tiroideas: valor de $p = 0,043$), la hipótesis de que las medias son iguales puede ser rechazada (prueba de Wilcoxon, valor de $p = 0,042$).

Tabla 5.10.- La calcificación tiroidea y ninguna calcificación

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No calcificaciones tiroideas	10	51.50	53.00	4.25	48.50	53.75
Calcificaciones tiroideas	30	47.70	46.50	6.40	44.25	51.00

Además, para determinar si el comportamiento de la profundidad desde la silla turca hasta el SF difiere según la puntuación de TCs, se realizaron varias pruebas, como se detalla en la **Figura 5.9**

y la **Tabla 5.11** a continuación. Considerando el tamaño muestral suficiente, que la hipótesis de normalidad no fue rechazada en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, sin calcificaciones tiroideas: valor $p = 0,119$) y que la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales no fue rechazada (prueba F de varianzas, valor $p = 0,893$), la hipótesis de igualdad de medias poblacionales no puede ser rechazada (prueba t de Student, valor $p = 0,374$).

Tabla 5.11.- La profundidad desde la silla turca hasta el SF difiere según la puntuación de calcificación tiroidea

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No calcificaciones tiroideas	10	9.10	9.00	1.45	9.00	9.75
Calcificaciones tiroideas	30	8.60	8.50	1.54	8.00	9.75

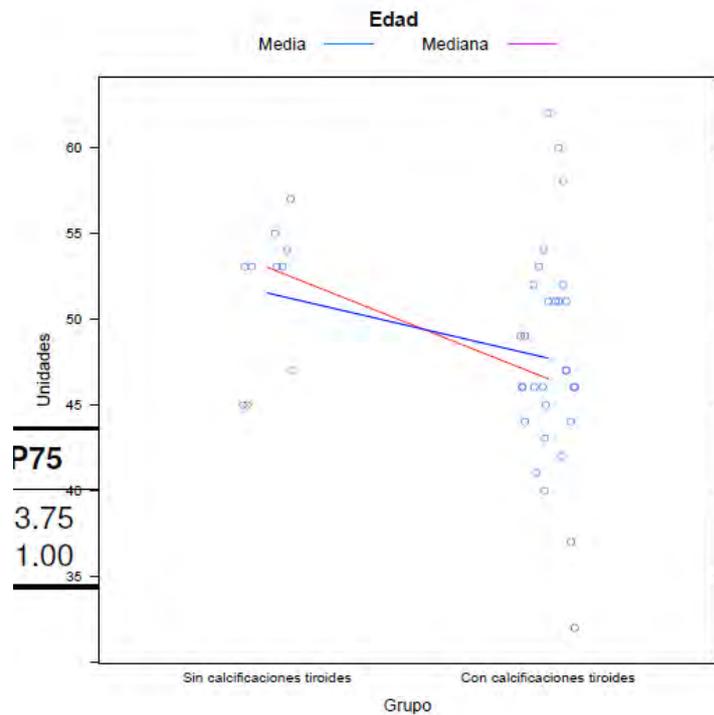


Figura 5.8.- Relación entre edad y calcificaciones del cartílago tiroides

Para determinar si el comportamiento del TS- punto más posterior del diámetro máximo antero-posterior difiere según la puntuación de calcificación tiroidea, se realizaron varias pruebas, como se detalla en la **Figura 5.10** y la **Tabla 5.12** a continuación. Considerando el tamaño muestral suficiente, que la hipótesis de normalidad no fue rechazada para todas las modalidades (prueba

de Shapiro-Wilk, sin calcificaciones tiroideas: valor de $p = 0,151$) y que la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales no fue rechazada (prueba F de varianzas, valores de $12 p = 0,384$), se puede aceptar la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (prueba t de Student, valor de $p = 0,076$).

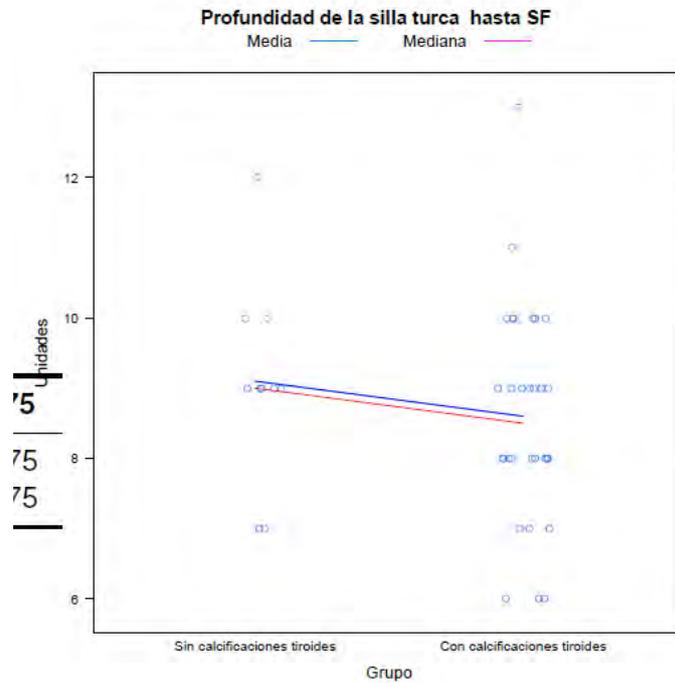


Figura 5.9.- Relación entre la profundidad de la silla turca hasta SF y calcificaciones del cartílago tiroides

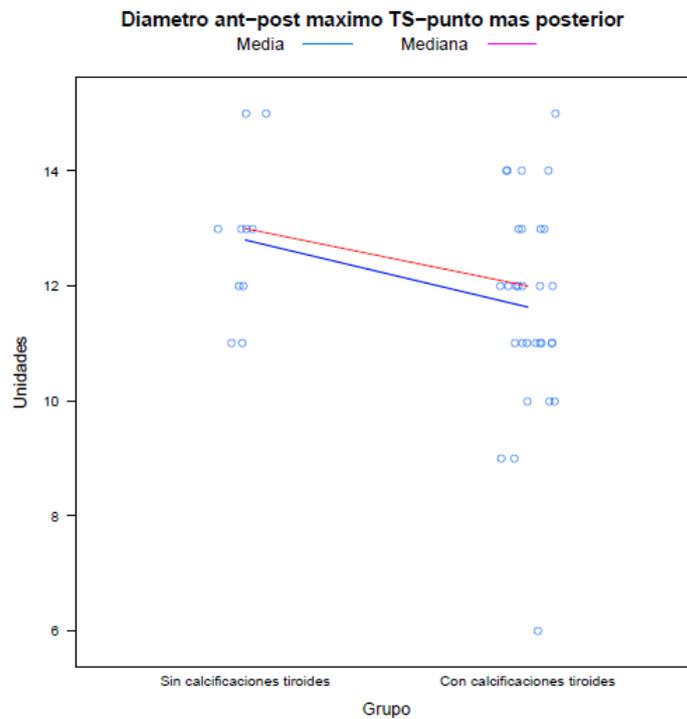


Figura 5.10.- Relación entre perpendicular SN-A y calcificaciones del cartílago tiroides

Tabla 5.12.- Un TS de diámetro máximo antero-posterior: el punto más posterior según la puntuación de calcificación tiroidea

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No calcificaciones tiroideas	10	12.80	13.00	1.40	12.00	13.00
Calcificaciones tiroideas	30	11.63	12.00	1.85	11.00	13.00

Para determinar si el comportamiento de la distancia estilohioidea difiere según la puntuación de calcificación tiroidea, se realizaron varias pruebas, como se detalla en la **Figura 5.11** y la **Tabla 5.13** a continuación. Considerando el tamaño muestral suficiente, que la hipótesis de normalidad no fue rechazada para todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, sin calcificaciones tiroideas: valor de $p = 0,136$) y que la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales no fue rechazada (prueba F de varianzas, valor de $p = 0,103$), la hipótesis de igualdad de medias poblacionales puede ser rechazado (Prueba t de Student, valor $p < 0.001$).

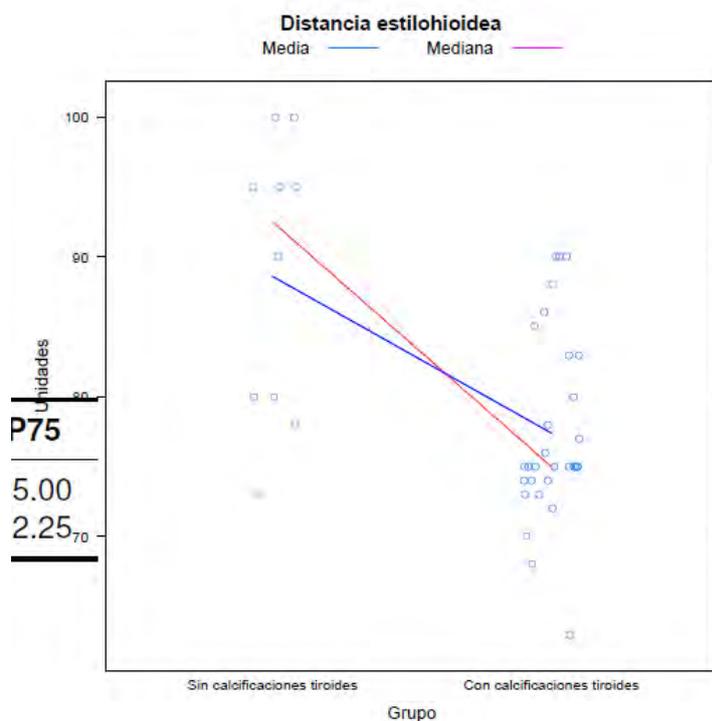


Figura 5.11.- Relación entre distancia estilohioidea y calcificaciones del cartílago tiroides

Para determinar si el comportamiento de la mayor longitud anteroposterior de DS-TS difiere según la puntuación de calcificación de sella turcica, se realizaron varias

comparaciones, como se detalla en la **Figura 5.12** y la **Tabla 5.14** a continuación. Dado que la hipótesis de normalidad no fue rechazada para todas las modalidades (prueba de Shapiro-Wilk: No, valor de $p = 0,216$; Sí, p valor = $0,217$) y que la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales no fue rechazada (prueba F de varianzas, valor $p = 0,402$), la hipótesis de igualdad de medias poblacionales puede ser rechazada (prueba t de Student, valor $p < 0,001$).

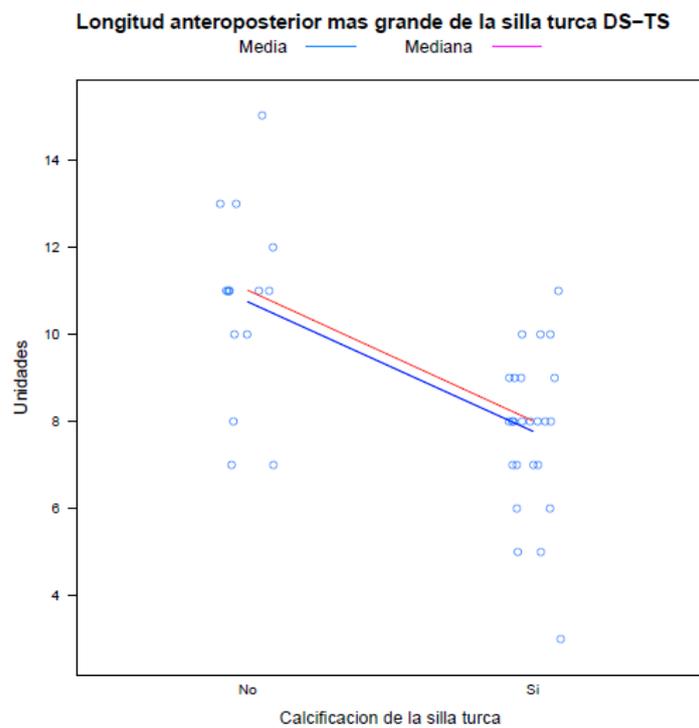


Figura 5.12.- Relación entre longitud A-P más grande de la silla turca y calcificación de la silla turca

Tabla 5.13.- Distancia estilohioidea según la puntuación de calcificación tiroidea

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No calcificaciones tiroideas	10	88.60	92.50	9.94	8000	95.99
Calcificaciones tiroideas	30	77.40	75.00	6.69	74.00	82.25

Tabla 5.14.- Longitud anteroposterior DS-TS según la puntuación de calcificación de la silla turca

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No	15	10.73	11.00	2.19	10.00	11.50
Si	25	7.76	8.00	1.81	7.00	9.00

Para determinar si la profundidad desde el diámetro máximo anterior-posterior del ST hasta el punto más posterior del ST difiere según la calcificación de la silla turca, se realizaron varias comparaciones, como se detalla en la **Figura 5.13** y la **Tabla 5.15** a continuación. Dado que la hipótesis de normalidad fue rechazada para algunas de las modalidades (prueba de Shapiro-Wilk: No, valor de $p = 0,287$; Sí, el valor de $p = 0,025$), y el tamaño reducido de la muestra, la hipótesis de que los promedios son iguales puede ser rechazada (prueba de Wilcoxon, valor de $p = 0,018$).

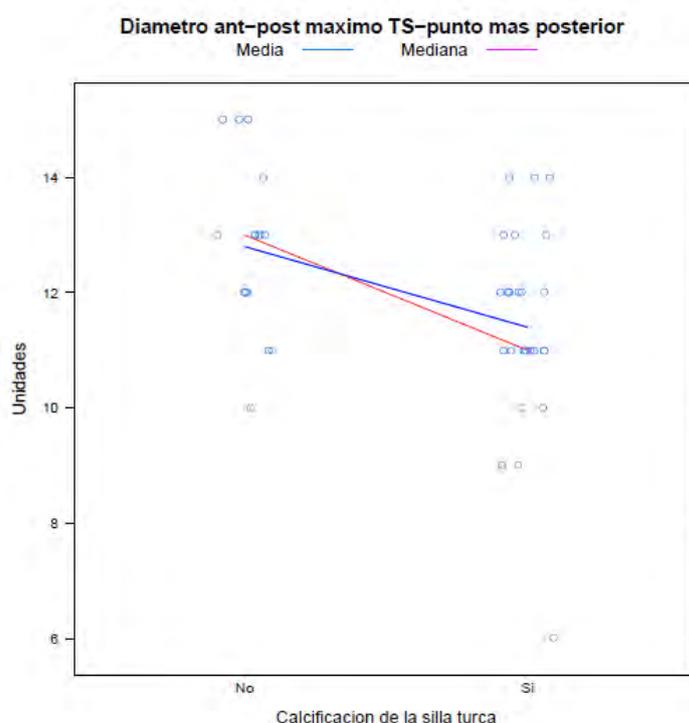


Figura 5.13.- Relación entre diámetro A-P máximo y calcificación de la silla turca

Tabla 5.15.- El diámetro máximo anterior-posterior del ST hasta el punto más posterior del ST difiere según la calcificación de la silla turca

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No	15	12.80	13.00	1.52	12.00	13.50
Si	25	11.40	11.00	1.78	11.00	12.00

Para determinar si el comportamiento de la distancia estilógena difiere según la calcificación de la silla turca, se realizaron varias pruebas, como se detalla en la **Figura 5.14** y la **Tabla 5.16** a

continuación. Dado que la hipótesis de normalidad no fue rechazada para todas las modalidades (prueba de Shapiro-Wilk: No, valor de $p = 0,645$; Sí, valor $p = 0,559$) y que la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales no fue rechazada (prueba F de varianzas, valor $p = 0,372$), la hipótesis de igualdad de medias poblacionales puede ser rechazada (prueba t de Student, valor $p = 0,026$).

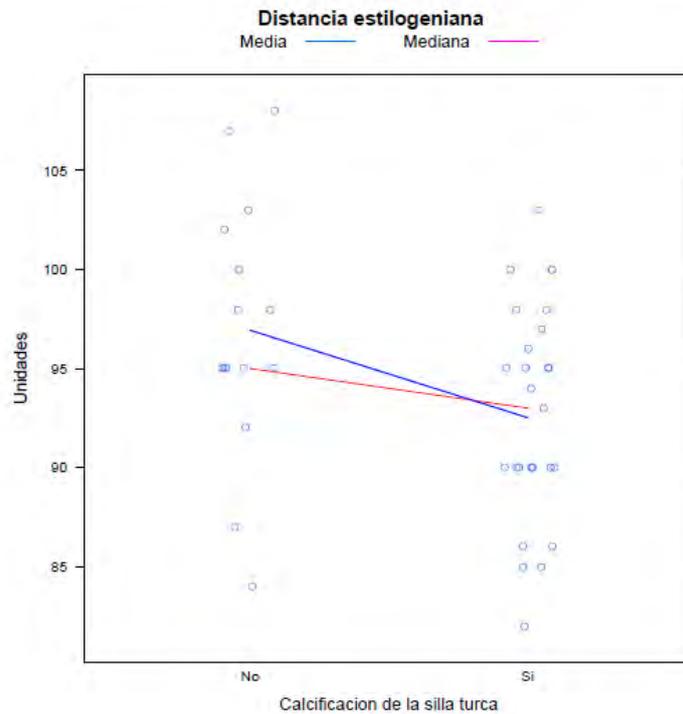


Figura 5.14.- Relación entre distancia estilogeniana y calcificación de la silla turca

Tabla 5.16.- La distancia estilogeniana según la calcificación de la silla turca

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No	15	96.93	95.00	6.58	95.00	101.00
Si	25	92.52	93.00	5.38	90.00	96.00

6

Discusión

6 Discusión

La radiografía cefalométrica lateral proporciona una vista especializada del cráneo lateral que permite a los médicos investigar el tipo facial, el patrón de crecimiento, la relación de la mandíbula y los dientes y la anatomía del posicionamiento anatómico del hueso hioides vertebral cervical y, en ocasiones, el cartílago laríngeo. Después de la adolescencia, el cartílago tiroideo humano generalmente sufre diferenciación terminal y mineralización. La mayoría de los elementos esqueléticos humanos previamente cartilagosos (Kirsch y Claassen, 2000) se osifican en este punto, y los discos epifisarios se cierran (Kirsch y Claassen, 2000). En ambos sexos, la osificación comienza en el borde posterior, el margen inferior y el cuerno inferior del cartílago tiroideo. La mayoría del cartílago tiroideo masculino se osifica (Mupparapu y Vuppalapati, 2002) aproximadamente a los 70 años, pero el cartílago femenino nunca se osifica por completo, dejando la mitad ventral cartilaginosa. Cuando se observa osificación del cartílago tiroideo en una radiografía cefalométrica lateral a una edad temprana, las imágenes adicionales con (Mupparapu y Vuppalapati, 2002) ultrasonido (US), tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (IRM) pueden ayudar a descartar adenomas paratiroides (Mupparapu y Vuppalapati, 2002).

El grado y la frecuencia de osificación del cartílago tiroideo son menores en las mujeres que en los hombres, especialmente en el aspecto anterior. Sin embargo, el grado y la frecuencia de la calcificación cricoidea también son menores en las mujeres que en los hombres (Mupparapu y Vuppalapati, 2002). Para ambos sexos, sin embargo, el grado de osificación de la tiroides y el cricoide aumenta con la edad. Además, la osificación comienza en la región posterior del cartílago tiroideo en ambos sexos a los 18 a 20 años. Según el presente estudio, se observó una mayor incidencia de cartílago tiroideo en mujeres que en hombres, lo que podría estar relacionado con muchos factores, como factores hormonales, especialmente para las mujeres en la cuarta década de la vida, antecedentes de hipertiroidismo o antecedentes de cáncer.

StB se describe como la calcificación de los procesos clinoides sin signos clínicos aparentes, y los síntomas deben considerarse una variante estándar de la anatomía de la silla turca (Scribante et al., 2017; Baidas et al., 2018). Además, Suleyman et al. (2019) creía que el STB podría considerarse una anomalía del desarrollo. El puente de la silla turca puede ser inducido por una variedad de factores, el más común de los cuales es la aparición de fusión entre las estructuras

anterior y posterior en la radiografía lateral debido a la superposición de las estructuras a pesar de la ausencia de fusión ósea genuina (Suleyman et al., 2019).

Varios estudios radiográficos 2D han investigado los fenómenos de STB. Müller reportó una incidencia de 3.8%, mientras que Cederberg et al. (2003) reportaron una incidencia del 8% en un estudio de 225 sujetos. Además, Jewett informó una incidencia del 13% en un estudio de 100 sujetos normales. El aumento de la frecuencia de puente completo en la radiografía cefalométrica lateral puede explicarse en parte por la vista 2D proporcionada, que dificulta la discriminación entre el verdadero STB y la aparición de fusión entre el proceso clinoide debido a la superposición radiográfica. A través de este estudio, el 37,5% de los sujetos (Acevedo et al., 2021) no mostraron STB, el 57,5% de los sujetos mostraron STB parcial y el 5% mostraron STB completo. Nuestros resultados coinciden con otras encuestas. Un estudio realizado por Cederberg et al. (2003) en 255 pacientes mostró que el porcentaje de calcificación parcial de la silla turca fue del 68,8% en las radiografías laterales.

El objetivo de este estudio fue evaluar si existía una relación entre la calcificación del cartílago tiroideo y el STB. Sin embargo, los resultados del análisis estadístico mostraron que no había relación entre estas estructuras.

Adicionalmente, el análisis estadístico reveló que respecto a la dimensión anterior-posterior (DS-TS) de la silla turca, no hubo relación con el sexo (valor de $P = 0,358$). Del mismo modo, encontramos que no hubo relación entre la profundidad del sexo de la silla turca (valor de $P = 0,824$). Sin embargo, un análisis de la distancia estilohioidea y el sexo mostró una relación significativa en las mujeres (valor de $P = 0,06$) pero no en los hombres (valor de $p = 0,2$).

Si la edad juega un papel en la calcificación sigue siendo controvertido; así, las patologías que se producen en el cuerpo humano han sido evaluadas en muchos estudios en cuanto a la relación con la edad. En este estudio, también evaluamos la relación entre la edad y la calcificación del cartílago tiroideo. Los análisis estadísticos mostraron una relación significativa entre la edad y la CT (valor de $p = 0,04$). Este resultado coincide con otros estudios, que indican que la calcificación del cartílago tiroideo comienza en el año 25 y que a los 65 años, el cartílago se ha osificado completamente. Además, se obtuvo un resultado significativo al comparar la calcificación del cartílago tiroideo y el estilohioideo y calcificación estilogénica (valor de $p = 0,01$, valor de $P = 0,01$), respectivamente (Garvin et al., 2008).

Debido a la falta de estudios sobre la relación entre la calcificación tanto de la silla turca como del cartílago tiroideo, se requiere un gran tamaño de muestra y técnicas radiográficas avanzadas como el CBCT para evaluar completamente ambas estructuras. Este estudio estuvo limitado por el tamaño de la muestra del paciente y la técnica radiográfica 2D utilizada en este estudio.

7

Conclusiones

7 Conclusiones

Tras un estudio detallado de los resultados y la oportuna discusión de los mismos, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- 1.- En la telerradiografía lateral de cráneo se visualiza siempre la silla turca y las calcificaciones del cartílago tiroides. Por ello deberán ser consideradas en el diagnóstico e historia clínica del odontólogo.
- 2.- Se pueden diferenciar de manera muy evidente los distintos niveles de calcificación y formas de la silla turca.
- 3.- En el trabajo realizado se diferencia claramente el cartílago tiroides y distintos niveles de calcificación, cuando están presentes.
- 4.- No existe relación entre la calcificación de la silla turca y las de cartílago tiroides.

8

Bibliografía

8 Bibliografía

- Alkofde EA. Sella turcica morphology and dimensions in cleft subjects. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008; 45:647-653.
- Alkofide EA. The shape and size of the sella turcica in skeletal class I, II, and III Saudi subjects. *Eur J Orthod* 2007;29: 457-463.
- Aslani A, Ng SC, Hurley M, McCarthy KF, McNicholas M, McCaul CL. Accuracy of identification of the cricothyroid membrane in female subjects using palpation: an observational study. *Anesth Analg* 2012; 114:987-992.
- Abitbol J, Abitbol P, Abitbol B. Sex hormones and the female voice. *J Voice* 1999;13:424-446.
- Abraham MT, Gonen M, Kraus DH. Complications of type I thyroplasty and arytenoid adduction. *Laryngoscope* 2001;111:1322-1329.
- Acevedo AM, Lagravere-Vich M, Al-Jewair T. Diagnostic accuracy of lateral cephalograms and cone-beam computed tomography for the assessment of sella turcica bridging. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2021;160:231-239.
- Agarwal J, Kumar V. Study of ossified clinoid ligaments in sphenoid bone of north Indian skulls. *J Anat Soc India.* 2015; 64: S7-S11.
- Aramaki T, Ikeda T, Usui A, Funayama M. Age estimation by ossification of thyroid cartilage of Japanese males using Bayesian analysis of postmortem CT images. *Leg Med (Tokyo).* 2017;25:29-35.
- Axelsson S, Storhaug K, Kjær I. Post-natal size and morphology of the sella turcica. Longitudinal cephalometric standards for Norwegians between 6 and 21 years of age. *Eur J Orthod* 2004a; 26:597-604.
- Axelsson, S., Storhaug, K., Kjaer, I. Post-natal size and morphology of the sella turcica. Longitudinal cephalometric standards for Norwegians between 6 and 21 years of age. *Eur J Orthod.* 2004; 26: 597-604.
- Bagur R, Hajnóczy G. Intracellular Ca²⁺ Sensing: Its Role in Calcium Homeostasis and Signaling. *Mol Cell.* 2017; 66: 780-788.
- Bhadada SK, Rao SD. Role of Phosphate in Biomineralization. *Calcif Tissue Int.;* 108: 32-40.
- Baidas LF, Al-Kawari HM, Al-Obaidan Z, Al-Marhoon A, Al-Shahrani S. Association of sella turcica bridging with palatal canine impaction in skeletal Class I and Class II. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2018;10:179-87.

- Becktor JP, Einersen S, Kjaer I. A sella turcica bridge in subjects with severe craniofacial deviations. *Eur J Orthod.* 2000; 22:69-74.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014; 21: 319-329.
- Bonfiglio R, Granaglia A, Giocondo R, Scimeca M, Bonanno E. Molecular Aspects and Prognostic Significance of Microcalcifications in Human Pathology: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2020; 22:120.
- Boskey AL. Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. *Bonekey Rep.* 2013; 2:447.
- Buyuk SK, Karaman A, Yasa Y. Relationship between sella turcica bridging and cephalometric parameters in adolescents and young adults. *Oral Radiol.* 2019; 35:245-250.
- Çağlayan F, Sümbüllü MA, Miloğlu Ö, Akgül HM. Are all soft tissue calcifications detected by cone-beam computed tomography in the submandibular region sialoliths? *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72: 1531.e1-e6.
- Campbell M, Shanahan H, Ash S, Royds J, Husarova V, McCaul C. The accuracy of locating the cricothyroid membrane by palpation-an intergender study. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:108.
- Cederberg RA, Benson BW, Nunn M, English JD. Calcification of the interclinoid and petroclinoid ligaments of sella turcica: a radiographic study of the prevalence. *Orthod Craniofac Res.* 2003;6:227-32.
- Chang TI, Lee UK, Zeidler MR, Liu SY, Polanco JC, Friedlander AH. Severity of Obstructive Sleep Apnea Is Positively Associated With the Presence of Carotid Artery Atheromas. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 77: 93-99.
- Chilton LA, Dorst JP, Garn SM. The volume of the sella turcica in children: new standards. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140: 797-801.
- Choi WJ, Hwang EH, Lee SR. The study of shape and size of normal sella turcica in cephalometric radiographs. *Korean J Oral Maxillofac Radiol* 2001; 31:43-49.
- Claassen H, Schicht M, Sel S, Paulsen F. Special pattern of endochondral ossification in human laryngeal cartilages: X-ray and light-microscopic studies on thyroid cartilage. *Clin Anat.* 2014; 27:423-430.

- Claassen H, Schicht M, Fleiner B, Hillmann R, Hoogeboom S, Tillmann B, Paulsen F. Different Patterns of Cartilage Mineralization Analyzed by Comparison of Human, Porcine, and Bovine Laryngeal Cartilages. *J Histochem Cytochem.* 2017; 65:367-379.
- Claassen H, Werner J. Gender-specific distribution of glycosaminoglycans during cartilage mineralization of human thyroid cartilage. *J Anat.* 2004; 205: 371-380.
- Çukurova Yilmaz Z, Tekin A. Relationship between the prevalence of soft tissue radiopacities on panoramic radiographs and medical conditions. *Minerva Stomatol.* 2020; 69:235-244.
- Cuschieri A, Cuschieri S, Zammit C. Sella turcica bridging: a systematic review. *Surg Radiol Anat.* 2022; 44:381-389.
- Dang-Tran KD, Dedouit F, Joffre F, Rougé D, Rousseau H, Telmon N. Thyroid cartilage ossification and multislice computed tomography examination: a useful tool for age assessment? *J Forensic Sci.* 2010; 55: 677-683.
- De Vincentiis M, Minni A, Gallo A, Di Nardo A. Supracricoid partial laryngectomies: oncologic and functional results. *Head Neck* 1998;20:504-509.
- Durão AR, Alqerban A, Ferreira AP, Jacobs R. Influence of lateral cephalometric radiography in orthodontic diagnosis and treatment planning. *Angle Orthod.* 2015;85:206-10.
- Duverger O, Morasso MI. Role of homeobox genes in the patterning, specification, and differentiation of ectodermal appendages in mammals. *J Cell Physiol.* 2008; 216:337-346.
- Eckel HE, Sittel C, Zorowka P, Jerke A. Dimension of the laryngeal framework in adults. *Surg Radiol Anat* 1994;16:31-36.
- Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A, Mödder U, Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas—results of a prospective study. *Clin Endocrinol* 1999;51:109-111.
- Ferreira LB, Gimba E, Vinagre J, Sobrinho-Simões M, Soares P. Molecular Aspects of Thyroid Calcification. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 7718.
- Frangos T, Maret W. Zinc and Cadmium in the Aetiology and Pathogenesis of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2020; 13: 53.

- Freire JL, França SR, Teixeira FW, Fonteles FA, Chaves FN, Sampieri MB. Prevalence of calcification of the head and neck soft tissue diagnosed with digital panoramic radiography in Northeast Brazilian population. *Minerva Stomatol.* 2019; 68:17-24.
- Freitas A, Rosa J, Souza I. *Radiología Odontológica.* 6ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2004. pp. 102–155.
- Friedland B, Meazzini MC. Incidental finding of an enlarged sella turcica on a lateral cephalogram. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;110:508-512.
- Garay I, Netto HD, Olate S. Soft tissue calcified in mandibular angle area observed by means of panoramic radiography. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7:51-56.
- Garvin HM. Ossification of laryngeal structures as indicators of age. *J Forensic Sci.* 2008;53:1023-1027.
- Glikson E, Sagiv D, Eyal A, Wolf M, Primov Fever AE. The anatomical evolution of the thyroid cartilage from childhood to adulthood: A computed tomography evaluation. *The Laryngoscope,* 2017; 127, E354-E358.
- Gupta SP, Rauniyar S. Association between sella turcica bridging and hypodontia - a radiographic study. *Eur J Med Sci.* 2020; 2:11-16.
- Hao C, Cui Y, Owen S, Li W, Cheng S, Jiang WG. Human osteopontin: Potential clinical applications in cancer (Review). *Int J Mol Med.* 2017; 39:1327-1337.
- Hasan HA, Alam MK, Yusof A. Size and morphology of sella turcica in Malay populations: a 3D CT study. *J Hard Tissue Biology.* 2016; 25:313-320.
- Ikeda K, Takeshita S. The role of osteoclast differentiation and function in skeletal homeostasis. *J Biochem.* 2016; 159:1-8.
- Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res.* 2011; 108: 1494-1509.
- Jamal N, Mundi J, Chhetri DK. Higher risk of superficial injection during injection laryngoplasty in women. *Am J Otolaryngol* 2014;35:159-163.
- Jones RM, Faqir A, Millett DT, Moos KF, McHugh S. Bridging and dimensions of sella turcica in subjects treated by surgical orthodontic means or orthodontics only. *Angle Orthod* 2005; 75:714-718.

- Jurik AG. Ossification and calcification of the laryngeal skeleton. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1984; 25:17-22.
- Kano M, Shimizu Y, Okayama K, Igari T, Kikuchi M. A morphometric study of age-related changes in adult human epiglottis using quantitative digital analysis of cartilage calcification. *Cells Tissues Organs*. 2005;180: 126-137.
- Kawasaki K, Buchanan AV, Weiss KM. Biomineralization in humans: making the hard choices in life. *Annu Rev Genet*. 2009; 43:119-142.
- Kaya Y, Öztaş E, Goymen M, Keskin S. Sella turcica bridging and ponticulus posticus calcification in subjects with different dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2021;159:627-634.
- Khojastepour L, Haghnegahdar A, Sayar H. Prevalence of Soft Tissue Calcifications in CBCT Images of Mandibular Region. *J Dent (Shiraz)*. 2017; 18:88-94.
- Kirsch T. Determinants of pathological mineralization. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18: 174-180.
- Kirsch T, Claassen H. Matrix vesicles mediate mineralization of human thyroid cartilage. *Calcif Tissue Int*. 2000;66:292-7.
- Kim JM, Romano A, Sanan A, van Loveren HR, Keller JT. Microsurgical anatomic features and nomenclature of the paraclinoid region. *Neurosurgery*. 2000; 46:670-680; discussion 680-682.
- Kjær I, Fischer Hansen B, Reintoft I, Keeling JW. Pituitary gland and axial skeletal malformations in human fetuses with spina bifida. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9:354-358.
- Kjaer I, Fischer-Hansen B. The adenohiphysis and the cranial base in early human development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1995;15:157-161.
- Kucia A, Jankowski T, Siewniak M, Janiszewska-Olszowska J, Grocholewicz K, Szych Z, Wilk G. Sella turcica anomalies on lateral cephalometric radiographs of Polish children. *Dentomaxillofac Radiol*. 2014; 43:20140165.
- Leonardi R, Barbato E, Vichi M, Caltabiano M. Sella turcica bridge in subjects with dental anomalies. *Eur J Orthod* 2006;28:580-885.
- Leonardi R, Farella M, Cobourne MT. An association between sella turcica bridging and dental transposition. *Eur J Orthod*. 2011;33:461-465.

- Liu Q, Wang R, Hou S, He F, Ma Y, Ye T, Yu S, Chen H, Wang H, Zhang M. Chondrocyte-derived exosomes promote cartilage calcification in temporomandibular joint osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2022; 24: 44.
- Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40:46-62.
- Maia PRL, Tomaz AFG, Maia EFT, Lima KC, Oliveira PT. Prevalence of soft tissue calcifications in panoramic radiographs of the maxillofacial region of older adults. *Gerodontology.* 2021. doi: 10.1111/ger.12578.
- Marsch E, Sluimer JC, Daemen MJ. Hypoxia in atherosclerosis and inflammation. *Curr Opin Lipidol.* 2013; 24: 393-400.
- Meyer-Marcotty P, Reuther T, Stellzig-Eisenhauer A. Bridging of the sella turcica in skeletal class III subjects. *Eur J Orthod* 2010;32:148-153
- Miletich I, Sharpe PT. Neural crest contribution to mammalian tooth formation. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004;72: 200-212.
- Missias EM, Nascimento E, Pontual M, Pontual AA, Freitas DQ, Perez D, Ramos-Perez F. Prevalence of soft tissue calcifications in the maxillofacial region detected by cone beam CT. *Oral Dis.* 2018; 24: 628-637.
- Mitra AK, Bhuiyan AR, Jones EA. Association and Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Diseases.* 2021; 9: 88.
- Moore K, Persaud T, Torchia M. *Embriología clínica.* Ed Elsevier. 2016.
- Moreira-Souza L, Michels M, Lagos de Melo LP, Oliveira ML, Asprino L, Freitas DQ. Brightness and contrast adjustments influence the radiographic detection of soft tissue calcification. *Oral Dis.* 2019; 25:1809-1814.
- Morotomi T, Kawano S, Toyono T, Kitamura C, Terashita M, Uchida T, et al. In vitro differentiation of dental epithelial progenitor cells through epithelial-mesenchymal interactions. *Arch Oral Biol* 2005;50:695-705.
- Muller F, O'Rahilly R. The human chondrocranium at the end of the embryonic period proper with particular reference to the nervous system. *Am J Anat* 1980;159:33-58.

- Mupparapu M, Vuppalapati A. Detection of an Early Ossification of Thyroid Cartilage in an Adolescent on a Lateral Cephalometric Radiograph. *Angle Orthod.* 2002; 72: 576-578.
- Parhami F, Tintut Y, Patel JK, Mody N, Hemmat A, Demer LL. Regulation of vascular calcification in atherosclerosis. *Z Kardiol.* 2001; 90 Suppl 3:27-30.
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5 Suppl 1:S23-30.
- Pisaneschi, M.; Kapoor, G. Imaging the sella and parasellar region. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2005; 15:203-219.
- Price JB, Thaw KL, Tyndall DA, Ludlow JB, Padilla RJ. Incidental findings from cone beam computed tomography of the maxillofacial region: a descriptive retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2012; 23:1261-1268.
- Putney JW, Tomita T. Phospholipase C signaling and calcium influx. *Adv Biol Regul.* 2012; 52: 152-164.
- Qin C, D'Souza R, Feng JQ. Dentin matrix protein 1 (DMP1): new and important roles for biomineralization and phosphate homeostasis. *J Dent Res.* 2007; 86:1134-1141.
- Ribeiro A, Keat R, Khalid S, Ariyaratnam S, Makwana M, do Pranto M, Albuquerque R, Monteiro L. Prevalence of calcifications in soft tissues visible on a dental pantomogram: A retrospective analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2018; 119: 369-374.
- Rohen J, Lütjen-Drecoll E. *Embriología funcional.* Ed panamericana. 2008.
- Roschger A, Roschger P, Wagermaier W, Chen J, van Tol AF, Repp F, Blouin S, Berzlanovich A, Gruber GM, Klaushofer K, Fratzl P, Weinkamer R. The contribution of the pericanalicular matrix to mineral content in human osteonal bone. *Bone.* 2019; 123:76-85.
- Rubin MM, Krost BS. Calcification of the thyroid cartilage mistaken for an aspirated tooth. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991;49: 745-746.
- Sadler T. *Langman. Embriología médica con orientación clínica.* ED panamericana. 2004.
- Sagiv D, Eyal A, Mansour J, Nakache G, Wolf M, Primov-Fever A. Novel anatomic characteristics of the laryngeal framework: a computed tomography evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154:674-678.

- Sathyanarayana HP, Kailasam V, Chitharanjan AB. Sella turcica-Its importance in orthodontics and craniofacial morphology. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013;10:571-575.
- Scribante A, Sfondrini MF, Cassani M, Fraticelli D, Beccari S, Gandini P. Sella turcica bridging and dental anomalies: is there an association? *Int J Paediatr Dent*. 2017;27:568-573.
- Shim AH, Tirado-Lee L, Prakriya M. Structural and functional mechanisms of CRAC channel regulation. *J Mol Biol*. 2015; 427: 77-93.
- Silverman FN. Roentgen standards for size of the pituitary fossa from infancy through adolescence. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1957;78:451-460.
- Sobuti F, Dadgar S, Seifi A, Musavi SJ, Hadian H. Relationship between bridging and dimensions of sella turcica with classification of craniofacial skeleton. *Pol J Radiol*. 2018; 83:e120-e126.
- Stack J, McCarthy GM. Cartilage calcification and osteoarthritis: a pathological association? *Osteoarthritis Cartilage*. 2020; 28:1301-1302.
- Suárez J, Iturrieta I, Rodriguez A, Garcia F. *Anatomía humana para estudiantes de ciencias de la salud*. Ed Elsevier. 2020.
- Suleyman KB, Karaman A, Yasa Y. Relationship between sella turcica bridging and cephalometric parameters in adolescents and young adults. *Oral Radiol*. 2019;35:245-50.
- Tabatabaee SM, Vasheghani Farahani M, Alimohammadi A, Shekarchi B. Investigating the association between chronological age and thyroid cartilage ossification using CT imaging. *Med J Islam Repub Iran*. 2020;34:130.
- Tang C-T, Baidya NB, Tseng K-Y, Ma H-I. Posterior clinoid process as a landmarker in current endoscopic-assisted neurosurgical approaches. *Formos J Surg*. 2012; 45:45-50.
- Tassoker M, Kok H, Ozcan S. Investigation of the relationship between “sella turcica bridge” and “ponticulus posticus”: a lateral cephalometric study. *Int J Morphol*. 2017; 35:337-344.
- Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus*. 2021; 3(1):e12420.

- Turkmen S, Cansu A, Turedi S, et al. Age-dependent structural and radiological changes in the larynx. *Clin Radiol*. 2012; 67:e22-e26.
- Vidavsky N, Kunitake JAMR, Estroff LA. Multiple Pathways for Pathological Calcification in the Human Body. *Adv Healthc Mater*. 2021; 10:e2001271.
- Wan J, Zhang L, Liu T, Wang Y. Genetic evaluations of Chinese patients with odontohypophosphatasia resulting from heterozygosity for mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Oncotarget*. 2017; 8: 51569-51577.
- Wang J, Wang R, Lu Y, Yao Y, Qi S. Anatomical analysis on the lateral bone window of the sella turcica: a study on 530 adult dry skull base specimens. *Int J Med Sci*. 2014; 11:134-141.
- White SC, Pharoah MJ. 7 th ed. Canada: Elsevier Health Sciences; 2014. Oral radiology: principles and interpretation; pp. 524-541.
- Wilhani BY, Patricia H. Radiographic anatomy of ear, nose and throat. In: Ballantyne J, Groves J, editors. *Scott Browns Diseases of Ear, Nose and Throat, 4th edn. Vol 1*. Butterworths; London: 1979. p. 551.
- Wysocki J, Kielska E, Orszulak P, Reymond J. Measurements of pre- and postpubertal human larynx: a cadaver study. *Surg Radiol Anat* 2008; 30: 191-199.
- Yeşilova E, Bayrakdar İŞ. Radiological evaluation of maxillofacial soft tissue calcifications with cone beam computed tomography and panoramic radiography. *Int J Clin Pract*. 2021; 75:e14086.
- Yalcin ED, Ararat E. Prevalence of soft tissue calcifications in the head and neck region: A cone-beam computed tomography study. *Niger J Clin Pract*. 2020; 23: 759-763.
- Yildiz A E, Sahap SK, Elhan AH, Fitoz AE, Fitoz S. Sonographic evaluation of the endochondral ossification process of the thyroid cartilage in children. *J Clin Ultrasound*. 2018; 46: 89-95.

Anexos

Anexo 1 – curriculum vitae



DATOS PERSONALES.

Nombre y apellidos: Andrea Garrido Castro.

Fecha de nacimiento: 23/04/1991.

Dirección: C/ Budapest, 1, Bajo A. 15707.

Santiago de Compostela (A Coruña).

DNI: 45909893-F.

Teléfono: 616663531.

E-mail: andrea.garrido.castro@hotmail.es

FORMACIÓN ACADÉMICA.

- Título de Educación Secundaria Obligatoria (Colegio Manuel Peleteiro, Santiago de Compostela).
- Título de Bachillerato (Colegio Manuel Peleteiro, Santiago de Compostela).
- Grado en Odontología (Universidad de Santiago de Compostela).
- Formación Postgraduada en Ortodoncia, Universidad de Oviedo:
 - Curso de formación: aproximación clínica al tratamiento de ortodoncia de la Fundación Universidad de Oviedo (Septiembre 2015-Julio 2016).
 - Primero de Especialista en Ortodoncia (Universidad de Oviedo, Septiembre 2016-Julio 2017).
 - Segundo de Especialista en Ortodoncia (Universidad de Oviedo, Octubre 2017-Junio 2018).
 - Máster Universitario en Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial (Universidad de Oviedo, Septiembre 2018-junio 2019).
- Certificación en Sistema Incognito™ (3M, Madrid, 29 de marzo 2019).

EXPERIENCIA LABORAL.

- Centro de Tratamiento y Estética Dental (Santiago de Compostela). Ortodoncista (Noviembre 2016-actualidad).
- Clínica Dental (Guitiriz). Ortodoncista (Noviembre 2016-Junio 2019).
- Profesora de la Formación Postgraduada en Ortodoncia de la Universidad de Oviedo, régimen de dedicación parcial, desde el curso académico 2016.
 - Instituto Asturiano de Odontología. Profesor Odontólogo (Octubre 2016-Julio 2017). Profesora de asignatura “Procedimientos específicos del

tratamiento el ortodoncia” del Título Propio Especialista en Ortodoncia, de la Universidad de Oviedo.

- Instituto Asturiano de Odontología. Profesor Odontólogo (Octubre 2017-Junio 2018). Profesora de asignatura “Procedimientos específicos del tratamiento el ortodoncia” del Título Propio Especialista en Ortodoncia, de la Universidad de Oviedo.
 - Instituto Asturiano de Odontología. Profesor Odontólogo (Octubre 2018-Julio 2019). Profesora de asignatura “Procedimientos específicos del tratamiento el ortodoncia” del Título Propio Especialista en Ortodoncia, de la Universidad de Oviedo.
 - Instituto Asturiano de Odontología. Profesor Odontólogo (Septiembre 2019-Julio 2020). Profesora de asignatura “Procedimientos específicos del tratamiento el ortodoncia” del Título Propio Especialista en Ortodoncia, de la Universidad de Oviedo.
 - Instituto Asturiano de Odontología. Profesor Odontólogo (Septiembre 2020-actualidad). Profesora de asignatura “Procedimientos específicos del tratamiento el ortodoncia” del Título Propio Especialista en Ortodoncia, de la Universidad de Oviedo.
- Profesora Asociada adscrita al Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Universidad de Oviedo (Septiembre 2019-actualidad).
 - Sustituciones eventuales en el Servicio de Salud Bucodental del SERGAS.

IDIOMAS.

- Gallego (nivel CELGA 4).
- Inglés (Preliminary English Test, Council of Europe Level B1).

CURSOS Y CONGRESOS RECIBIDOS.

- Curso de Ortodoncia: Función y desarrollo en el niño, ATM y cirugía ortognática en el adulto (Dres. Antonio Facal y Gonzalo Facal, Vigo, 4 y 5 de Abril de 2014).
- IV Simposium de Periodoncia e Implantes (Santiago de Compostela, 13 y 14 de Junio de 2014).
- I Congreso de Odontología multidisciplinar. Asociación Gallega de Formación Odontológica. (Santiago de Compostela, 4 de Octubre de 2014).
- Seminario Boca Seca, Síndrome de boca ardiente, dolor orofacial (Santiago de Compostela, 22 de Noviembre de 2014).
- Jornada Inibsa Dental (Facultad de Odontología, Santiago de Compostela, 27 de Noviembre de 2014).
- XV Congreso de la Sociedad Española de Gerodontología (Isla de la Toja, 18, 19 y 20 de Junio de 2015).
- II Simposio de Ortodoncia de la Universidad de Salamanca. Tratamiento de la clase III (Salamanca, 27 de Febrero de 2016).

- Mejora de la adhesión en ortodoncia (Profesor Alberto Albaladejo, Oviedo, 25 de Noviembre de 2016).
- Tweed philosophy and biomechanics (Profesor Giovanni Biondi, Oviedo, 28 y 29 de Abril de 2017).
- Tratamiento no quirúrgico de las maloclusiones sagitales y transversales (Dr. Alberto Albaladejo, Oviedo, 3 y 4 de Noviembre de 2017).
- Microtornillos en ortodoncia (Dr. Ignacio Faus, A Pobra do Caramiñal, 11 de Noviembre de 2017).
- Biología, biomecánica y secuencia de tratamiento (Profesor Juan Carlos Pérez Varela, Oviedo, 1 de Diciembre de 2017).
- Bioingeniería aplicada a la ortodoncia (Profesor Alberto Cervera, Oviedo, 9 de Marzo de 2018).
- Ortodoncia y cirugía ortognática. Diagnóstico y planificación de tratamiento (Profesor Eduardo Espinar, Oviedo, 13 y 14 de Abril de 2018).
- Ortodoncia in focus (Madrid, 18 y 19 de Mayo de 2018).
- Microtornillos en ortodoncia (Dr. Ignacio Faus, Oviedo, 1 de Junio de 2018).
- Treatment on wax typodont of a class i malocclusion with extraction of the first four bicuspid (La Spezia, 17, 18, 19 y 20 de Septiembre de 2018).
- V Simposio Internacional de Ortodoncia de la Universidad de Salamanca. La ortodoncia del siglo XXI: microtornillos, alineadores y autoligable (Madrid, 22 y 23 de Febrero de 2019).
- Gummetal (Dra. Teresa Cobo, Madrid, 8 y 9 de marzo de 2019).
- Sistema DAMON (Dr. García Espejo, Oviedo, 22 de marzo de 2019).
- An Introduction to Tweed Philosophy and Biomechanics (Dr. Giovanni Biondi, Oviedo, 24 al 26 de abril de 2019).
- ¿Qué Podemos hacer para mejorar la sonrisa de nuestros pacientes? (Dr. Juan Carlos Pérez Varela, Oviedo, 24 de mayo de 2019).
- Tratamiento de problemas transversales (Dra. Carmen Lorente, Oviedo, 24 de mayo de 2019).
- Curso online, SureSmile: solución en alineadores (Dra. Teresa Cobo, 16 de octubre de 2021).
- SureSmile: Claves de trabajo e implementación clínica (Dra. Angélica Iglesias, Dr. José Santos, Cangas, 12 de noviembre de 2021).
- 2º Simposio SureSmile Iberia online (20 de noviembre de 2021).

PUBLICACIONES LIBROS.

- Souto Gestal A, Garrido Castro A. (Libro completo). “Anatomía descriptiva de los órganos, sistemas y aparatos”. Ed Andavira. ISBN 978-84-8408-780-9.
- Souto Gestal A, Garrido Castro A. (Libro completo). “Anatomía descriptiva del sistema músculo-esquelético”. Ed Andavira. ISBN 978-84-8408-776-2.
- Garrido Castro A, Souto Gestal A. (Libro completo). “Libro de actividades de anatomía del aparato locomotor de la cabeza”. Ed Andavira. ISBN 978-84-8408-779-3.

- Baltar Martínez P, Garrido Castro A. (Capítulo). “Articulaciones de la cabeza y músculos de la masticación” (pp 67-77) en el libro “Morfología de la cabeza humana para el grado de odontología”. Ed Lácer.
- Garrido Castro A, Escudero Morandeira C. (Capítulo). “Músculos de la mímica” (pp 79-83) en el libro “Morfología de la cabeza humana para el grado de odontología”. Ed Lácer.
- Escudero Morandeira C, Garrido Castro A y Blanco García-Granero A. (Capítulo). “Nervios craneales” (pp 93-103) en el libro “Morfología de la cabeza humana para el grado de odontología”. Ed Lácer.

PUBLICACIONES ARTÍCULOS.

- Garrido Castro A, Fernández González M, Fernández Gato A, Suárez Quintanilla JA. “Estudio histológico del Signo de Frank y su relación con las calcificaciones carotídeas y los parámetros hematimétricos y bioquímicos sanguíneos”. Medicina oral, Patología oral y Cirugía bucal (2015) (p 50). (Factor de impacto en JCR: 1.095).
- Is there a relationship between sella turcica calcification and thyroid cartilage calcification? A random study using lateral cephalometric radiography. European Journal of Anatomy. Aceptado Mayo 2022

COMUNICACIONES ORALES.

- “Estudio histológico del Signo de Frank y su relación con las calcificaciones carotídeas y los parámetros hematimétricos y bioquímicos sanguíneos”, Congreso de la SEGER, Isla de la Toja, 19 de Junio de 2015.
- Póster: “Cambios morfológicos y dinámicos en las vías aéreas superiores inducidos por un dispositivo intraoral de avance mandibular (DAM®) en sujetos con síndrome de apnea del sueño”, II Congreso Iberoamericano de intervencionismo e imagen diagnóstica: compromiso entre calidad asistencial y avances técnicos, Sant Esteve Sesrovires (Barcelona), 5,6 y 7 de Octubre de 2017.
- Póster: “Análisis de la compensación dentoalveolar a nivel de incisivos producida tras el uso del Twin-block”, V Simposio Internacional de Ortodoncia de la Universidad de Salamanca. La ortodoncia del siglo XXI: microtornillos, alineadores y autoligable (Madrid, 22 y 23 de Febrero de 2019).
- “The sensory innervation of the human lips”, XXIX Congreso de la Sociedad Anatómica Española, Universitat Jaume I, 15,16 y 17 de Septiembre de 2021.
- “Distribution of sensory formations in human shoulder joints”, XXIX Congreso de la Sociedad Anatómica Española, Universitat Jaume I, 15,16 y 17 de Septiembre de 2021.
- “Lateral radiography as an efficient method for early detection of the thyroid calcification cartilage”. 2022 Annual Session American Association of Orthodontists. 22 de Abril de 2022

OTROS MÉRITOS.

- Beca de colaboración del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (curso académico 2014-2015).
- Miembro del comité de estudiantes del XV Congreso de la Sociedad Española de Gerodontología (La Toja, Junio 2015).
- Representante de estudiantes de la Comisión de Calidad de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Oviedo (Noviembre 2018).
- Colaborador de Honor adscrito al Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Universidad de Oviedo (curso académico 2018-2019).

Anexo 2 – Divulgación resultados

Trabajo aceptado (21.01.2022) para publicación en *European Journal of Anatomy*

Is there a relationship between sella turcica calcification and thyroid cartilage calcification? A random study using lateral cephalometric radiography

Andrea Garrido^{1,3}, Alaa Alsafadi^{1,3}, Iván Menéndez^{1,3}, Ramón Cobo^{1,2,3}, Teresa Cobo^{1,3}

1. University of Oviedo. Spain
2. Marqués de Valdecilla University Hospital. Santander. Spain
3. Instituto Asturiano de Odontología. Oviedo. Spain

•

Corresponding author

Teresa Cobo

Email: dracobo@iaodontologia.com

Address: Instituto Asturiano de Odontología, calle catedrático Jose Serrano 10 bajo

33006 Oviedo, España

Phone: +34 650 389 074

Abstract

Background: Thyroid cartilage changes begin in the second decade of life with the horn of the thyroid cartilage and spread throughout the individual's lifetime to other cartilage plates. However, the objective of the present study is to assess if there is an association between thyroid calcification and sella turcica bridging. Methods: 40 patients, 11 men and 29 women, aged between 40 and 62 years with a mean age of 48.6 years. The sample inclusion criteria of this study were age in the fourth decade, no craniofacial deformities, no history of craniofacial surgical intervention, good-quality lateral cephalometric radiographs, and good visualization of the sella turcica. Results: A total of 40 registered patients were included in the assessment of calcification

of the thyroid cartilage. Of these, 75% presented with thyroid calcifications, and 25% did not. Data on sex was available for all 40 registered patients. a total of 72.5% were female, and 27.5% were male. While in a comparison between calcification of the thyroid and calcification of the sella turcica, no statistical relationship was observed between the two variables. Conclusions: Thyroid cartilage calcification could be considered a normal part of the ageing process, while STB could appear on lateral radiographs due to superimposition of the anatomical structures. In this study, we found no relationship between thyroid cartilage calcification and STB, and large patient sample is required for evaluating calcification of the thyroid and STB.

Keywords: Sella turcica bridging, Thyroid cartilage calcification, Lateral cephalometry.

Background

Lateral radiography, introduced by Broadbent in 1931, has played an essential role in orthodontic assessment and treatment planning [1]. The main goals of lateral cephalometric radiography (LCR) are to provide detailed views of the patient's skeletal, dental, and soft-tissue morphology, to evaluate skeletal maturation and to assess a patient's progressive response to treatment. The sella turcica (ST) is an essential structural reference in cephalometric analysis. A sellar point is determined from this structure, usually located at the centre of the ST, and is considered an essential landmark in cephalometric studies [2]. The ST is a saddle-shaped bony structure located anatomically on the intracranial surface of the body of the sphenoid bone [3]. Radiographically, the size of the ST can be assessed through either linear or various area and volume measurement methods. Usually, it ranges from 4 to 12 mm in the vertical dimensions and 15 to 16 mm in the anteroposterior dimensions [2].

The hypophysis is located within this anatomical space. Any change in the size of the ST is more frequently associated with pathology; thus, the relationship between dimensional and morphological variations in the ST and various syndromes and disorders, skeletal patterns [4, 5], and dental anomalies has been investigated in previous studies using lateral radiography.

Axelsson et al. [6, 7] distinguished five different morphological variations for the ST: STB, double floor contour, oblique anterior wall, pyramidal shape of the dorsum sella (DS), and irregularity in the posterior (DS). These structures may fuse and form osseous bridges due to abnormal development of the anterior and posterior walls of the clinoid processes [8, 9]. On LCR, many crucial anatomic structures can be observed, such as the laryngeal cartilage, in which ossification and calcification have been investigated widely since 1882 [10]. When ossification begins with the lamina or cornua, the thyroid cartilage is visible on lateral cephalometric and lateral neck radiographs [11]. The thyroid cartilage is made up of hyaline cartilage as well as other structures such as cricoid and arytenoid cartilage; the hyaline cartilages calcify and ossify as part of the ageing process [10]. These changes begin in the second decade of life with the horn of the thyroid cartilage and spread throughout the individual's lifetime to other cartilage plates [10, 12, 13]. The present study aims to evaluate the relationship between STB and calcification of the thyroid cartilage.

Methods

This study included 40 patients, 11 men and 29 women, aged between 40 and 62 years with a mean age of 48.6 years. The sample inclusion criteria of this study were age in the fourth decade, no craniofacial deformities, no history of craniofacial surgical intervention, good-quality lateral cephalometric radiographs, and good visualization of the sella turcica. The cephalometric measurements were realized using Dolphin software 11.95.67 and performed by one observer with six years of orthodontic experience. On lateral radiography and after radiograph calibration, a series of specific cephalometric analysis measurements was conducted after identifying the following anatomical structures: nasion (N), sella (S), sella diameter (from the tuberculum sella (TS) to the DS), deepest point of the sella floor (SF), farthest point on the inner sellar wall (SW), most anterior point of the hyoid bone, base of the styloid process, glossal point, A point, pogonion point (Pg), anterior nasal spine (ANS) and posterior nasal spine (PNS) (Figure 1). The intersection of the palatal plane with the S-N plane, the perpendicular distance between A point and the S-N plane, the perpendicular distance between Pg and the S-N plane, and the plane formed by the

stylohyoid, styloglossal, and hyoidglossal planes was evaluated. A total of 14 values were evaluated from lateral radiography. Through radiograph assessment, scores were assigned for bridging of the sella turcica (no bridging = 0, partial bridging = 1, complete bridging = 2) (Figure 1) and calcification of the thyroid cartilage (no calcification = 0, calcification = 1) (Figure 2).

This study was conducted in accordance with the ethics defined in the Declaration of Helsinki, and approval was obtained from the research ethics committee of the Instituto Asturiano de Odontologia (Ref. IAO-21-0621).

Informed consent was obtained from all subjects and/or their legal guardian(s).

Statistical study

Quantitative variables are described as the mean and standard deviation, and qualitative variables are described as the absolute and relative frequencies. The Pearson or Spearman correlation coefficients were calculated with significance testing depending on whether the normality hypothesis was verified. The relationships between qualitative variables were evaluated with Pearson's or Fisher's chi-square test depending on whether the hypothesis about expected frequencies was fulfilled. The differences in quantitative variables between two groups were assessed using Student's t test or the Wilcoxon test for independent samples, depending on whether the normality was verified. Finally, linear models were constructed to study whether calcification influenced the variables collected, adjusting for sex and age.

The level of significance used was 0.05. Statistical analysis was carried out using the R program (R Development Core Team), version 3.6.3. Entries to include in the bibliography (R and libraries used):

- R Core Team (2020). A: Language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Corrplot. Taiyun Wei and Viliam Simko (2017). R package corrplot: Visualization of a correlation matrix (Version 0.84).

Results

A summary of the measured quantitative variables is presented below: the number of available data, mean, standard deviation, zero percentile or minimum value, 25th percentile or first quartile, 50th percentile or median, 75th or third percentile, quartile, and 100th percentile or maximum value (Table 1).

Table 1. Summary values for the measured quantitative variables.

	n	Median	SD	Percentile (%)				
				0	25	50	75	100
Age	40	48.65	6.11	32.00	45.00	48.00	53.00	62.00
Long	40	8.88	2.42	3.00	7.00	8.50	11.00	15.00
Sella turica depth	40	8.72	1.52	6.00	8.00	9.00	10.00	13.00
Diam	40	11.93	1.80	6.00	11.00	12.00	13.00	15.00
SN-A	40	55.75	4.73	50.00	52.00	55.00	60.00	68.00
SN-Pg	40	105.58	10.29	59.00	100.00	105.00	111.25	120.00
SN	40	67.12	3.74	60.00	65.00	66.00	69.25	75.00
Palatine plane angle	40	9.62	2.65	4.00	7.75	10.00	12.00	16.00
Stylohyoid distance	40	80.20	8.95	63.00	74.75	75.60	86.50	100.00
Styloglossal distance	40	94.17	6.17	82.00	90.00	95.00	98.00	108.00
Hyoglossal distance	40	36.08	5.53	20.00	38.00	38.00	40.25	50.00

A total of 40 registered patients were included in the assessment of calcification of the thyroid cartilage. Of these, 75% presented with thyroid calcifications, and 25% did not (Table 2).

Table 2. Calcification or no calcification of the thyroid cartilage variable.

	Frequency	%
Calcification	10	25
No calcification	30	75
Total	40	100

Data on sex was available for all 40 registered patients. a total of 72.5% were female, and 27.5% were male (Table 3).

Table 3. Patient sex classification

	Frequency	%
Male	11	27.5
Female	29	72.5
Total	40	100

Moreover, in a comparison between calcification of the thyroid and calcification of the sella turcica, no statistical relationship was observed between the two variables (Fisher's test, p value = 0.135) (Table 4).

Table 4. Calcification of the thyroid and calcification of the sella turcica

	n	%	n	%
No	6	60.00	9	30.00
Yes	4	40.00	21	70.00

To determine whether the behaviour of the depth from the sella turcica to the SF differs between sexes, various comparisons were made, as detailed in the table below. Given that the normality hypothesis was not rejected for all modalities (Shapiro–Wilk test: Male, p value = 0.111; Female, p value = 0.067) and that the hypothesis of equality of the two population variances was not rejected (F test of variances, p value = 0.97), the hypothesis of equality of population means cannot be rejected (Student's t test, p value = 0.824) (Table 5).

Table 5. The depth from the sella turcica to the SF and patient sex.

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Male	11	8.64	9.00	1.50	7.50	9.00
Female	29	8.76	9.00	1.55	8.00	10.00

To determine whether the behaviour of the anteroposterior maximum diameter of the TS to the most posterior point of the sella turcica differs according to sex, various comparisons were conducted, as detailed in the table below. Given that the normality hypothesis was rejected for some of the modalities (Shapiro–Wilk test: Male, p value = 0.312; Female, p value = 0.039) and the reduced sample size, the hypothesis that the averages are equal cannot be rejected (Wilcoxon test, p value = 0.547) (Table 6).

Table 6. Anteroposterior maximum diameter of the TS to the most posterior point of the sella turcica and patient sex

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Male	11	11.82	12.00	1.47	11.00	12.50
Female	29	11.97	12.00	1.94	11.00	13.00

Furthermore, to determine if the behaviour of the perpendicular SN-distance differs according to sex, various tests were conducted, as detailed in Table 7 below. Given that the normality hypothesis was rejected for some of the modalities (Shapiro–Wilk test: Male, p value = 0.01; Female, p value = 0.001) and the reduced size of the sample, the hypothesis that the averages are equal can be rejected (Wilcoxon test, p value <0.001).

Table 7. The perpendicular SN-distance differs according to sex

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Male	11	70.45	70.00	3.33	68.00	72.50
Female	29	65.86	66.00	3.08	64.00	69.00

Likewise, to determine whether the S-N distance differs according to sex, various tests were conducted, as detailed in Table 8 below. Given that the normality hypothesis was not rejected for all modalities (Shapiro–Wilk test: Male, p value = 0.276; Female, p value = 0.246) and the hypothesis of equality of the two population variances (F test of variances, p value = 0.704), the hypothesis of equality of population means can be rejected (Student's t test, p value <0.001).

Table 8. The S-N distance and patient sex

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Male	11	91.73	90.00	6.34	90.00	95.00
Female	29	75.83	75.00	5.03	74.00	78.00

To determine if the behaviour of the stylogenic distance differs according to sex, various tests were conducted, as detailed in Table 9 below. Since the hypothesis of normality was not rejected for all modalities (Shapiro–Wilk test, Male, p value = 0.228; Female, p value = 0.379) and that the hypothesis of equality of the two population variances was not rejected (F test of variances, p value = 0.159), the hypothesis of equality of population means can be rejected (Student's t test, p value = 0.001).

Table 9. The stylogenic and patient sex

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
Male	11	99.00	98.00	3.87	95.50	101.00
Female	29	92.34	92.00	5.92	90.00	95.00

To determine whether the behaviour of age differs according to the TCscore, various tests were conducted, which are detailed in Table 10 below. Considering the sufficient sample size and the result of the normality test (Shapiro–Wilk test, no thyroid calcifications: p value = 0.043), the hypothesis that the means are equal can be rejected (Wilcoxon test, p value = 0.042).

Table 10. The thyroid calcification and no calcification

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No thyroid calcification	10	51.50	53.00	4.25	48.50	53.75
Thyroid calcification	30	47.70	46.50	6.40	44.25	51.00

Moreover, to determine if the behaviour of the depth from the sella turcica to the SF differs according to the TCscore, various tests were conducted, as detailed in Table 11 below. Considering the sufficient sample size, that the hypothesis of normality was not rejected in all modalities (Shapiro–Wilk test, no thyroid calcifications: p value = 0.119) and that the hypothesis of equality of the two population variances was not rejected (F test of variances, p value = 0.893), the hypothesis of equality of population means cannot be rejected (Student's t test, p value = 0.374).

Table 11. The depth from the sella turcica to the SF differs according to the thyroid calcification score

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No thyroid calcification	10	9.10	9.00	1.45	9.00	9.75
Thyroid calcification	30	8.60	8.50	1.54	8.00	9.75

To determine if the behaviour of the ante-post maximum diameter TS- most posterior point differs according to the thyroid calcification score, various tests were conducted, as detailed in Table 12 below. Considering the sufficient sample size, that the hypothesis of normality was not rejected for all modalities (Shapiro–Wilk test, no thyroid calcifications: p value = 0.151) and that the hypothesis of equality of the two population variances was not rejected (F test of variances, 12 p values = 0.384), the hypothesis of equality of population means can be accepted (Student's t test, p value = 0.076).

Table 12. Ante-post maximum diameter TS- most posterior point according to the thyroid calcification score

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No thyroid calcification	10	12.80	13.00	1.40	12.00	13.00
Thyroid calcification	30	11.63	12.00	1.85	11.00	13.00

To determine if the behaviour of the stylohyoid distance differs according to the thyroid calcification score, various tests were conducted, as detailed in Table 13 below. Considering the sufficient sample size, that the hypothesis of normality was not rejected for all modalities (Shapiro–Wilk test, no thyroid calcifications: p value = 0.136) and that the hypothesis of equality of the two population variances was not rejected (F test of variances, p value = 0.103), the hypothesis of equality of population means can be rejected (Student's t test, p value <0.001).

Table 13. Stylohyoid distance according to the thyroid calcification score

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No thyroid calcification	10	88.60	92.50	9.94	80.00	95.99
Thyroid calcification	30	77.40	75.00	6.69	74.00	82.25

To determine whether the behaviour of the greater anteroposterior DS-TS length differs according to the sella turcica calcification score, various comparisons were conducted, as detailed in Table 14 below. Given that the normality hypothesis was not rejected for all modalities (Shapiro–Wilk test: No, p value = 0.216; Yes, p value = 0.217) and that the hypothesis of equality of the two population variances was not rejected (F test of variances, p value = 0.402), the hypothesis of equality of population means can be rejected (Student's t test, p value <0.001).

Table 14. Anteroposterior DS-TS length according to the sella turcica calcification score

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No	15	10.73	11.00	2.19	10.00	11.50
Yes	25	7.76	8.00	1.81	7.00	9.00

To determine whether the depth from the maximum anterior-posterior diameter of the TS to the most posterior point of the TS differs according to the calcification of the sella turcica, various comparisons were conducted, as detailed in Table 15 below. Since the hypothesis of normality was rejected for some of the modalities (Shapiro–Wilk test: No, p value = 0.287; Yes, p value = 0.025), and the reduced sample size, the hypothesis that the averages are equal can be rejected (Wilcoxon test, p value = 0.018).

Table 15. The maximum anterior-posterior diameter of the TS to the most posterior point of the TS differs according to the calcification of the sella turcica

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No	15	12.80	13.00	1.52	12.00	13.50
Yes	25	11.40	11.00	1.78	11.00	12.00

To determine whether the behaviour of the stylogenic distance differs according to the calcification of the sella turcica, various tests were conducted, as detailed in the table 16 below. Given that the normality hypothesis was not rejected for all modalities (Shapiro–Wilk test: No, p value = 0.645; Yes, p value = 0.559) and that the hypothesis of equality of the two population variances was not rejected (F test of variances, p value = 0.372), the hypothesis of equality of population means can be rejected (Student's t test, p value = 0.026).

Table 16. The stylogenic distance according to the calcification of the sella turcica

	n	Mean	Median	SD	P25	P75
No	15	96.93	95.00	6.58	95.00	101.00
Yes	25	92.52	93.00	5.38	90.00	96.00

Discussion

The lateral cephalometric radiograph provides a specialized lateral skull view that allows clinicians to investigate facial type, growth pattern, the relationship of the jaw and teeth and the anatomy of the anatomical positioning of cervical vertebral hyoid bone and, on occasion, the laryngeal cartilage. After adolescence, human thyroid cartilage typically undergoes terminal differentiation and mineralization [14]. Most of the previously cartilaginous human skeletal elements ossify by this point, and the epiphyseal disks close [14]. In both sexes, ossification begins at the posterior border, lower margin, and inferior horn of the thyroid cartilage [15]. Most male thyroid cartilage ossifies by approximately age 70, but female cartilage never completely ossifies, leaving the ventral half cartilaginous. [15]. When ossification of the thyroid cartilage is seen on a lateral cephalometric radiograph at a young age, further imaging with ultrasound (US), computerized tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI) may help rule out parathyroid adenomas [15].

The degree and frequency of thyroid cartilage ossification are lower in females than in males, especially in the anterior aspect. However, the degree and frequency of cricoid calcification are also lower in females than in males [15]. For both sexes, however, the degree of ossification of the thyroid and cricoid increases with age. Furthermore, ossification begins in the posterior region of the thyroid cartilage in both sexes at 18 to 20 years. According to the present study, a higher incidence of thyroid cartilage was observed in females than in males, which this phenomenon could be related to many factors, such as hormonal factors, especially for women in the fourth decade of life, a history of hyperthyroidism or a previous history of cancer.

STB is described as calcification of the clinoid processes without apparent clinical signs, and symptoms should be considered a standard variant of sella turcica anatomy [9, 16]. Moreover, Suleyman et al. [17] believed that STB could be considered a developmental anomaly. Bridging of the sella turcica can be induced by a variety of factors, the most common of which is the appearance of fusion between the anterior and posterior structures on lateral radiography due to superposition of the structures despite the absence of genuine bone fusion [17].

Several 2D radiographic studies have investigated the phenomena of STB. Müller reported an incidence of 3.8%, while Cederberg et al reported an incidence of 8% in a study of 225 subjects. Furthermore, Jewett reported an incidence of 13% in a study of 100 normal subjects. The increased frequency of complete bridging on lateral cephalometric radiography can be partly explained by the 2D view provided, which makes it difficult to discriminate between true STB and the appearance of fusion between the clinoid process because of radiographic superimposition [7]. Through this study, 37.5% of subjects showed no STB, 57.5% of subjects showed partial STB, and 5% showed complete STB. Our results coincide with other surveys. A study conducted by Cederberg et al [18] on 255 patients showed that the percentage of partial sella turcica calcification was 68.8% on lateral radiographs.

The objective of this study was to assess whether there was a relationship between thyroid cartilage calcification and STB. However, the results of statistical analysis showed that there was no relationship between these structures.

Additionally, statistical analysis revealed that regarding the anterior-posterior dimension (DS-TS) of the sella turcica, there was no relationship with sex (P value = 0.358). Similarly, we found that there was no relationship between the depth of the sella turcica sex (P value = 0.824). However, an analysis of the stylohyoid distance and sex showed a significant relationship in women (P value = 0.06) but not in men (p value = 0.2).

Whether age plays a role in calcification remains controversial; thus, the pathologies that occur in the human body have been assessed in many studies in terms of the relationship with age. In this study, we also evaluated the relationship between age and calcification of the thyroid cartilage. Statistical analyses showed a significant relationship between age and TC (p value = 0.04). This result coincides with other studies, which indicate that calcification of the thyroid cartilage starts in the 25th year and that by the 65th year, the cartilage has become completely ossified [11]. Furthermore, a significant result was obtained when we compared calcification of the thyroid cartilage and stylohyoid and stylogenic calcification (p value = 0.01, P value = 0.01), respectively.

Due to the lack of studies on the relationship between calcification of both the sella turcica and thyroid cartilage, a large sample size and advanced radiographic techniques such as CBCT are required to fully evaluate both structures. This study was limited by the patient sample size and the radiographic 2D technique used in this study.

Conclusions

Thyroid cartilage calcification could be considered a normal part of the ageing process, while STB could appear on lateral radiographs due to superimposition of the anatomical structures. In this study, we found no relationship between thyroid cartilage calcification and STB, and large patient sample is required for evaluating calcification of the thyroid and STB.

List of abbreviations

Sella turcica (ST), Thyroid calcification (TC), Sella turcica bridging (STB)

Declarations

Not applicable

Ethics approval and consent to participate

The Ethics Committee of the Instituto Asturiano de Odontología, at the meeting held on June 4th, 2021, approved the study entitled Cephalometric Study of the relationship between laryngeal and petroclinoid calcifications, with de Reference Number: IAO-21-0601.

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

Not applicable

Competing interests

Not applicable

Funding

Not applicable

Authors' contributions

Andrea Garrido analysed the data and carried out the work; Alaa Alsafadi directed the structure; Iván Menéndez performed the literature review; Ramón Cobo provided, as an otolaryngologist, knowledge of thyroid calcification, cephalometry and sella turcica, Teresa Cobo conceived the idea and the development approach.

Acknowledgements

The authors would like to appreciate the Statistical Consulting Unit of the University of Oviedo for helping with the statistical analyses.

References

1. Durão AR, Alqerban A, Ferreira AP, Jacobs R. Influence of lateral cephalometric radiography in orthodontic diagnosis and treatment planning. *Angle Orthod.* 2015;85:206-10.
2. Sathyanarayana HP, Kailasam V, Chitharanjan AB. Sella turcica-Its importance in orthodontics and craniofacial morphology. *Dent Res J (Isfahan).* 2013;10:571-5.
3. Kaya Y, Öztaş E, Goymen M, Keskin S. Sella turcica bridging and ponticulus posticus calcification in subjects with different dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2021;159:627-34.
4. Alkofide EA. The shape and size of the sella turcica in skeletal Class I, Class II, and Class III Saudi subjects. *Eur J Orthod.* 2007;29:457-63.
5. Meyer-Marcotty P, Reuther T, Stellzig-Eisenhauer A. Bridging of the sella turcica in skeletal Class III subjects. *Eur J Orthod.* 2010;32:148-53.

6. Axelsson S, Storhaug K, Kjaer I. Post-natal size and morphology of the sella turcica. Longitudinal cephalometric standards for Norwegians between 6 and 21 years of age. *Eur J Orthod.* 2004;26:597-604.
7. Acevedo AM, Lagravere-Vich M, Al-Jewair T. Diagnostic accuracy of lateral cephalograms and cone-beam computed tomography for the assessment of sella turcica bridging. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2021;160:231-9.
8. Leonardi R, Farella M, Cobourne MT. An association between sella turcica bridging and dental transposition. *Eur J Orthod.* 2011;33:461-5.
9. Scribante A, Sfondrini MF, Cassani M, Fraticelli D, Beccari S, Gandini P. Sella turcica bridging and dental anomalies: is there an association? *Int J Paediatr Dent.* 2017;27:568-73.
10. Aramaki T, Ikeda T, Usui A, Funayama M. Age estimation by ossification of thyroid cartilage of Japanese males using Bayesian analysis of postmortem CT images. *Leg Med (Tokyo).* 2017;25:29-35.
11. Mupparapu M, Vuppalapati A. Ossification of laryngeal cartilages on lateral cephalometric radiographs. *Angle Orthod.* 2005;75:196-201.
12. Garvin HM. Ossification of laryngeal structures as indicators of age. *J Forensic Sci.* 2008;53:1023-7.
13. Tabatabaee SM, Vasheghani Farahani M, Alimohammadi A, Shekarchi B. Investigating the association between chronological age and thyroid cartilage ossification using CT imaging. *Med J Islam Repub Iran.* 2020;34:130.
14. Kirsch T, Claassen H. Matrix vesicles mediate mineralization of human thyroid cartilage. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:292-7.

15. Mupparapu M, Vuppalapati A. Detection of an early ossification of thyroid cartilage in an adolescent on a lateral cephalometric radiograph. *Angle Orthod.* 2002;72:576-8.
16. Baidas LF, Al-Kawari HM, Al-Obaidan Z, Al-Marhoon A, Al-Shahrani S. Association of sella turcica bridging with palatal canine impaction in skeletal Class I and Class II. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2018;10:179-87.
17. Suleyman KB, Karaman A, Yasa Y. Relationship between sella turcica bridging and cephalometric parameters in adolescents and young adults. *Oral Radiol.* 2019;35:245-50.
18. Cederberg RA, Benson BW, Nunn M, English JD. Calcification of the interclinoid and petroclinoid ligaments of sella turcica: a radiographic study of the prevalence. *Orthod Craniofac Res.* 2003;6:227-32.

Figure legends

Figure 1: Sella Turcica and thyroid cartilage classification. **A-** Sella Turcica non bridging. **B-** Patient with parcial Sella turcica bridging. **C-** Sella turcica with complete bridging.

Figure 2: Thyroid cartilage classification. **A-** Thyroid cartilage calcification. **B-** Thyroid cartilage with no calcification

Anexo 3 – Estudio estadístico completo

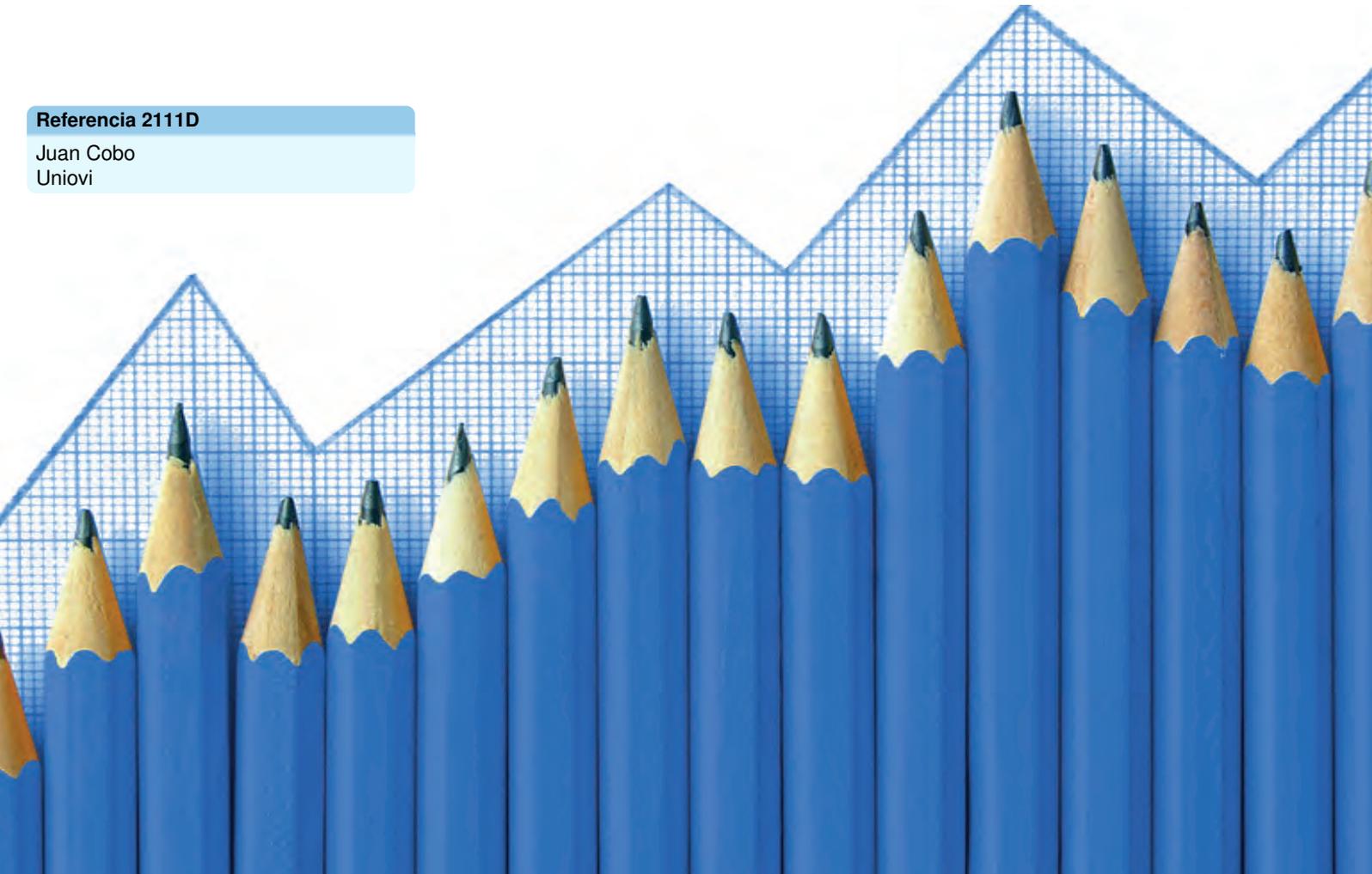


Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Unidad de Consultoría Estadística

Referencia 2111D

Juan Cobo
Uniovi



En toda publicación o comunicación de los resultados del presente trabajo ha de quedar patente el apoyo recibido por parte de la Unidad de Consultoría Estadística de los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo.

© Universidad de Oviedo
Unidad de Consultoría Estadística
<http://www.sct.uniovi.es>
Edificio Polivalente- Campus de Gijón
Tel. 985 182309 (interno 2309)
iglesiasctania@uniovi.es

Índice

1 Metodología	5
2 Descriptivo	5
2.1 Grupo	5
2.2 Género	5
2.3 Calcificación de la silla turca	6
2.4 Cuantitativas	6
3 Diferencias según género	7
3.1 Relación entre <i>Edad y Género</i>	7
3.2 Relación entre <i>Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS y Género</i>	7
3.3 Relación entre <i>Profundidad de la silla turca hasta SF y Género</i>	7
3.4 Relación entre <i>Diametro ant-post maximo TS-punto mas posterior y Género</i>	8
3.5 Relación entre <i>Perpendicular SN-A distancia y Género</i>	8
3.6 Relación entre <i>Perpendicular SN-Pg y Género</i>	9
3.7 Relación entre <i>Distancia S-N y Género</i>	9
3.8 Relación entre <i>Angulo entre plano palatino y plano SN y Género</i>	10
3.9 Relación entre <i>Distancia estilohioidea y Género</i>	10
3.10 Relación entre <i>Distancia estilogeniana y Género</i>	11
3.11 Relación entre <i>Distancia geniohioidea y Género</i>	11
4 Diferencias según calcificación tiroides	12
4.1 Relación entre <i>Edad y Grupo</i>	12
4.2 Relación entre <i>Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS y Grupo</i>	12
4.3 Relación entre <i>Profundidad de la silla turca hasta SF y Grupo</i>	13
4.4 Relación entre <i>Diametro ant-post maximo TS-punto mas posterior y Grupo</i>	13
4.5 Relación entre <i>Perpendicular SN-A distancia y Grupo</i>	14
4.6 Relación entre <i>Perpendicular SN-Pg y Grupo</i>	14
4.7 Relación entre <i>Distancia S-N y Grupo</i>	15
4.8 Relación entre <i>Angulo entre plano palatino y plano SN y Grupo</i>	15
4.9 Relación entre <i>Distancia estilohioidea y Grupo</i>	16
4.10 Relación entre <i>Distancia estilogeniana y Grupo</i>	16
4.11 Relación entre <i>Distancia geniohioidea y Grupo</i>	17
5 Diferencias según calcificación silla turca	17
5.1 Relación entre <i>Edad y Calcificación de la silla turca</i>	17
5.2 Relación entre <i>Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS y Calcificación de la silla turca</i>	18
5.3 Relación entre <i>Profundidad de la silla turca hasta SF y Calcificación de la silla turca</i>	18
5.4 Relación entre <i>Diametro ant-post maximo TS-punto mas posterior y Calcificación de la silla turca</i>	19
5.5 Relación entre <i>Perpendicular SN-A distancia y Calcificación de la silla turca</i>	19
5.6 Relación entre <i>Perpendicular SN-Pg y Calcificación de la silla turca</i>	20
5.7 Relación entre <i>Distancia S-N y Calcificación de la silla turca</i>	20
5.8 Relación entre <i>Angulo entre plano palatino y plano SN y Calcificación de la silla turca</i>	21
5.9 Relación entre <i>Distancia estilohioidea y Calcificación de la silla turca</i>	21
5.10 Relación entre <i>Distancia estilogeniana y Calcificación de la silla turca</i>	22
5.11 Relación entre <i>Distancia geniohioidea y Calcificación de la silla turca</i>	22
6 Relación entre Calcificación de la silla turca y Grupo	23
7 Correlaciones entre medidas numéricas	23

8 Modelos de regresión	26
8.1 Longitud anteroposterior mayor	26
8.2 Profundidad silla turca	26
8.3 Diámetro ant-post maximo	26
8.4 Perpendicular SN-A distancia	26
8.5 Perpendicular SN-Pg	26
8.6 Distancia S-N	26
8.7 Angulo entre plano palatino plano SN	27
8.8 Distancia estilohioidea	27
8.9 Distancia estilogeniana	27
8.10 Distancia geniohioidea	27

1. Metodología

Se realizó un análisis descriptivo proporcionando medidas de posición y dispersión para las cuantitativas, y distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas. Se calculan los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman junto con la significación del test, en función de la verificación o no de la hipótesis de normalidad. Las relaciones entre variables cualitativas se evalúan con el test Chi Cuadrado de Pearson o de Fisher según se cumpla o no la hipótesis sobre frecuencias esperadas. Las diferencias de variables cuantitativas entre dos grupos se valoran a través del test t de Student o de Wilcoxon para muestras independientes según se verifique la normalidad.

Por último, se construyen modelos lineales para estudiar si las calcificaciones influyen o no sobre las variables recogidas, ajustando por sexo y edad.

El nivel de significación empleado fue 0.05.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 3.6.3.

Entradas para incluir en la bibliografía (R y librerías empleadas):

- R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- *Corrplot*. Taiyun Wei and Viliam Simko (2017). R package *corrplot*: Visualization of a Correlation Matrix (Version 0.84). Available from <https://github.com/taiyun/corrplot>

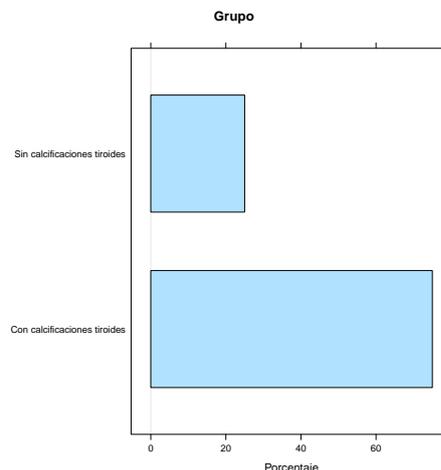


2. Descriptivo

2.1. Grupo

Respecto a la variable *Grupo*, se disponen de 40 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Con calcificaciones tiroides* (75%) y *Sin calcificaciones tiroides* (25%).

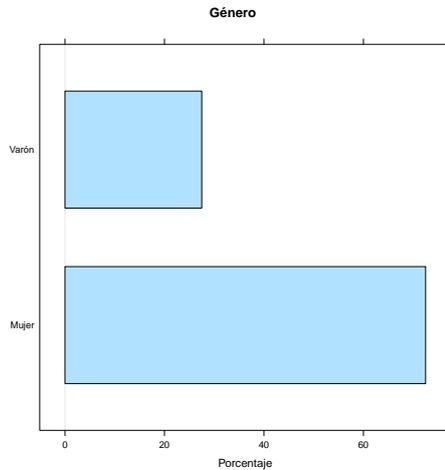
	Frec.	%
Sin cal tiroides	10	25.0
Con cal tiroides	30	75.0
Total	40	100.0



2.2. Género

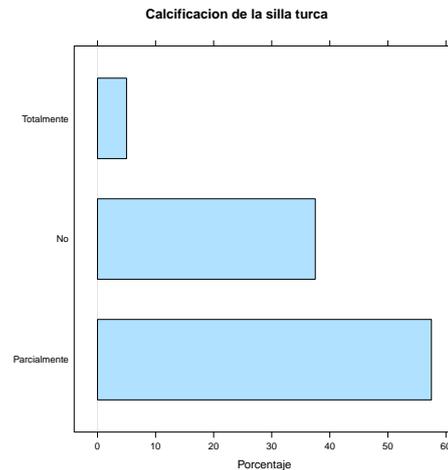
Respecto a la variable *Género*, se disponen de 40 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Mujer* (72.5%) y *Varón* (27.5%).

	Frec.	%
Varón	11	27.5
Mujer	29	72.5
Total	40	100.0



2.3. Calcificación de la silla turca

Respecto a la variable *Calcificación de la silla turca*, se disponen de 40 casos registrados. Se obtiene la siguiente distribución de frecuencias: *Parcialmente* (57.5%), *No* (37.5%) y *Totalmente* (5%).



	Frec.	%
No	15	37.5
Parcialmente	23	57.5
Totalmente	2	5.0
Total	40	100.0

2.4. Cuantitativas

A continuación se presentan los principales valores resumen para las variables medidas, todas ellas cuantitativas: número de datos disponibles, media, desviación típica, percentil 0 o valor mí-

nimo, percentil 25 o primer cuartil, percentil 50 o mediana, percentil 75 o tercer cuartil y percentil 100 o valor máximo.

	n	Media	D.típ.	Percentiles (%)				
				0	25	50	75	100
edad	40	48.65	6.11	32.00	45.00	48.00	53.00	62.00
long	40	8.88	2.42	3.00	7.00	8.50	11.00	15.00
profsillaturca	40	8.72	1.52	6.00	8.00	9.00	10.00	13.00
diam	40	11.93	1.80	6.00	11.00	12.00	13.00	15.00
sna	40	55.75	4.73	50.00	52.00	55.00	60.00	68.00
snpg	40	105.58	10.29	59.00	100.00	105.00	111.25	120.00
sn	40	67.12	3.74	60.00	65.00	66.00	69.25	75.00
angulopalatino	40	9.62	2.65	4.00	7.75	10.00	12.00	16.00
distanciaestilohioidea	40	80.20	8.95	63.00	74.75	76.50	86.50	100.00
distanciaestilogeniana	40	94.17	6.17	82.00	90.00	95.00	98.00	108.00
distanciageniohioidea	40	36.08	6.53	20.00	33.00	38.00	40.25	50.00

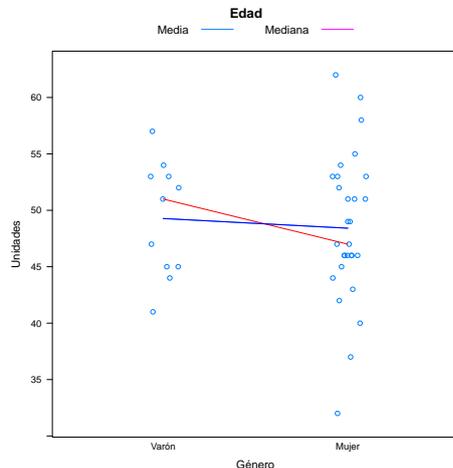
3. Diferencias según género

3.1. Relación entre *Edad* y *Género*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Edad* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	49.27	51.00	5.08	45.00	53.00
Mujer	29	48.41	47.00	6.53	46.00	53.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.521 y test de Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.773) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.409), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.697).



Valoración

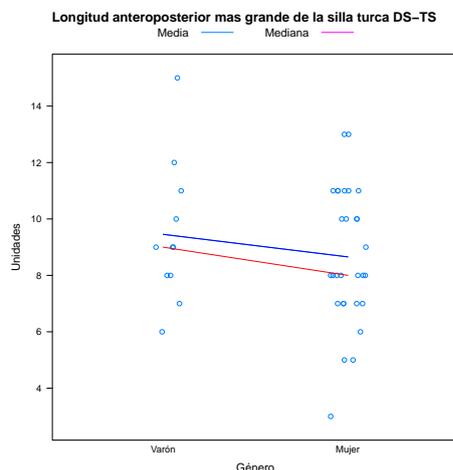
Los grupos no presentan diferencias significativas

3.2. Relación entre *Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS* y *Género*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	9.45	9.00	2.50	8.00	10.50
Mujer	29	8.66	8.00	2.39	7.00	11.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.474 y test de Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.282) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.8), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.358).



Valoración

Los grupos no presentan diferencias significativas

3.3. Relación entre *Profundidad de la silla turca hasta SF* y *Género*

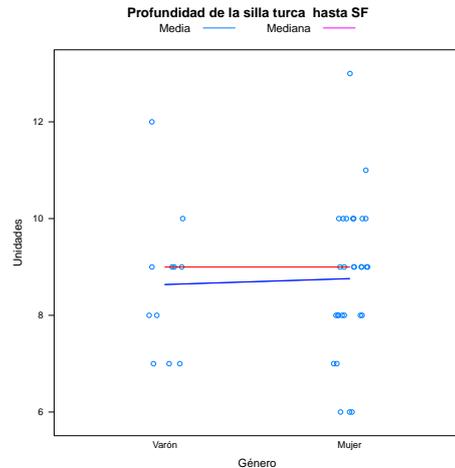
Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Profundidad de la silla turca hasta*

SF difiere según los distintos niveles de la varia-

ble *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	8.64	9.00	1.50	7.50	9.00
Mujer	29	8.76	9.00	1.55	8.00	10.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.111 y test de Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.067) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.97), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.824).



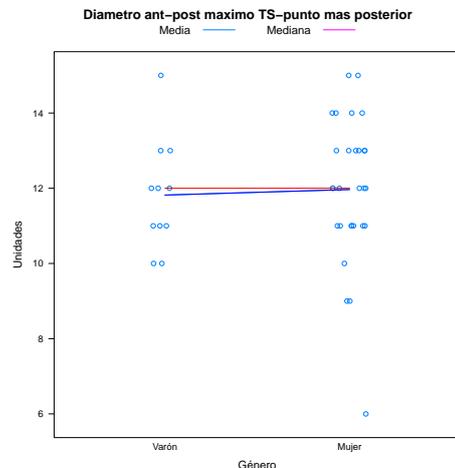
Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

3.4. Relación entre *Diametro ant-post maximo TS-punto mas posterior* y *Género*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Diametro ant-post maximo TS-punto mas posterior* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	11.82	12.00	1.47	11.00	12.50
Mujer	29	11.97	12.00	1.94	11.00	13.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.312 y test de Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.039), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que no se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.547).



Valoración
No se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

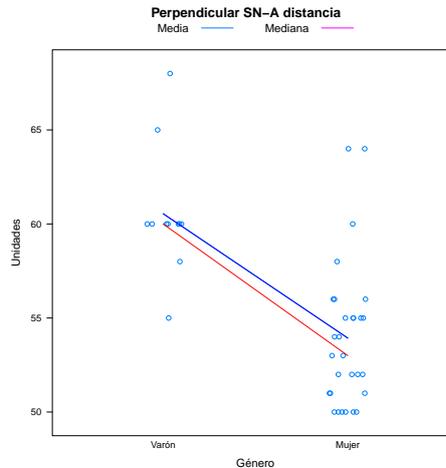
3.5. Relación entre *Perpendicular SN-A distancia* y *Género*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Perpendicular SN-A distancia* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla

aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	60.55	60.00	3.39	60.00	60.00
Mujer	29	53.93	53.00	3.83	51.00	55.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.01 y test de Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.001), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor<0.001).



Valoración

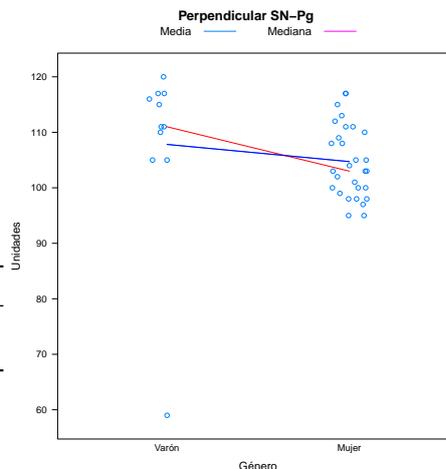
Se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

3.6. Relación entre *Perpendicular SN-Pg* y *Género*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Perpendicular SN-Pg* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	107.82	111.00	16.91	107.50	116.50
Mujer	29	104.72	103.00	6.52	100.00	110.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor<0.001 y test de Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.163), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.015).



Valoración

Se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

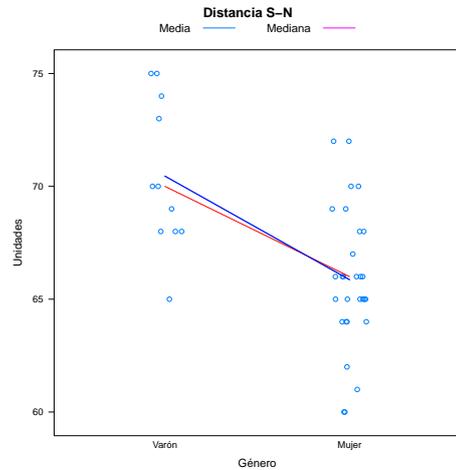
3.7. Relación entre *Distancia S-N* y *Género*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia S-N* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	70.45	70.00	3.33	68.00	73.50
Mujer	29	65.86	66.00	3.08	64.00	68.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.276 y test de

Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.246) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.704), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor<0.001).



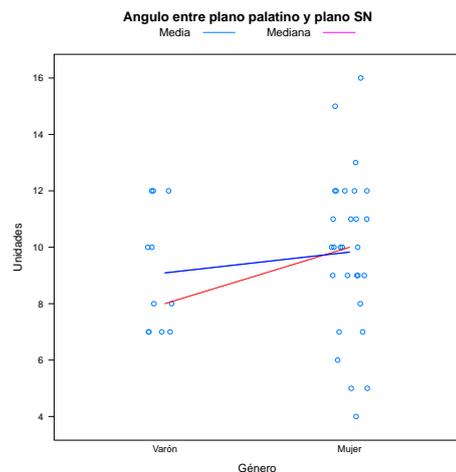
Valoración
Los grupos tienen comportamientos diferentes.

3.8. Relación entre *Angulo entre plano palatino y plano SN* y *Género*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Angulo entre plano palatino y plano SN* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	9.09	8.00	2.17	7.00	11.00
Mujer	29	9.83	10.00	2.82	9.00	12.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.012 y test de Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.499), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que no se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.418).



Valoración
No se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

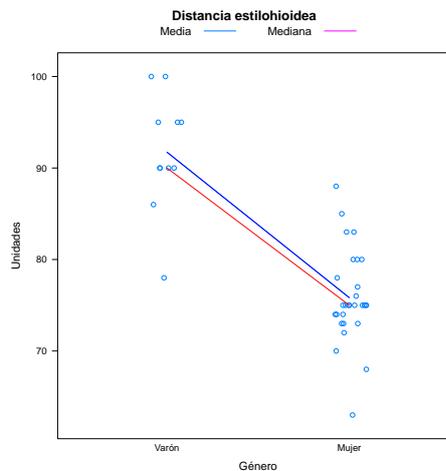
3.9. Relación entre *Distancia estilohioidea* y *Género*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia estilohioidea* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	91.73	90.00	6.34	90.00	95.00
Mujer	29	75.83	75.00	5.03	74.00	78.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.261 y test de Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.068) y que no se

rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.322), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor<0.001).



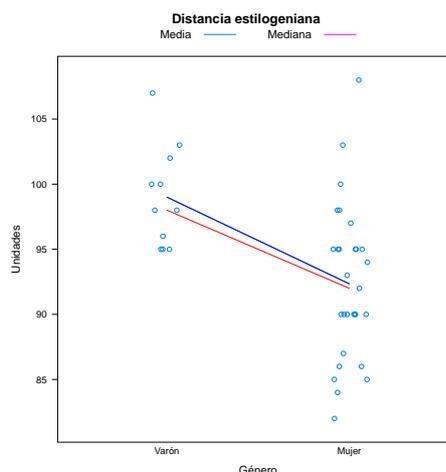
Valoración
Los grupos tienen comportamientos diferentes.

3.10. Relación entre *Distancia estilogeniana* y Género

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia estilogeniana* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	99.00	98.00	3.87	95.50	101.00
Mujer	29	92.34	92.00	5.92	90.00	95.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.228 y test de Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.379) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.159), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.001).



Valoración
Los grupos tienen comportamientos diferentes.

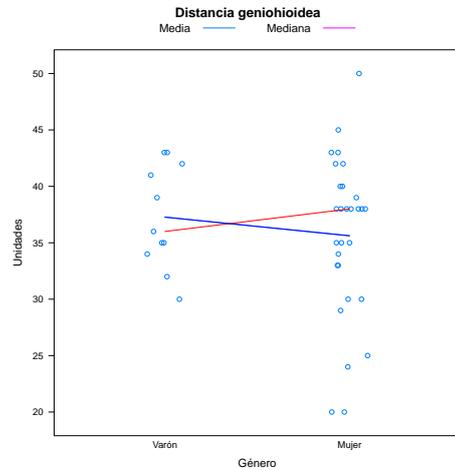
3.11. Relación entre *Distancia geniohioidea* y Género

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia geniohioidea* difiere según los distintos niveles de la variable *Género* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Varón	11	37.27	36.00	4.56	34.50	41.50
Mujer	29	35.62	38.00	7.16	33.00	40.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Varón*, p-valor=0.359 y test de

Shapiro-Wilk, *Mujer*, p-valor=0.167) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.136), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.482).



Valoración

Los grupos no presentan diferencias significativas

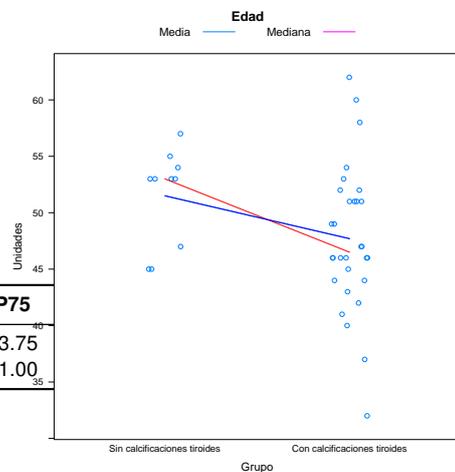
4. Diferencias según calcificación tiroides

4.1. Relación entre *Edad* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Edad* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	51.50	53.00	4.25	48.50	53.75
Con cal tiroides	30	47.70	46.50	6.40	44.25	51.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra y el resultado del test de normalidad (test de Shapiro-Wilk, *Sin calcificaciones tiroides*, p-valor=0.043), se obtiene que se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.042).



Valoración

Se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

4.2. Relación entre *Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS* y *Grupo*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS* difiere según los dis-

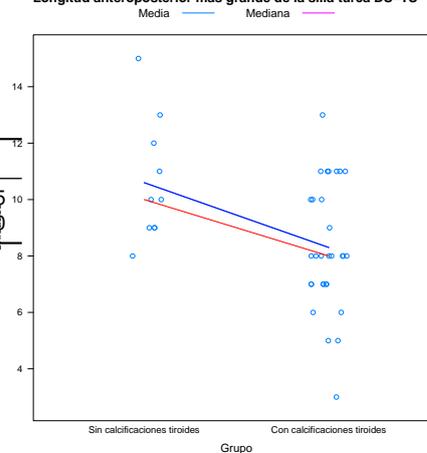
tintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación deta-

lamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	10.60	10.00	2.17	9.00	11.75
Con cal tiroides	30	8.30	8.00	2.25	7.00	10.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Sin calcificaciones tiroides*, p-valor=0.299) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.977), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.007).

Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS



Valoración

Los grupos tienen comportamientos diferentes.

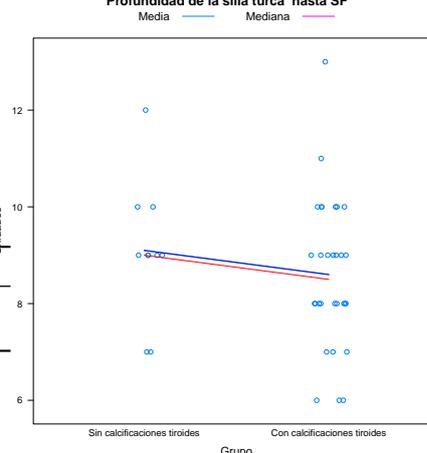
4.3. Relación entre Profundidad de la silla turca hasta SF y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Profundidad de la silla turca hasta SF* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	9.10	9.00	1.45	9.00	9.75
Con cal tiroides	30	8.60	8.50	1.54	8.00	9.75

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *Sin calcificaciones tiroides*, p-valor=0.119) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.893), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.374).

Profundidad de la silla turca hasta SF



Valoración

Los grupos no presentan diferencias significativas

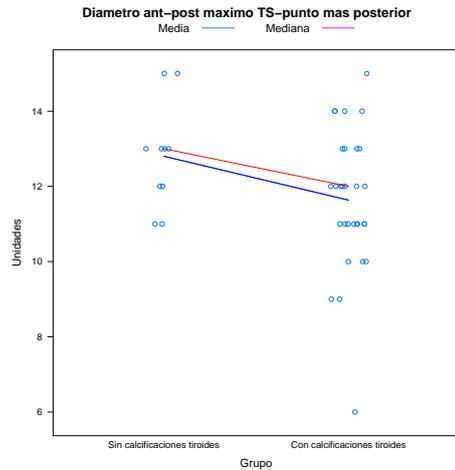
4.4. Relación entre Diametro ant-post maximo TS-punto mas posterior y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Diametro ant-post maximo TS-punto mas posterior* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detalla-

mos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	12.80	13.00	1.40	12.00	13.00
Con cal tiroides	30	11.63	12.00	1.85	11.00	13.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, Sin calcificaciones tiroides, p-valor=0.151) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.384), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.076).



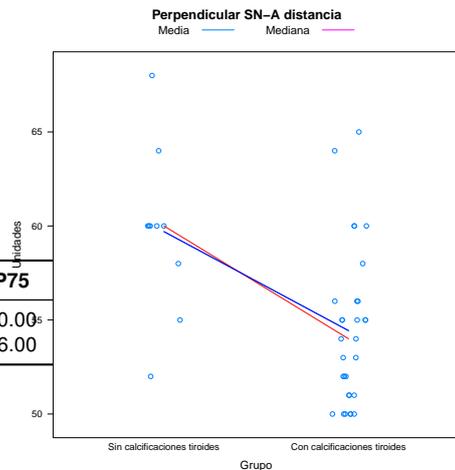
Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

4.5. Relación entre Perpendicular SN-A distancia y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Perpendicular SN-A distancia* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	59.70	60.00	4.37	58.50	60.00
Con cal tiroides	30	54.43	54.00	4.12	51.00	56.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, Sin calcificaciones tiroides, p-valor=0.34) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.756), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.001).



Valoración
Los grupos tienen comportamientos diferentes.

4.6. Relación entre Perpendicular SN-Pg y Grupo

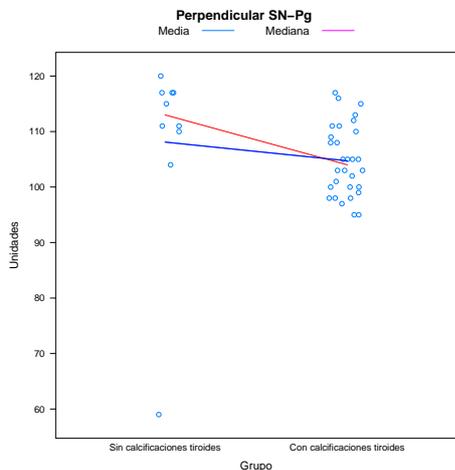
Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Perpendicular SN-Pg* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	108.10	113.00	17.87	110.25	117.00
Con cal tiroides	30	104.73	104.00	6.34	100.00	109.75

Considerando el suficiente tamaño de muestra y el resultado del test de normalidad (test

de Shapiro-Wilk, Sin calcificaciones tiroides, p-valor<0.001), se obtiene que se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.011).

Valoración
Se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

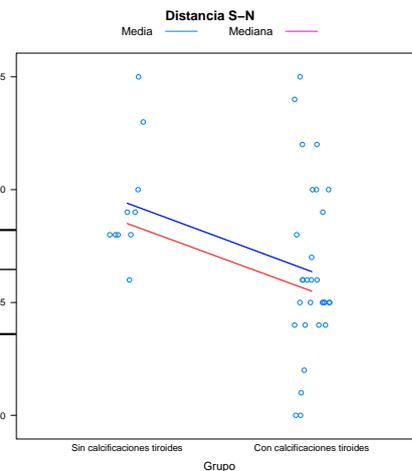


4.7. Relación entre Distancia S-N y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia S-N* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	69.40	68.50	2.67	68.00	69.75
Con cal tiroides	30	66.37	65.50	3.76	64.25	68.75

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, Sin calcificaciones tiroides, p-valor=0.059) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.282), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.024).



Valoración
Los grupos tienen comportamientos diferentes.

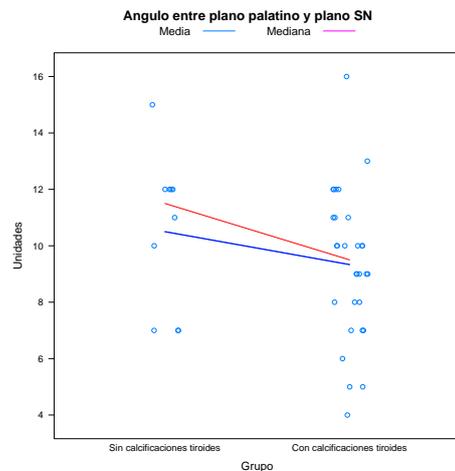
4.8. Relación entre Angulo entre plano palatino y plano SN y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Angulo entre plano palatino y plano SN* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	10.50	11.50	2.72	7.75	12.00
Con cal tiroides	30	9.33	9.50	2.60	8.00	11.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-

Wilk, Sin calcificaciones tiroides, p-valor=0.092) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.8), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.232).



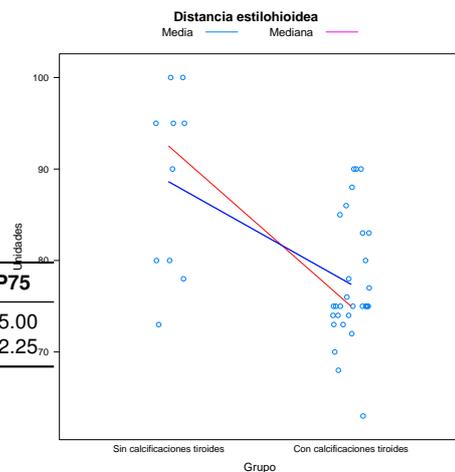
Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

4.9. Relación entre *Distancia estilohioidea* y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia estilohioidea* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	88.60	92.50	9.94	80.00	95.00
Con cal tiroides	30	77.40	75.00	6.69	74.00	82.25

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, Sin calcificaciones tiroides, p-valor=0.136) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.103), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor<0.001).



Valoración
Los grupos tienen comportamientos diferentes.

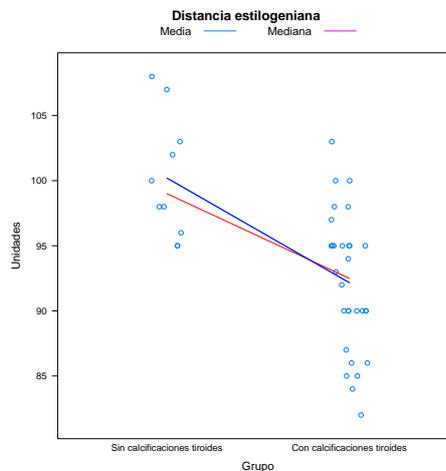
4.10. Relación entre *Distancia estilogeniana* y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia estilogeniana* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla apa-

recen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	100.20	99.00	4.71	96.50	102.75
Con cal tiroides	30	92.17	92.50	5.25	90.00	95.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, Sin calcificaciones tiroides, p-valor=0.281) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.768), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor<0.001).



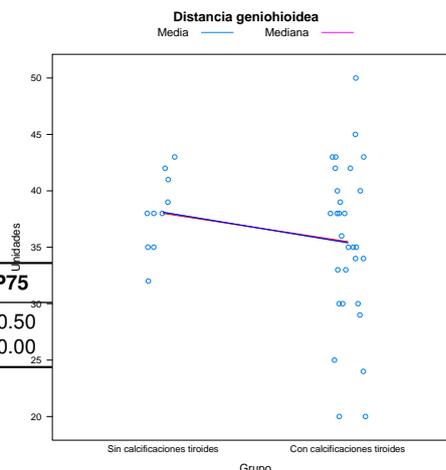
Valoración
Los grupos tienen comportamientos diferentes.

4.11. Relación entre Distancia geniohioidea y Grupo

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia geniohioidea* difiere según los distintos niveles de la variable *Grupo* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin cal tiroides	10	38.10	38.00	3.41	35.75	40.50
Con cal tiroides	30	35.40	35.50	7.20	30.75	40.00

Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, Sin calcificaciones tiroides, p-valor=0.758) y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.023), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test de Welch, p-valor=0.122).



Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

5. Diferencias según calcificación silla turca

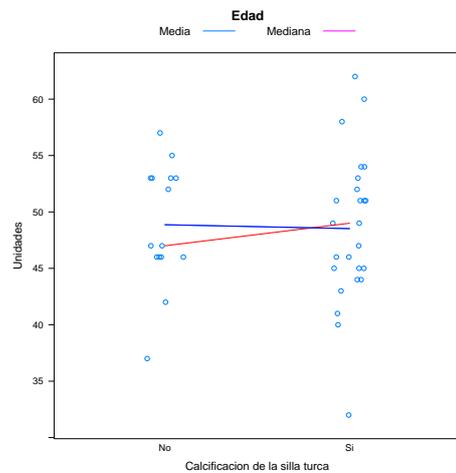
5.1. Relación entre Edad y Calcificación de la silla turca

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Edad* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a con-

tinuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	48.87	47.00	5.41	46.00	53.00
Si	25	48.52	49.00	6.60	45.00	52.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk,*No*, p-valor=0.211 y test de Shapiro-Wilk,*Si*, p-valor=0.784) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.442), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.865).



Valoración

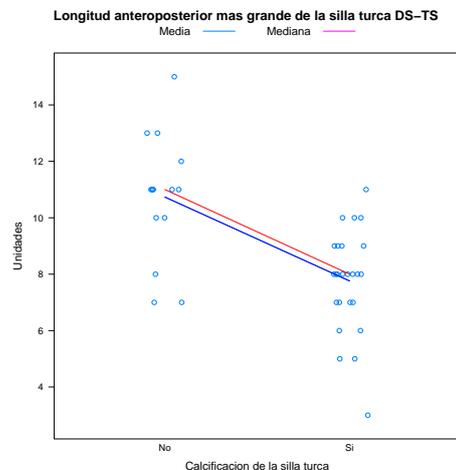
Los grupos no presentan diferencias significativas

5.2. Relación entre Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS y Calcificación de la silla turca

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Longitud anteroposterior mas grande de la silla turca DS-TS* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	10.73	11.00	2.19	10.00	11.50
Si	25	7.76	8.00	1.81	7.00	9.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk,*No*, p-valor=0.216 y test de Shapiro-Wilk,*Si*, p-valor=0.217) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.402), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor<0.001).



Valoración

Los grupos tienen comportamientos diferentes.

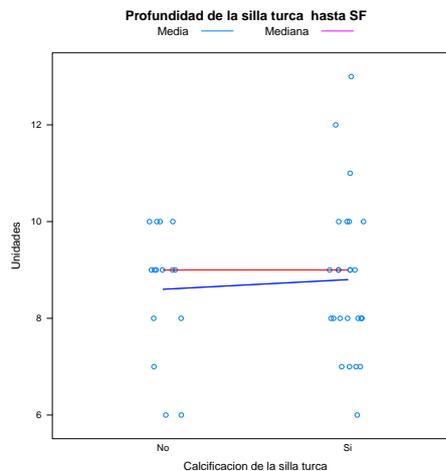
5.3. Relación entre Profundidad de la silla turca hasta SF y Calcificación de la silla turca

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Profundidad de la silla turca hasta SF* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realiza-

do diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	8.60	9.00	1.35	8.00	9.50
Si	25	8.80	9.00	1.63	8.00	10.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk,*No*, p-valor=0.013 y test de Shapiro-Wilk,*Si*, p-valor=0.108), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que no se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.932).



Valoración

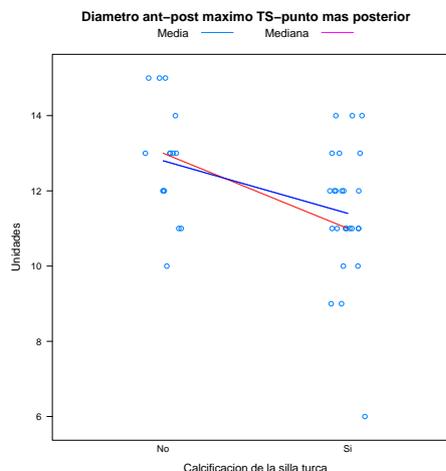
No se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

5.4. Relación entre *Diametro ant-post maximo TS-punto mas posterior* y *Calcificación de la silla turca*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Diametro ant-post maximo TS-punto mas posterior* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	12.80	13.00	1.52	12.00	13.50
Si	25	11.40	11.00	1.78	11.00	12.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk,*No*, p-valor=0.287 y test de Shapiro-Wilk,*Si*, p-valor=0.025), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.018).



Valoración

Se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

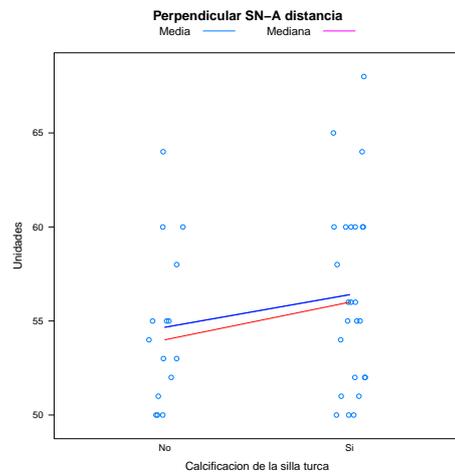
5.5. Relación entre *Perpendicular SN-A distancia* y *Calcificación de la silla turca*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Perpendicular SN-A distancia* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la

siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	54.67	54.00	4.20	51.50	56.50
Si	25	56.40	56.00	4.99	52.00	60.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk,*No*, p-valor=0.13 y test de Shapiro-Wilk,*Si*, p-valor=0.092) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.51), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.268).



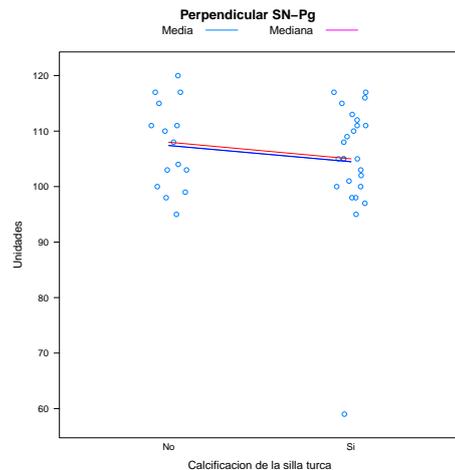
Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

5.6. Relación entre *Perpendicular SN-Pg* y *Calcificación de la silla turca*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Perpendicular SN-Pg* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	107.40	108.00	7.80	101.50	113.00
Si	25	104.48	105.00	11.54	100.00	111.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk,*No*, p-valor=0.598 y test de Shapiro-Wilk,*Si*, p-valor<0.001), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que no se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.595).



Valoración
No se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

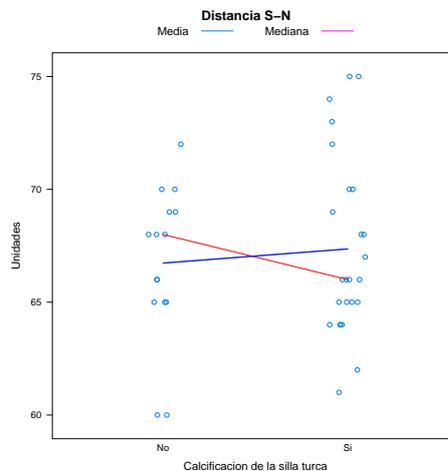
5.7. Relación entre *Distancia S-N* y *Calcificación de la silla turca*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia S-N* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	66.73	68.00	3.43	65.00	69.00
Si	25	67.36	66.00	3.96	65.00	70.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk,*No*, p-valor=0.166 y test de Shapiro-Wilk,*Si*, p-valor=0.061) y que no se re-

chaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.589), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.614).



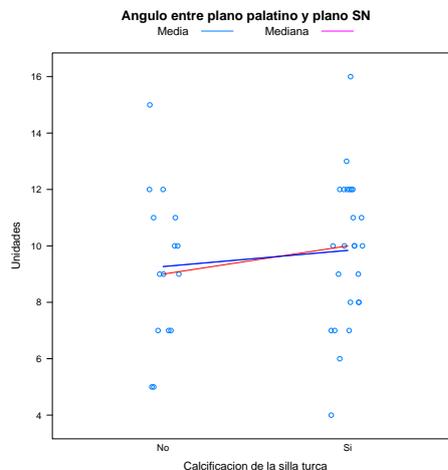
Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

5.8. Relación entre *Angulo entre plano palatino y plano SN* y *Calcificación de la silla turca*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Angulo entre plano palatino y plano SN* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	9.27	9.00	2.76	7.00	11.00
Si	25	9.84	10.00	2.61	8.00	12.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, No, p-valor=0.706 y test de Shapiro-Wilk, Si, p-valor=0.596) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.778), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.514).



Valoración
Los grupos no presentan diferencias significativas

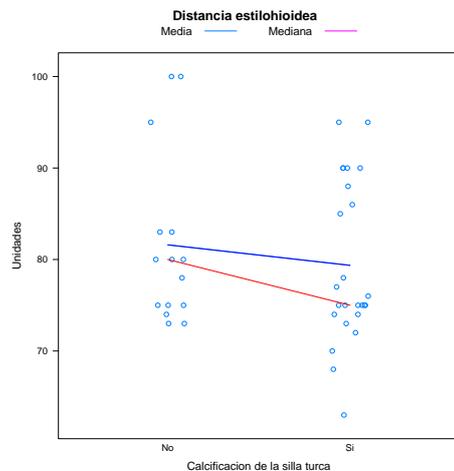
5.9. Relación entre *Distancia estilohioidea* y *Calcificación de la silla turca*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia estilohioidea* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la

siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	81.60	80.00	9.33	75.00	83.00
Si	25	79.36	75.00	8.81	74.00	88.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk,*No*, p-valor=0.004 y test de Shapiro-Wilk,*Si*, p-valor=0.028), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que no se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.456).



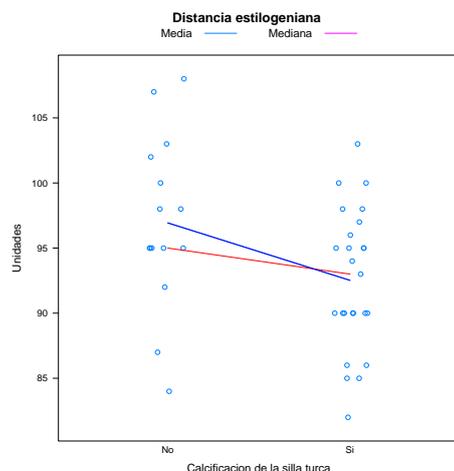
Valoración
No se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

5.10. Relación entre *Distancia estilogeniana* y *Calcificación de la silla turca*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia estilogeniana* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	96.93	95.00	6.58	95.00	101.00
Si	25	92.52	93.00	5.38	90.00	96.00

Dado que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk,*No*, p-valor=0.645 y test de Shapiro-Wilk,*Si*, p-valor=0.559) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.372), se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.026).



Valoración
Los grupos tienen comportamientos diferentes.

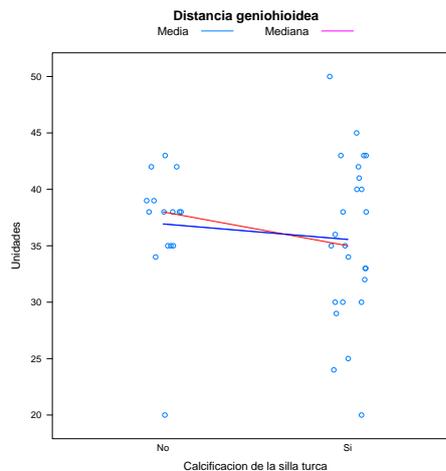
5.11. Relación entre *Distancia geniohioidea* y *Calcificación de la silla turca*

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable *Distancia geniohioidea* difiere según los distintos niveles de la variable *Calcificación de la silla turca* se han realizado diversos contrastes que a continuación detallamos. En la

siguiente tabla aparecen de forma resumida los principales valores estudiados.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	15	36.93	38.00	5.40	35.00	39.00
Si	25	35.56	35.00	7.18	30.00	41.00

Dado que se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk, *No*, p-valor=0.001 y test de Shapiro-Wilk, *Si*, p-valor=0.957), y el reducido tamaño de la muestra, se obtiene que no se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor=0.457).



Valoración

No se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.

6. Relación entre *Calcificación de la silla turca* y *Grupo*

Se realizó el análisis para estudiar la relación entre *Calcificación de la silla turca* y *Grupo*, obteniéndose que no existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.135).

	Sin calcificaciones tiroideas				Con calcificaciones tiroideas			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
No	6	60.00	40.00	1.16	9	30.00	60.00	-0.67
Si	4	40.00	16.00	-0.90	21	70.00	84.00	0.52

7. Correlaciones entre medidas numéricas

En primer lugar se verifica la hipótesis de normalidad a través del test de Shapiro-Wilks, para a continuación calcular el coeficiente (R) y significación (pvalor) del test de correlación de Pearson o Spearman, en función del cumplimiento o no.

	Coef correlación R	pvalor	variables
1	1.000	<0.001	long ~ long
2	0.185	0.252	long ~ profsillaturca
3	0.522	0.001	long ~ diam
4	-0.084	0.606	long ~ sna
5	0.190	0.24	long ~ snpg
6	-0.194	0.231	long ~ sn
7	0.169	0.298	long ~ angulopalatino
8	0.101	0.536	long ~ distanciaestilohioidea
9	0.161	0.32	long ~ distanciaestilogeniana
10	-0.171	0.291	long ~ distanciageniohioidea
11	0.185	0.252	profsillaturca ~ long
12	1.000	<0.001	profsillaturca ~ profsillaturca
13	0.473	0.002	profsillaturca ~ diam
14	-0.146	0.37	profsillaturca ~ sna
15	0.265	0.099	profsillaturca ~ snpg
16	0.036	0.826	profsillaturca ~ sn
17	0.242	0.132	profsillaturca ~ angulopalatino
18	-0.024	0.885	profsillaturca ~ distanciaestilohioidea
19	0.022	0.893	profsillaturca ~ distanciaestilogeniana
20	0.042	0.796	profsillaturca ~ distanciageniohioidea
21	0.522	0.001	diam ~ long
22	0.473	0.002	diam ~ profsillaturca
23	1.000	<0.001	diam ~ diam
24	-0.153	0.347	diam ~ sna
25	0.139	0.391	diam ~ snpg
26	-0.033	0.841	diam ~ sn
27	0.262	0.102	diam ~ angulopalatino
28	-0.102	0.533	diam ~ distanciaestilohioidea
29	0.037	0.82	diam ~ distanciaestilogeniana
30	-0.203	0.209	diam ~ distanciageniohioidea
31	-0.084	0.606	sna ~ long
32	-0.146	0.37	sna ~ profsillaturca
33	-0.153	0.347	sna ~ diam
34	1.000	<0.001	sna ~ sna
35	0.425	0.006	sna ~ snpg
36	0.378	0.016	sna ~ sn
37	0.066	0.688	sna ~ angulopalatino
38	0.453	0.003	sna ~ distanciaestilohioidea
39	0.368	0.02	sna ~ distanciaestilogeniana
40	0.172	0.288	sna ~ distanciageniohioidea
41	0.190	0.24	snpg ~ long
42	0.265	0.099	snpg ~ profsillaturca
43	0.139	0.391	snpg ~ diam
44	0.425	0.006	snpg ~ sna
45	1.000	<0.001	snpg ~ snpg
46	0.449	0.004	snpg ~ sn
47	0.062	0.704	snpg ~ angulopalatino
48	0.433	0.005	snpg ~ distanciaestilohioidea
49	0.434	0.005	snpg ~ distanciaestilogeniana
50	0.104	0.523	snpg ~ distanciageniohioidea

	Coef	correlación	R	pvalor	variables
51	-0.194	0.231	sn ~ long		
52	0.036	0.826	sn ~ profsillaturca		
53	-0.033	0.841	sn ~ diam		
54	0.378	0.016	sn ~ sna		
55	0.449	0.004	sn ~ snpg		
56	1.000	<0.001	sn ~ sn		
57	-0.348	0.028	sn ~ angulopalatino		
58	0.479	0.002	sn ~ distanciaestilohioidea		
59	0.568	<0.001	sn ~ distanciaestilogeniana		
60	0.384	0.014	sn ~ distanciageniohioidea		
61	0.169	0.298	angulopalatino ~ long		
62	0.242	0.132	angulopalatino ~ profsillaturca		
63	0.262	0.102	angulopalatino ~ diam		
64	0.066	0.688	angulopalatino ~ sna		
65	0.062	0.704	angulopalatino ~ snpg		
66	-0.348	0.028	angulopalatino ~ sn		
67	1.000	<0.001	angulopalatino ~ angulopalatino		
68	-0.240	0.136	angulopalatino ~ distanciaestilohioidea		
69	-0.123	0.449	angulopalatino ~ distanciaestilogeniana		
70	-0.316	0.047	angulopalatino ~ distanciageniohioidea		
71	0.101	0.536	distanciaestilohioidea ~ long		
72	-0.024	0.885	distanciaestilohioidea ~ profsillaturca		
73	-0.102	0.533	distanciaestilohioidea ~ diam		
74	0.453	0.003	distanciaestilohioidea ~ sna		
75	0.433	0.005	distanciaestilohioidea ~ snpg		
76	0.479	0.002	distanciaestilohioidea ~ sn		
77	-0.240	0.136	distanciaestilohioidea ~ angulopalatino		
78	1.000	<0.001	distanciaestilohioidea ~ distanciaestilohioidea		
79	0.564	<0.001	distanciaestilohioidea ~ distanciaestilogeniana		
80	0.077	0.639	distanciaestilohioidea ~ distanciageniohioidea		
81	0.161	0.32	distanciaestilogeniana ~ long		
82	0.022	0.893	distanciaestilogeniana ~ profsillaturca		
83	0.037	0.82	distanciaestilogeniana ~ diam		
84	0.368	0.02	distanciaestilogeniana ~ sna		
85	0.434	0.005	distanciaestilogeniana ~ snpg		
86	0.568	<0.001	distanciaestilogeniana ~ sn		
87	-0.123	0.449	distanciaestilogeniana ~ angulopalatino		
88	0.564	<0.001	distanciaestilogeniana ~ distanciaestilohioidea		
89	1.000	<0.001	distanciaestilogeniana ~ distanciaestilogeniana		
90	0.485	0.002	distanciaestilogeniana ~ distanciageniohioidea		
91	-0.171	0.291	distanciageniohioidea ~ long		
92	0.042	0.796	distanciageniohioidea ~ profsillaturca		
93	-0.203	0.209	distanciageniohioidea ~ diam		
94	0.172	0.288	distanciageniohioidea ~ sna		
95	0.104	0.523	distanciageniohioidea ~ snpg		
96	0.384	0.014	distanciageniohioidea ~ sn		
97	-0.316	0.047	distanciageniohioidea ~ angulopalatino		
98	0.077	0.639	distanciageniohioidea ~ distanciaestilohioidea		
99	0.485	0.002	distanciageniohioidea ~ distanciaestilogeniana		
100	1.000	<0.001	distanciageniohioidea ~ distanciageniohioidea		

8. Modelos de regresión

Para las variables detalladas en las tablas siguientes se construyen modelos lineales para estudiar si el hecho de tener calcificaciones en la tiroides y/o en la silla turca aumentan o disminuyen de forma significativa las variables a pre- decir, ajustando por género y edad. Además del poder explicativo del modelo (o R^2 ajustado) se muestran los coeficientes, error estándar y valor del estadístico t asociado, junto con la significación correspondiente.

8.1. Longitud anteroposterior mayor

Long $R^2 = 40,75\%$	Coefficiente	Error Estándar	t	pvalor
Constante	8.386	2.680	3.129	0.004
generoMujer	-0.736	0.849	-0.867	0.392
edad	0.069	0.051	1.356	0.184
calcificacionsillaturca Si	-2.855	0.676	-4.225	<0.001
grupo Con cal tiroides	-0.763	0.935	-0.816	0.420

8.2. Profundidad silla turca

No se consigue linealizar en función de las tres variables predictoras dadas.

8.3. Diámetro ant-post maximo

Diam $R^2 = 10,63\%$	Coefficiente	Error Estándar	t	pvalor
Constante	12.800	0.436	29.352	<0.001
calcificacionsillaturca Si	-1.400	0.552	-2.538	0.015

8.4. Perpendicular SN-A distancia

Sna $R^2 = 40,04\%$	Coefficiente	Error Estándar	t	pvalor
Constante	61.180	5.274	11.601	<0.001
generoMujer	-4.573	1.669	-2.739	0.010
edad	-0.017	0.101	-0.173	0.863
calcificacionsillaturca Si	1.979	1.329	1.489	0.145
grupo Con cal tiroides	-3.336	1.839	-1.814	0.078

8.5. Perpendicular SN-Pg

No se consigue linealizar en función de las tres variables predictoras dadas.

8.6. Distancia S-N

SN $R^2 = 26,65\%$	Coefficiente	Error Estándar	t	pvalor
Constante	75.881	4.605	16.480	<0.001
generoMujer	-3.891	1.458	-2.669	0.011
edad	-0.107	0.088	-1.212	0.233
calcificacionsillaturca Si	0.452	1.161	0.389	0.700
grupo Con cal tiroides	-1.370	1.606	-0.853	0.399

8.7. Angulo entre plano palatino plano SN

Ang palatino $R^2 = 15,57\%$	Coficiente	Error Estándar	t	pvalor
Constante	3.860	3.501	1.103	0.278
generoMujer	2.433	1.108	2.195	0.035
edad	0.103	0.067	1.538	0.133
calcificacionsillaturca Si	1.528	0.882	1.732	0.092
grupo Con cal tiroides	-2.613	1.221	-2.140	0.039

8.8. Distancia estilohioidea

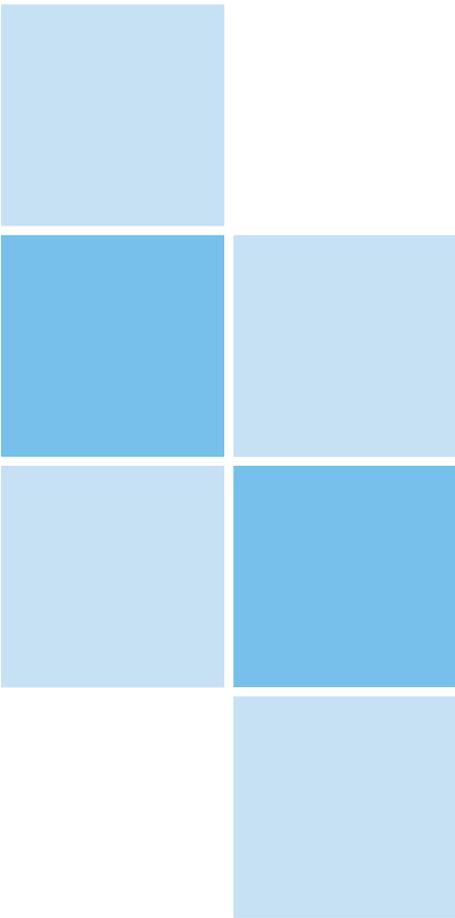
Dist estilohioidea $R^2 = 67,52\%$	Coficiente	Error Estándar	t	pvalor
Constante	87.307	7.344	11.889	<0.001
generoMujer	-16.244	2.325	-6.988	<0.001
edad	0.152	0.140	1.079	0.288
calcificacionsillaturca Si	-4.091	1.851	-2.210	0.034
grupo Con cal tiroides	-0.192	2.561	-0.075	0.941

8.9. Distancia estilogeniana

No se consigue linealizar en función de las tres variables predictoras dadas.

8.10. Distancia geniohioidea

No se consigue linealizar en función de las tres variables predictoras dadas.



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo