



TÍTULO

**ABORDAJE ENDOSCÓPICO TRANSESFENOIDAL DE TUMORES
HIPOFISARIOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN
CANARIA DOCTOR NEGRIN EN EL PERIODO 2009-2022**

AUTORA

Miriam del Carmen Marrero Ramos

	Esta edición electrónica ha sido realizada en 2023
Tutor	Dr. D. Ramón Moreno Luna
Instituciones	Universidad Internacional de Andalucía
Curso	<i>Máster en Rinología Avanzada y Base de Cráneo Anterior (2021-2022)</i>
©	Miriam del Carmen Marrero Ramos
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2022



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

Título: Abordaje endoscópico transesfenoidal de tumores hipofisarios en el Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrin en el periodo 2009-2022

Investigadora principal: Miriam del Carmen Marrero Ramos¹

Tutor: Ramón Moreno Luna²

Servicio y Centro: Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

CEI/CEIm: Comité de ética de la investigación HUGCDN (Provincia Las Palmas)

¹*Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria*

²*Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla*

Índice

Resumen

Introducción

Objetivos generales y específicos

Metodología

Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes

Bibliografía

Resumen

Introducción

Los tumores hipofisarios son la 3ª neoplasia intracraneal más frecuente en adultos, siendo los adenomas hipofisarios el 13% de los tumores intracraneales, con una incidencia anual de 15/ 1.000.000 habitantes. Actualmente el abordaje endoscópico endonasal transesfenoidal es la técnica de elección en el tratamiento de la patología selar, que no se controla con tratamiento conservados, siendo una técnica mínimamente invasiva, con mejores resultados en la resección tumoral y un menor índice de morbimortalidad.

Objetivo y metodología

El objetivo principal de este estudio es analizar los resultados de los pacientes diagnosticados y tratados quirúrgicamente de patología hipofisaria tumoral en el Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrin (HUGCDN). Para ello, se incluirán en el estudio los pacientes sometidos a abordajes endoansales endoscópicos para el tratamiento de la patología hipofisaria de manera retrospectiva, analizando descriptiva las siguientes variables epidemiológicas, radiológicas, clínicas y quirúrgicas durante el periodo comprendido entre los años 2009-2022.

Conclusiones

El abordaje endoscópico endonasal transesfenoidal es seguro y efectivo para el tratamiento quirúrgico de la patología hipofisaria, consiguiendo una recuperación rápida con un impacto mínimo en la calidad de vida y reduciendo el tiempo quirúrgico, la estancia hospitalaria y la incidencia de complicaciones. La participación del otorrinolaringólogo resulta fundamental para un adecuado abordaje de las estructuras nasosinuales.

Introducción

Los tumores hipofisarios son un conjunto de lesiones que ocupan la silla turca, siendo el adenoma hipofisario la lesión más frecuente¹.

Los adenomas hipofisarios suponen el 10% de todas las neoplasias intracraneales y se hallan presentes entre el 6% y el 20% de series necrópsicas. Constituyen la tercera causa más frecuente de neoplasias intracraneales, tras los gliomas y los meningiomas². Son las neoplasias más frecuentes a nivel selar y la prevalencia es de 200 casos por millón de habitantes y la incidencia anual de 15 por millón de habitantes².

Aunque la mayoría de los adenomas hipofisarios pueden aparecer de manera esporádica, existen síndromes hereditarios familiares asociados con estas neoplasias, como la neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1), la acromegalia familiar, el síndrome de McCune-Albright y el complejo de Carney, entre otros^{3,4}.

El sistema de clasificación actual de la OMS de los adenomas hipofisarios se centra en el linaje de células adenohipofisarias de células indiferenciadas, evaluado por la expresión de varios factores de transcripción: PIT-1 (factor de transcripción de homeodominio de clase POU específico de pituitaria), que permite la diferenciación de somatotrofos, lactotrofos o tirotrofos; T-PIT (miembro de la familia T-box TBX19), que influye en la diferenciación de células en corticotrofos; y SF-1 (factor esteroideogénico que regula la diferenciación de células gonadotropas) que impulsa la producción de gonadotropas. Estos factores de transcripción identifican el linaje celular independientemente de la expresión de la hormona real^{5,6-8}.

Aunque estos tumores son típicamente considerados “benignos”, el 20-55% de los adenomas hipofisarios son invasivos y algunos de ellos, aunque en un porcentaje menor, manifiestan un comportamiento agresivo con una historia natural diferente que muestra un rápido crecimiento, tendencia a recaer rápidamente, resistencia al tratamiento convencional (incluida la radioterapia) e incluso en algunos pacientes un pronóstico fatal⁹. Se ha establecido que los adenomas menores de 10 mm son microadenomas y los mayores de 10 mm macroadenomas. Los tumores de mayor tamaño tienden a una mayor invasividad, aunque no todos los macroadenomas cursan con un comportamiento invasivo. Por otro lado, el tamaño y la invasividad mostrada en el diagnóstico no son necesariamente sinónimos de un curso agresivo y/o recidivante. Entre el 20% y el 55% de los adenomas se consideran invasivos ya que invaden estructuras adyacentes como el seno esfenoidal o el seno cavernoso. La clasificación de Knosp¹⁰, actualizada en 2015 por el mismo grupo, categoriza los adenomas en función de su relación con el seno cavernoso en invasivos y no invasivos¹¹.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes cabe destacar¹²:

1. Síntomas oftalmológicos. Son los más frecuentes, con una prevalencia del 70%, e incluyen hemianopsia temporal, afeción de la visión central de un solo ojo y disminución de la agudeza visual.

2. Síntomas neurológicos: Cefalea, afección de los pares III, IV y VI, y las ramas oftálmica y maxilar del V, Crisis uncinadas, trastornos de la personalidad y anosmia.
3. Síntomas hormonales: síntomas de hipogonadismo, hipotiroidismo e insuficiencia adrenal.

La resonancia magnética (RM) de silla turca con y sin gadolinio es la prueba de imagen de elección para el estudio de los tumores hipofisarios, pues nos permite ver las características del tumor, su relación con la glándula normal y tallo hipofisario, invasión del seno cavernoso, esfenoidal o clivus y el grado de extensión supraselar¹³. La cirugía transesfenoidal endoscópica expandida es el tratamiento de elección de los adenomas de hipófisis sintomáticos y asintomáticos no funcionantes. La radioterapia en sus diferentes modalidades se reserva habitualmente para recurrencias inoperables o restos tumores inaccesibles que demuestran crecimiento en los estudios de imagen de control¹⁴. La quimioterapia en adenomas de hipófisis es un tratamiento en el que apenas hay experiencia, utilizándose en caso de tumores agresivos recidivantes donde las otras modalidades de tratamiento no han demostrado control del crecimiento¹⁵. El control radiológico mediante resonancia magnética debe repetirse dentro de los 6 a 12 meses posteriores a la detección inicial del tumor; si no se objetiva progresión, la RM se puede realizar con menos frecuencia¹⁶.

Objetivo principal

El objetivo principal:

- Estudio descriptivo (retrospectivo) de los pacientes diagnosticados y tratados de patología hipofisaria tumoral mediante cirugía endoscópica nasosinusal en un hospital de tercer nivel.

Metodología

La población de estudio de este trabajo fueron los pacientes tratados de patología hipofisaria tumoral mediante cirugía endoscópica transesfenoidal en el HUGCDN en el periodo 2009-2022, con un tamaño muestral de 111 pacientes

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo; para cumplir los objetivos, tanto generales como específicos, se revisará la historia clínica electrónica (a través del sistema Drago) y física en papel de los pacientes.

Se describirán diferentes variables, tanto demográficas como relacionadas con la clínica, patología e histopatología de los pacientes, así como los datos de las pruebas complementarias realizadas. Las variables a analizar serán: edad, sexo, antecedentes personales, procedencia, tiempo de evolución de la sintomatología, exploración nasofibros cópica, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear y uso intraoperatorio de neuronavegador, clasificación KNOSP, tiempo operatorio y de ocupación del quirófano, necesidad de drenaje ventricular externo, diagnóstico anatomopatológico, estancia en unidad de reanimación, antibioterapia, estancia postquirúrgica, necesidad de reingreso y complicaciones quirúrgicas y calidad de vida en la esfera otorrinolaringológica postquirúrgica.

Este estudio fue aprobado por el comité de ética (CEIm) de Las Palmas con código 2023-032-1.

Para analizar las distintas variables, se utilizará el software estadístico IBM® SPSS® Statistics.

Resultados

De los 111 pacientes tratados quirúrgicamente de patología hipofisaria tumoral en el HUGCDN en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2022, 47'7% eran hombres y 52'3% mujeres, con una edad media de edad de 56'9 años, con una desviación estándar (DE) de 13'9.

Del total, 67'6% de los pacientes eran de ámbito urbano frente a 32'4% pacientes de ámbito rural. En cuanto a los antecedentes personales, 3'6% presentaban hábito enólico activo y 13'5% hábito tabáquico activo, 38'7% tomaban antiagregantes y 9'9% anticoagulantes orales.

En cuanto a la historia clínica otorrinolaringológica de estos pacientes, del total de pacientes, 2'7% tenían sintomatología previa de insuficiencia respiratoria nasal, 0'9% paciente de hiposmia, 0'9% epistaxis, 0'9% sensación de taponamiento ótico, 5'5% algias faciales a nivel frontal y etmoidal y 3'6% síndrome vertiginoso.

Por otro lado, otros signos y síntomas referidos en estos pacientes fueron: 31'5% con cefaleas, 36% con afectación del campo visual, 3'6% con diplopía, 5'5% con galactorrea, 5'5% con amenorrea, 5'5% con fenotipo Cushing, 9% con acromegalia, 1 paciente con androgenización, 2'7% con vómitos frecuentes y 0'9% con pérdidas de conciencia.

Se realizó nasofibroscopia, tomografía computarizada de senos paranasales y resonancia magnética craneal en el total de los pacientes (100%), sin embargo, resonancia magnética con neuronavegador para planificación quirúrgica sólo se realizó en 61% del total de la muestra. La media en días de estancia hospitalaria fue de 8'2 días, con una desviación estándar (DE) de 6'5.

En cuanto a la clasificación KNOSP¹⁰, en estadio I encontramos el 5'4% de los pacientes, en estadio II el 64%, en estadio III el 28'8% y en estadio IV el 1'8%.

Del total de la muestra, 12'6% recibieron tratamiento farmacológico previo a la cirugía por parte de Endocrinología; cabergolina (28'5%), hidroaldosterona/cabergolina/levotiroxina (14'2%), hidroaldosterona/levotiroxina (14'2%), octreótido (14'2%) y somatostatina (28'5).

Los resultados del estudio histopatológico tras la cirugía resultaron macroadenomas en un 72%, resultando no secretores el 76,25% y secretores el 23,75% con una distribución entre los secretores de prolactinomas (5%), secretor de ACTH (11,25%) y secretor de GH (7.5%) y microadenomas en el 27.9% , resultando no secretores el 27,9% de los mismos.

Todos estos resultados, en el total de la muestra y separados por sexo, se encuentran en la *Tabla 1*.

	Hombres	Mujeres	Total
Variables epidemiológicas y antecedentes personales			
Procedencia, <i>n (%)</i>	53	58	Urbano 75 (67'6) Rural 36 (32'4)
Hábito enólico, <i>n (%)</i>	1	3	4 (3'6)
Hábito tabáquico, <i>n (%)</i>	15	10	25 (13,5)
Antiagregantes, <i>n (%)</i>	23	20	43 (38'7)
Anticoagulantes orales, <i>n (%)</i>	10	1	11 (9'9)
Datos Basales			
Insuficiencia respiratoria nasal, <i>n (%)</i>	3	2	3 (2'7)
Hiposmia, <i>n (%)</i>	1	0	1 (0'9)
Sensación de taponamiento ótico, <i>n (%)</i>	0	1	1 (0'9)
Algas faciales, <i>n (%)</i>	3	2	5 (5'5)
Cefaleas, <i>n (%)</i>	24	11	35 (31'5)
Afectación del campo visual, <i>n (%)</i>	32	8	40 (36)
Diplopía, <i>n (%)</i>	3	1	4 (3'6)
Galactorrea, <i>n (%)</i>	0	5	5 (5'5)
Amenorrea, <i>n (%)</i>	0	5	5 (5'5)
Fenotipo Cushing, <i>n (%)</i>	4	1	5 (5'5)
Acromegalia, <i>n (%)</i>	5	5	10 (9)
Androgenización, <i>n (%)</i>	0	1	1 (0'9)
Vómitos, <i>n (%)</i>	1	2	3 (2'7)
Pérdida de conciencia, <i>n (%)</i>	0	1	1 (0'9)
Clasificación KNOSP			
Estadío I, <i>n (%)</i>	2	4	6 (5'4)
Estadío II, <i>n (%)</i>	43	28	71 (64)
Estadío III, <i>n (%)</i>	22	12	32 (28'8)

Estadío IV, <i>n</i> (%)	0	2	2 (1'8)
Tratamiento preoperatorio			
Cabergolina, <i>n</i> (%)	1	3	4 (28'5)
Hidroaldosterona/cabergolina/levotiroxina, <i>n</i> (%)	1	1	2 (14'2)
Hidroaldosterona/Levotiroxina, <i>n</i> (%)	1	1	2 (14'2)
Octreótido, <i>n</i> (%)	0	2	2 (14'2)
Somatostatina, <i>n</i> (%)	3	1	4 (28'5)
Anatomía patológica			
	Macroadenomas (n=80)	Microadenomas (n=31)	
No secretores, <i>n</i> (%)	61 (76'25)	31 (27'9)	
Prolactinomas, <i>n</i> (%)	4 (5)		
Secretor ACTH, <i>n</i> (%)	9 (11'25)		
Secretor GH, <i>n</i> (%)	6 (7'5)		

Tabla 1. Variables epidemiológicas, antecedentes personales, anamnesis, clasificación KNOSP, tratamiento preoperatorio y anatomía patológica.

Las complicaciones postoperatorias tras el abordaje endoscópico hipofisario del total de pacientes fueron 9% de los pacientes con epistaxis postquirúrgica que no requirieron reintervención quirúrgica, 2'7% con hiposmia, 16'2% con sinequias nasales, 6'3% que referían rinorrea, 10'8% con fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR) intraoperatorias que se resolvieron en el mismo acto quirúrgico y 1'8% con fístula de LCR que necesitaron una reintervención para cierre de fístula, 0'9% con meningitis, 5'4% con diabetes insípida postquirúrgica, 5'4 con panhipopituitarismo postquirúrgico, 2'7% pacientes con hemorragias intracraneales que resolvieron en el mismo acto quirúrgico y 0'9% del total de los pacientes con ataques epilépticos posteriores a la intervención quirúrgica. Estos datos están recogidos en la *Tabla 2*.

Complicaciones postquirúrgicas			
	Hombres	Mujeres	Total
Epistaxis, <i>n (%)</i>	6	4	10 (9)
Hiposmia, <i>n (%)</i>	0	3	3 (2'7)
Sinequias nasales, <i>n (%)</i>	7	11	18 (16'2)
Rinorrea, <i>n (%)</i>	4	3	7 (6'3)
Fístulas LCR intraoperatorias, <i>n (%)</i>	4	8	12 (10'8)
Fístulas LCR, <i>n (%)</i>	2	0	2 (2'2)
Meningitis, <i>n (%)</i>	1	0	1 (0'9)
Diabetes insípida, <i>n (%)</i>	2	4	6 (5'4)
Diabetes insípida a los 6 meses, <i>n (%)</i>	2	0	2 (2'2)
Panhipopituitarismo, <i>n (%)</i>	3	3	6 (5'4)
Hemorragias intracraneales, <i>n (%)</i>	3	0	3 (2'7)
Ataques epilépticos, <i>n (%)</i>	0	1	1 (0'9)

Tabla 3. Complicaciones postquirúrgicas.

Y, en cuanto a la calidad de vida postquirúrgica en el área otorrinolaringológica, según la escala visual analógica¹⁷, donde se evalúan los síntomas nasales (pérdida de olfato, obstrucción nasal, dolor/presión facial, rinorrea anterior, rinorrea posterior, estornudos y prurito nasal) obteniendo una puntuación para cada síntoma que va de 0 a 10, el 2'7% de los pacientes referían hiposmia que les afectaba en su vida diaria y el 0'9% algias faciales. No hubo datos de pacientes con afectación en cuanto a la calidad de vida en rinorrea, insuficiencia respiratoria nasal, ni goteo nasal posterior. Estos datos están recogidos en la *Tabla 4*.

Calidad de vida postquirúrgica			
	Hombres	Mujeres	Total
Hiposmia, <i>n (%)</i>	0	3	3 (2'7)
Algas faciales, <i>n (%)</i>	0	1	1 (0'9)
Rinorrea, <i>n (%)</i>	0	0	0
Insuficiencia respiratoria nasal, <i>n (%)</i>	0	0	0
Goteo nasal posterior, <i>n (%)</i>	0	0	0

Tabla 4. Calidad de vida postquirúrgica

Discusión

El abordaje a la región selar tiene importantes limitaciones anatómicas y quirúrgicas importantes, como el quiasma óptico y el polígono de Willis en el límite superior, lateralmente limitando con el seno cavernoso y la arteria basilar junto con sus ramas posteriormente¹⁸. La técnica microquirúrgica para el abordaje de esta región era la utilizada de manera tradicional, pero desde hace dos décadas el uso de la cirugía endoscópica endonasal transesfenoidal ha sido un gran avance, gracias a una disminución significativa tanto de complicaciones mayores (fístulas de líquido cefalorraquídeo, hemorragias o disrupción de lámina papirácea) como menores. Este abordaje ofrece ventajas como la adecuada visualización de la anatomía y una gran facilidad para modificar el ángulo de trabajo con el endoscopio¹⁹.

La anatomía de la pared lateral del seno cavernoso desempeña un papel importante en la invasión tumoral, por lo que las pruebas de imagen como la resonancia magnética es de vital importancia para la planificación quirúrgica^{10,13}.

Por ello, utilizamos la clasificación de Knosp¹⁰, donde se pudo apreciar que el 64% de nuestros pacientes fueron clasificados como grado II, (tumor extendido por fuera de la línea intercarotídea, sin sobrepasar la tangente de la carótida intrasupracavernosa), con datos similares a los publicados en diferentes estudios, donde se alcanzaba hasta un 47'05% de los pacientes con un grado II²⁰.

Por otro lado, en nuestra serie encontramos que los resultados histológicos en macroadenomas fueron no secretores en un 76'25% de los casos, siendo la mayoría 11'25% productores de ACTH, prolactinomas (5%), y 7'5% de GH. Encontramos diferencias con otras series de adenomas, donde la mayoría eran secretores de prolactina (26,4%) (PRL), 15,4 % eran secretores de hormona de crecimiento (GH), 4'5% adenomas mixtos GH/PRL 2,2 % secretores de adrenocorticotropina y 0,6 % adenomas secretores de hormona estimulante de la tiroides²¹.

Las complicaciones endocrinológicas fueron las más frecuentes, siendo la diabetes insípida la más común²², hecho que ocurrió en un 5'4% de nuestros pacientes. Esta alteración requirió un seguimiento postoperatorio por endocrinología al igual que otras series publicadas⁹, aunque en un gran número de casos se obtenía una recuperación completa tras 6 meses de la cirugía, siendo finalmente un 2'2% de nuestros pacientes los que quedaron con diabetes insípida tras este periodo. Estos datos son equiparables a los encontrados en la literatura, pues en algunas series encontramos datos de diabetes insípida permanente del 4% del total de los pacientes²³, alcanzando en otras series hasta un 8%²² de los pacientes con diabetes insípida permanente posquirúrgica.

Durante el abordaje selar, el piso de la silla turca es eliminado con el fin de acceder a la duramadre y al adenoma posteriormente; sin embargo, esta maniobra puede generar una fístula de LCR. En nuestra serie, encontramos 12 pacientes (10'8%) con fístula de LCR intraoperatoria que se resolvieron en el mismo acto quirúrgico y 2 pacientes (2'2%) con fístula de LCR que requirieron una cirugía posterior para cierre de fístula de LCR. Estos datos son comparables con la literatura a nivel mundial, identificando datos del 8%²³ y del 12%²⁵ de pacientes con fístula de LCR tras el abordaje quirúrgico.

En cuanto a las complicaciones nasales, la más frecuente fue la epistaxis, siendo hasta del 7% de los pacientes intervenidos en algunos estudios²². En nuestro caso, fueron un total de 10 pacientes (9%), aunque se resolvieron con un taponamiento nasal anterior. En la literatura encontramos casos del 5'88²⁰ y 1'72²² de epistaxis postquirúrgicas. Es importante recalcar que, en todos los casos, los pacientes no presentaban taponamiento nasal en el postoperatorio inmediato.

Otras complicaciones encontradas en la literatura fueron las alteraciones del olfato, como la anosmia e hiposmia, descritas hasta un 1'46% de pacientes a los 6 meses de la cirugía^{21,22}. En nuestra serie, 3 de los pacientes (2'7%), refirieron hiposmia a los 6 meses postcirugía.

En nuestro estudio, 3 de los pacientes (2'7%), refirieron hiposmia a los 6 meses de la cirugía.

En nuestra serie, encontramos solo un caso (0'9%) de meningitis postquirúrgica, en concordancia con los datos encontrados en la literatura, pues los casos de meningitis postquirúrgicas son del 1'2%²³.

De esta manera, podríamos recalcar las similitudes en las distintas tasas de complicaciones de nuestras series al ser comparadas con las presentadas por diversos grupos internacionales en la *Tabla 5*.

Número de casos (%)						
Autores	Fístula LCR	Diabetes insípida			Epistaxis	Meningitis
		Total	Temporal	Permanente		
Almendárez-Sánchez et al ²⁰ .	2 (11'76)	4 (23'52)	4 (23'52)	0	1 (5'88)	0
Wang et al ²² .	7 (0'60)	82 (7'04)	74 (6'35)	8 (0'69)	20 (1'72)	12(1'03)
Jho et al ²³ .	10 (8)	11 (9)	6 (5)	5 (4)	0	0
Cappabianca et al ²⁴ .	3 (2)	13 (9)	8 (5)	5 (3)	2 (1)	0
White et al ²⁵ .	6 (12)	11 (22)	9 (18)	2 (4)	1 (2)	1 (2)
HUCGDN	2 (2'2)	6 (5'4)	6 (5'4)	2 (2'2)	10 (9%)	1 (0'9%)

Tabla 5. Incidencia de complicaciones asociadas a la resección de adenomas hipofisarios por vía endoscópica transesfenoidal en la literatura comparada con nuestro centro.

Limitaciones

La limitación fundamental de este trabajo, es su carácter retrospectivo, donde la extracción de datos puede verse sesgada por la selección de los pacientes y el seguimiento a largo plazo. Se necesitan estudios prospectivos para valorar y estudiar estas complicaciones a largo plazo.

Conclusiones

El abordaje endoscópico endonasal transesfenoidal para tratar la patología hipofisaria es una técnica mínimamente invasiva, segura y eficaz. Para pacientes con adenomas funcionantes, se recomienda el control posoperatorio endocrinológico con el uso de terapia adyuvante para obtener un control hormonal a largo plazo. Las complicaciones postoperatorias pueden ser minimizadas gracias a la planificación quirúrgica y trabajo multidisciplinar entre neurocirugía, otorrinolaringología y endocrinología.

Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes

Se anexa la plantilla de compromiso de los colaboradores y, al tratarse de un estudio retrospectivo, la justificación de no aplicación de la hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado.

Bibliografía

1. Rojas D. Management of pituitary tumors. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2017; 28(3) 409-419.
2. Aflorei ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology.* 2014;117(3):379-394.
3. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tihan T, Rodriguez F. *Diagnostic Pathology: Neuropathology E-Book.* Elsevier Health Sciences: Salt Lake City, UT; 2016.
4. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed. vol. 10.* Lyon: IARC Press; 2017.
5. Larkin S, Ansorge O. Pathology and pathogenesis of pituitary adenomas and other sellar lesions. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al eds. *Endotext.* South Dartmouth, MA, 2000.
6. Osamura RY, Tahara S, Komatsubara K, et al. Pit-1 positive alpha-subunit positive nonfunctioning human pituitary adenomas: a dedifferentiated GH cell lineage? *Pituitary.* 1999;1(3-4):269-271.
7. Minematsu T, Miyai S, Kajiya H, et al. Recent progress in studies of pituitary tumor pathogenesis. *Endocrine.* 2005;28(1):37-41.
8. Nishioka H, Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathol.* 2018;35(2):57-61.
9. Buchfelder M. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies. *Pituitary.* 2009;12(3):256-260.
10. Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery.* 1993;33(4):610-617; discussion 617-618.
11. Micko AS, Wöhrer A, Wolfsberger S, Knosp E. Invasion of the cavernous sinus space in pituitary adenomas: endoscopic verification and its correlation with an MRI-based classification. *Journal of neurosurgery.* 2015;122(4):803-811.
12. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Franzin A, Giovanelli M. Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and management. *Journal of neuro oncology.* 2001;54(2):167-177.
13. Bonneville J-F. Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors. *Frontiers of Hormone Research.* 2016: 97–120.
14. Prasad D. Clinical results of conformal radiotherapy and radiosurgery for pituitary adenoma. *Neurosurgery clinics of North America.* 2006;17(2):129-141, vi.
15. Ji Y, Vogel RI, Lou E. Temozolomide treatment of pituitary carcinomas and atypical adenomas: systematic review of case reports. *Neuro-oncology practice.* 2016;3(3):188-195.
16. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011;96(4):894-904.

17. Rojas E. Hallazgos clínicos y radiológicos tras la cirugía endoscópica de base de cráneo. Dialnet. Tesis doctoral. 2017.
18. Rhoton ALJ. The Sellar Region. *Neurosurgery*. 2002;51(S4):s1-335-74.
19. Tabae A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2009;111:545-54.
20. Almendárez-Sánchez CA, García-Velasco H, Ramírez-Sosa MA. Surgical complications of the transsphenoidal endonasal endoscopic approach to pituitary macroadenomas: single center study. *Cir Cir*. 2021;89(4):484-489.
21. Wang F, Zhou T, Wei S, Meng X, Zhang J, Hou Y, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surg Endosc*. 2015;29:1270-80.
22. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg*. 2004;18:507-12.
23. Jho HD. Endoscopic transsphenoidal surgery. *J Neurooncol*. 2001;54(2):187-195.
24. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2002;97(2):293-98.
25. White DR, Sonnenburg RE, Ewend MG, Senior BA: Safety of minimally invasive pituitary surgery (MIPS) compared with a traditional approach. *Laryngoscope*. 2004;114:1945-48.