

# Patrón de crecimiento invasor en adenomas hipofisarios con inmunohistoquímica hormonal positiva

Pattern of invasive growth of pituitary adenomas with positive hormonal immunohistochemistry

Victor Hugo Bello-Lemus<sup>1a</sup>, Fernando Torres-Zapiain<sup>1b</sup>, Blanca Olivia Murillo-Ortiz<sup>2c</sup>

## Resumen

**Introducción:** el adenoma hipofisario es el tumor más frecuente de la región selar, generalmente es benigno, sin embargo, el crecimiento invasor paraselar y/o supraselar puede afectar estructuras importantes causando alta morbilidad.

**Objetivo:** Determinar el patrón de crecimiento invasor de los adenomas hipofisarios y su relación con el marcaje hormonal positivo por inmunohistoquímica.

**Material y métodos:** en el periodo de marzo 2020 a marzo 2022 se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de adenoma hipofisario, con reporte de inmunohistoquímica y resonancia magnética contrastada. Se clasificaron en invasores y no invasores de acuerdo con las clasificaciones de Knosp y de Hardy por resonancia magnética y de acuerdo con la inmunohistoquímica hormonal como positivo o negativo.

**Resultados:** un total de 50 casos cumplieron con los criterios de inclusión. 28 adenomas (56%) con inmunohistoquímica hormonal positiva y 22 adenomas (46%) con inmunohistoquímica hormonal negativa. El patrón de crecimiento invasor fue el siguiente: 50% paraselar por clasificación de Knosp y 74% supraselar por clasificación de Hardy. No observamos relación entre el comportamiento invasor y la inmunohistoquímica hormonal positiva.

**Conclusiones:** la incidencia del adenoma hipofisario por sexo y edad fue muy similar a la internacional, siendo más frecuente en el sexo femenino y por edad entre 30 y mayores de 60 años. El patrón de crecimiento invasor más frecuente fue supraselar por clasificación de Hardy. No observamos relación significativa entre el patrón de crecimiento invasor supra o paraselar con la inmunohistoquímica hormonal positiva. Interesantemente existe relación significativa entre la no invasión del seno cavernoso y menor recidiva.

## Abstract

**Background:** Pituitary adenoma is the most frequent tumor of the selar region, it is generally benign, however, invasive growth towards parasellar and/or suprasellar can affect important structures causing high morbimortality.

**Objective:** To determine the invasive growth pattern of pituitary adenomas and its relationship with positive immunohistochemistry hormonal markers.

**Material and methods:** In the period from March 2020 to March 2022, patients of both sexes, older than 18 years, with histopathological diagnosis of pituitary adenoma, with immunohistochemistry report and contrasted magnetic resonance imaging were included. They were classified into invasive and non-invasive according to Knosp and Hardy classifications by MRI and according to hormonal immunohistochemistry as positive or negative.

**Results:** 50 cases fulfilled the inclusion criteria. 28 adenomas (56%) with positive hormonal immunohistochemistry and 22 adenomas (46%) with negative hormonal immunohistochemistry. The invasive growth pattern was as follows 50% parasellar according to Knosp classification and 74% suprasellar according to Hardy classification. We did not observe any relationship between invasive behavior and positive hormonal immunohistochemistry.

**Conclusions:** The incidence of pituitary adenoma by sex and age was very similar to the international literature, being more frequent in females and by age between 30 and over 60 years. The most frequent invasive growth pattern was suprasellar by Hardy classification. We did not observe a significant relationship between supra or parasellar invasive growth pattern and positive hormonal immunohistochemistry. Interestingly, there is a significant relationship between non-invasion of the cavernous sinus and less recurrence.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1, Servicio de Neurocirugía. León, Guanajuato, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada Guanajuato, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. León, Guanajuato, México

ORCID: 0009-0001-0196-4536<sup>a</sup>, 0009-0009-1176-4974<sup>b</sup>, 0000-0003-4775-2755<sup>c</sup>

### Palabras clave

Neoplasias Hipofisarias  
Encefalopatías  
Enfermedades Hipotalámicas  
Inmunohistoquímica hormonal

Fecha de recibido: 29/08/2024

### Keywords

Pituitary Neoplasms  
Brain Diseases  
Hypothalamic Diseases  
Hormonal immunohistochemistry

Fecha de aceptado: 10/12/2024

### Comunicación con:

Fernando Torres Zapiain

 fertorzapi@gmail.com

 477 528 0709

**Cómo citar este artículo:** Bello-Lemus VH, Torres-Zapiain F, Murillo-Ortiz BO. Patrón de crecimiento invasor en adenomas hipofisarios con inmunohistoquímica hormonal positiva. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(2):e6409. doi: 10.5281/zenodo.14617045

## Introducción

Los adenomas hipofisarios (AH) son tumores neuroendocrinos benignos que surgen de las células adenohipofisarias y representan del 10 al 15% de todas las neoplasias intracraneales, con una incidencia en autopsias de hasta el 10%.<sup>1,2</sup> La lesión más común de la glándula pituitaria es el adenoma, y es el tumor más común de la silla turca.<sup>2,3</sup> El comportamiento maligno es extremadamente raro y comprende solo del 0.1-0.2% de los casos.<sup>4</sup> Respecto a los datos epidemiológicos en Latinoamérica, se encontró una mayor afectación en las mujeres (64-86%). En Colombia, la mediana de edad de diagnóstico fue superior a los 50 años, con mayor frecuencia en las mujeres (52-59%).<sup>5</sup>

Los AH ocupan el tercer lugar en frecuencia de todas las neoplasias intracraneales primarias, después de los gliomas y los meningiomas. Actualmente, en nuestro país no se cuenta con estudios y/o análisis estadísticos. Los AH ocurren más frecuentemente en la tercera y cuarta década de la vida, siendo las acromegalias más frecuentes en los hombres, con una proporción de 2:1.<sup>6</sup>

Existen diversas clasificaciones para los AH, siendo la más reciente la actualización de la OMS en 2021, en la que se engloban a los AH dentro de los tumores neuroendocrinos hipofisarios (PitNETs), con la subtipificación histológica detallada en función del linaje de células tumorales y las características inmunohistoquímicas.<sup>7,8,9</sup> Sin embargo, algunos centros aún se basan en la clasificación de 2014 según sus características de tinción inmunohistoquímica hormonal.<sup>10</sup>

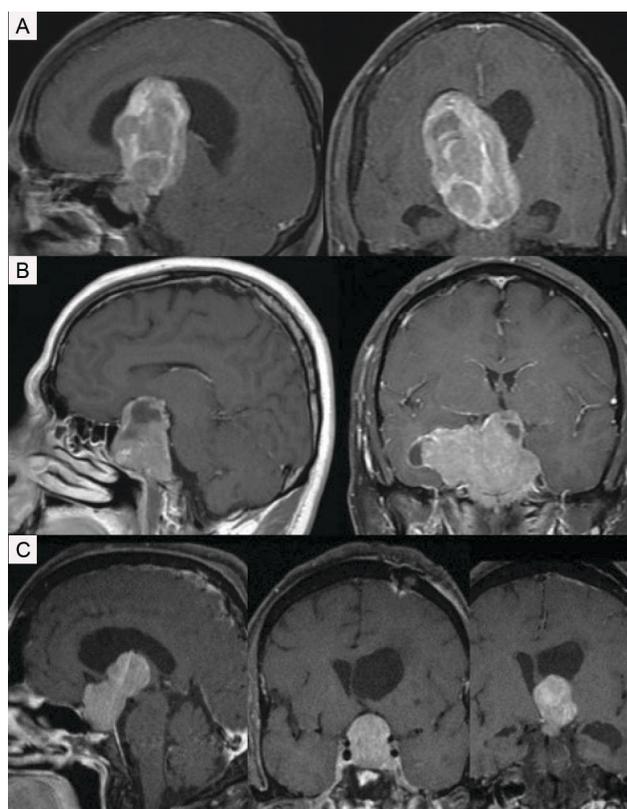
También podemos clasificarlos de acuerdo con otras características, siendo las más comunes las siguientes:

- Clínicamente: se pueden clasificar en: *Funcionantes* y *No funcionantes*, dependiendo de si existe o no un síndrome neuroendocrino específico.
- Tamaño: microadenomas (< 1 cm de diámetro), macroadenomas (> 1 cm y < 4 cm) y adenomas gigantes (> 4 cm). Radiológicamente, existen varias clasificaciones de acuerdo con su extensión e invasión, siendo la clasificación de Knosp y la clasificación de Hardy las más utilizadas.
- Histopatológicamente: de acuerdo con el contenido hormonal demostrado por inmunohistoquímica (IHQ), ya que existen AH "*silentes*" que clínicamente no presentan ningún síndrome neuroendocrino y cuyos laboratorios hormonales pueden reportarse como normales.<sup>11</sup> Sin embargo, se asocian a mayor agresividad y recurrencia, principalmente los corticotropos.<sup>12</sup> Los AH silentes

pueden presentar IHQ positiva a una hormona en específico o ser "*plurihormonales*". Los AH que no presentan síndrome clínico, sin alteraciones hormonales y con IHQ hormonal negativa se denominan AH "*de células nulas*", observados en aproximadamente el 20%.<sup>11,12</sup> En la *figura 1* se presentan tres casos de AH gigantes incluidos en este estudio.

Se ha demostrado que la invasión tumoral es un marcador pronóstico consistente en muchos subtipos de AH.<sup>13</sup> Como tal, el pronóstico a través de la genómica respecto a la invasión tumoral ha sido estudiado, pero la identificación definitiva de las mutaciones impulsoras aún no se ha logrado.<sup>14</sup> En la práctica clínica actual, la capacidad de invasión se puede determinar mediante estudios de neuroimagen, y la proliferación sirve como indicador del potencial invasivo, medido mediante el recuento mitótico

**Figura 1** Adenomas gigantes incluidos en este estudio y sus características



Adenomas gigantes incluidos en este estudio y sus características. A) Resonancia magnética (RM) de paciente mujer de 50 años con IHQ plurihormonal, positiva a ACTH y FSH, sin integrar síndrome neuroendocrino. B) RM de un hombre de 38 años, con diagnóstico de prolactinoma sin respuesta a tratamiento con cabergolina, resección quirúrgica total en 2 tiempos, resección transesfenoidal y posterior resección transcraneal, con IHQ positiva a PRL y LH, con Ki67 del 10%. C) RM de paciente hombre de 65 años con diagnóstico de adenomas de células nulas por IHQ

y el índice Ki-67.<sup>15,16</sup> El crecimiento de los AH puede tener diversas direcciones: cefalocaudal (supraselar y/o seno esfenoidal), transversal (paraselar) y mixto.<sup>17</sup> En tumores con crecimiento supraselar y/o al seno esfenoidal, generalmente, se puede lograr una resección macroscópica completa por vía transesfenoidal. Sin embargo, cuando el tumor presenta una invasión paraselar al seno cavernoso, la resección macroscópica total puede ser más compleja debido a las relaciones anatómicas, haciendo que la resección quirúrgica sea técnicamente más compleja.<sup>18,19</sup>

El diagnóstico definitivo recae sobre el patólogo. Sin embargo, existen varios métodos para realizar el diagnóstico presuntivo de un AH, como las manifestaciones clínicas, alteraciones hormonales, así como ciertos hallazgos característicos en estudios de neuroimagen. La resonancia magnética (RM) es el estudio de neuroimagen ideal para valorar las características anatómicas del tumor y su comportamiento con la región selar.<sup>20</sup> De esta manera, se evidencia el patrón de crecimiento y se puede determinar la extensión paraselar y/o supraselar de acuerdo con la clasificación de Knosp y Hardy, lo que permite realizar una adecuada planeación prequirúrgica según las estructuras comprometidas por el tumor y estimar el riesgo de posibles complicaciones, así como la posibilidad de curación quirúrgica.<sup>21</sup>

El objetivo del presente trabajo es determinar el patrón de crecimiento invasor de los AH y determinar si existe relación entre el patrón de invasión y el marcaje hormonal positivo por IHQ.

## Material y métodos

En el periodo de marzo de 2020 a marzo de 2022 se recabaron los datos de 73 pacientes, de los cuales 50 cumplieron con los criterios de inclusión (ambos sexos, mayores de 18 años, no estar embarazada, diagnóstico histopatológico de AH, reporte de IHQ y RM contrastada). Se analizaron variables como sexo y edad, y posteriormente se analizaron las RM para clasificar los AH en invasores y no invasores, de acuerdo con las clasificaciones de Knosp y de Hardy. Asimismo, según el resultado de IHQ se clasificaron en IHQ hormonal positivo o IHQ hormonal negativo. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Chi cuadrada para evaluar la asociación entre variables. Este artículo deriva de un proyecto de investigación dictaminado por el Comité de Investigación y Ética 1001, con número de registro R-2022-1001-151. No se hicieron experimentos ni análisis en humanos; solo se utilizaron datos como historia clínica, RM y resultado de histopatología para obtener los resultados, por lo que no fue necesario solicitar carta de consentimiento informado.

## Resultados

- Características demográficas. De los 50 AH estudiados, el 66% eran mujeres y el 34% hombres, observando una incidencia mayor en las mujeres, con una relación prácticamente de 2:1, respectivamente. La edad promedio de los pacientes fue de 53.74 años (rango: 19-80 años), con mayor incidencia en mujeres de entre 30 y > 60 años (78%), mientras que en hombres el pico de incidencia fue en los > 60 años (58.8%) (cuadro I).
- Característica hormonal. Respecto al análisis del patrón hormonal por IHQ, observamos que el 56% tuvo IHQ hormonal positiva y en el 44% se reportó IHQ hormonal negativa.

Al analizar el patrón hormonal de los 28 adenomas con IHQ hormonal positiva observamos que en el 64.3% se reportaba solo 1 hormona positiva y en el 35.7% se

**Cuadro I** Características generales

	<i>n</i>	Porcentaje
Todos los pacientes	50	100%
Mujeres	33	66%
Hombres	17	34%
Edad		
18-30 años	2	4%
31-40 años	7	14%
41-50 años	10	20%
51-60 años	12	24%
> 60 años	19	38%
Patrón de invasión en resonancia magnética		
Clasificación de Knosp (III, IV)	25	50%
Clasificación de Hardy (III, IV)	37	74%
IHQ hormonal		
Negativa	22	44%
Positiva	28	56%
Frecuencia hormonal por IHQ		
LH	12	42.85%
FSH	12	42.85%
ACTH	10	35.7%
PRL	6	21.4%
GH	5	17.85%
TSH	3	10.7%

Se pueden observar las características epidemiológicas, por sexo y edad, el patrón de invasión por RM con las clasificaciones de Knosp y de Hardy, así como la frecuencia hormonal de acuerdo con la IHQ

*n*: número; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; PRL: prolactina; GH: hormona de crecimiento; TSH: hormona estimulante de tiroides

reportaban 2 o más hormonas positivas en la IHQ, algunos casos se clasificaron como “*silentes*” al no integrar síndrome endocrinológico ni clínico.

La incidencia hormonal por IHQ se pudo observar en el apartado correspondiente en el cuadro I, siendo las más frecuentes la LH y la FSH en un 42.85% y la de menor frecuencia la TSH con 10.7%.

Observamos que la ACTH y la FSH fueron más frecuentes en las mujeres, siendo positivas en 9 muestras cada una, y la TSH fue la menos frecuente sin ser reportada en ninguna muestra. En los hombres se observó mayor incidencia de LH reportada positiva en 5 muestras y la GH no se reportó en ninguna muestra (cuadro II).

- Características del patrón de crecimiento. Clasificación de Knosp, el comportamiento invasor se observó en el 50% de los cuales el 26% presentó IHQ hormonal positiva y en el 24% se reportó IHQ hormonal negativa. No se observó relación estadísticamente significativa entre la invasión paraselar y la IHQ hormonal (figura 2).
- Clasificación de Hardy. Se observó un patrón de crecimiento invasor en el 74% de los cuales el 42% presentaban IHQ hormonal positiva y el 32% reportaban IHQ hormonal negativa. Sin observar relación estadísticamente significativa entre la invasión supraselar y la IHQ hormonal (figura 3).

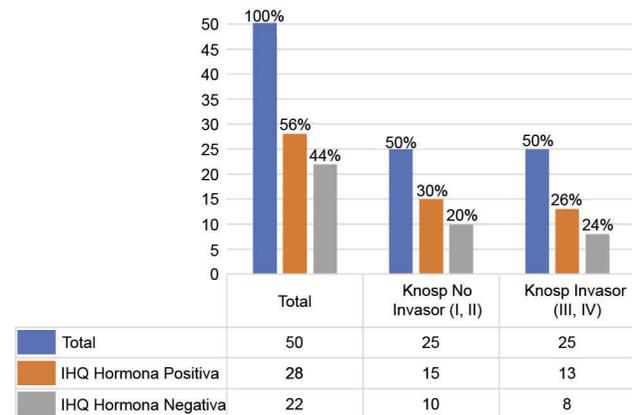
De los 50 adenomas estudiados, la mayoría presentó un patrón de crecimiento invasor mixto (invasión paraselar y supraselar) y 3 tuvieron crecimiento solo paraselar, y 15 solo supraselar. La recidiva tumoral se presentó en el 22%, observando una relación estadísticamente significativa entre la no invasión por clasificación de Knosp y menor probabilidad de recidiva (cuadro III).

**Cuadro II** Relación entre el patrón invasor con el sexo y la IHQ hormonal

Clasificación de Knosp	No invasor (I y II)	Invasor (III, IV)
Mujeres	16	17
Hombres	9	8
IHQ hormonal negativa	10	12
IHQ hormonal positiva	15	13
Clasificación de Hardy	No invasor (I y II)	Invasor (III, IV)
Mujeres	9	24
Hombres	4	13
IHQ hormonal negativa	6	16
IHQ hormonal positiva	7	21

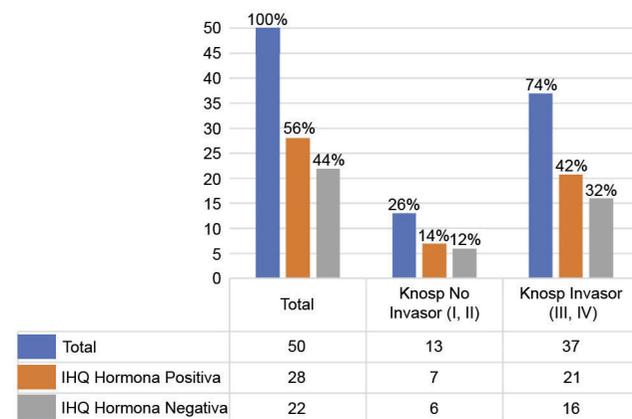
Se puede observar que la invasión paraselar (clasificación de Knosp) es muy equitativa en ambos sexos y similar en la IHQ hormonal, sin embargo, se observa mayor incidencia en la invasión supraselar (clasificación de Hardy) en ambos sexos

**Figura 2** Patrón de Invasión por clasificación de Knosp - IHQ hormonal



Patrón de invasión por clasificación de Knosp y la IHQ hormonal. Se observa una relación equitativa entre la invasión y la IHQ hormonal

**Figura 3** Patrón de Invasión por clasificación de Hardy- IHQ hormonal



Patrón de invasión por clasificación de Hardy y la IHQ hormonal. Se observa una mayor incidencia en la invasión supraselar

**Cuadro III** Patrón invasor por clasificación Knosp y de Hardy y su relación con la recidiva tumoral

Knosp	Recidiva	No recidiva	Valor de p
Invasor	10	15	$\chi^2 = 9.44$
No invasor	1	24	$p = 0.002$
Hardy	Recidiva	No recidiva	Valor de p
Invasor	9	28	$\chi^2 = 0.44$
No invasor	2	11	$p = 0.40$

Se observó recidiva tumoral en 11 pacientes. Existe una relación estadísticamente significativa con un valor de  $p = 0.002$  entre la no invasión y menor probabilidad de recidiva tumoral  $\chi^2$ : Chi cuadrada

## Discusión

Los adenomas hipofisarios son tumores muy frecuentes, ocupando el tercer lugar en frecuencia de tumores intracraneales en nuestra población. En la actualidad, no se cuenta con estudios sobre esta patología en nuestro país, la cual condiciona alta morbilidad, llegando a ser incapacitante principalmente por el comportamiento invasor de estos tumores y el reto neuroquirúrgico que representan.

Nuestro objetivo principal fue demostrar si existe relación entre el patrón de crecimiento invasor supraselar y/o paraselar con el marcaje hormonal positivo por IHQ. La incidencia de acuerdo con el patrón de crecimiento invasor y los datos epidemiológicos son parte de los objetivos secundarios de nuestro estudio.

En los datos epidemiológicos observamos una mayor prevalencia de adenomas hipofisarios en mujeres (66%), con distribución por edad similar a la reportada en 2020 por Daly *et al.* en su estudio: "The Epidemiology of Pituitary Adenomas".<sup>22</sup> La IHQ hormonal positiva fue del 56%, similar a lo reportado en algunos estudios sobre adenomas hiperfuncionantes, dentro del rango esperado.<sup>23</sup> En cuanto al patrón de crecimiento invasor, nuestros resultados son consistentes con la literatura internacional, con una incidencia de alrededor del 50%.<sup>22,24</sup>

Uno de los resultados obtenidos que nos resultó muy interesante fue la incidencia del crecimiento invasor supraselar del 74% en comparación con el 50% del crecimiento paraselar, lo cual podría explicarse por las relaciones anatómicas, indicando un defecto o debilidad en el diafragma selar, facilitando así el mayor crecimiento supraselar en comparación con la resistencia que puede ofrecer el seno cavernoso, limitando la invasión paraselar.<sup>17</sup>

Un hallazgo secundario de mucha importancia fue la incidencia de adenomas recidivantes del 22%, los cuales, según el comportamiento invasor: Clasificación de Knosp: 10 eran invasores y 1 no invasor; Clasificación de Hardy: 9 eran invasores y 2 no invasores. Esto se asoció significativamente mediante una prueba de Chi cuadrada ( $p = 0.002$ ), evidenciando la no recidiva tumoral con la no invasión del seno cavernoso. Araujo-Castro *et al.* refiere que los AH con invasión al seno cavernoso son particularmente desafiantes quirúrgicamente por sus relaciones anatómicas,<sup>21</sup> siendo el comportamiento invasivo uno de los factores más importantes de esta patología, que puede conducir al fracaso quirúrgico al no lograr una adecuada resección, lo que conlleva a la no curación quirúrgica y una probable recidiva. Esto puede, a su vez, conducir a mayor

morbimortalidad por complicaciones secundarias al reto quirúrgico y otros tratamientos.<sup>25</sup>

Los AH invasores son tumores altamente incapacitantes, siendo el déficit visual la principal limitación para la actividad laboral y, en algunos casos, para las actividades de la vida cotidiana. A mayor invasión tumoral, mayor es la complejidad para lograr la resección quirúrgica total y segura.

En la actualidad, se prefiere el abordaje endoscópico transesfenoidal en comparación con la resección microscópica, por múltiples ventajas, de las cuales destacan un mejor campo de visión con el uso de lentes de 0, 30, 45 y 70 grados, una mejor iluminación, abordajes extendidos con mejor exposición de la anatomía, logrando diferenciar estructuras vasculares, nerviosas e incluso la interfaz tumor-glándula. Esto resulta en una mayor resección del tumor y de forma más segura en comparación con el uso del microscopio, que técnicamente limita tanto el abordaje como la resección tumoral, debido a la visión cónica que ofrece.<sup>26</sup>

En nuestra experiencia, el abordaje endoscópico transesfenoidal es la primera elección para adenomas hipofisarios, logrando resecciones de forma segura en tumores gigantes, como los que se muestran en la *figura 1*. Para ello, es indispensable un manejo integral multidisciplinario, un amplio conocimiento anatómico de la región selar, analizar detenidamente los estudios de neuroimagen y el tipo de tumor para seleccionar la mejor vía de abordaje o planear abordajes combinados, así como haber cursado la curva de aprendizaje en abordaje endoscópico para lograr resecciones óptimas y poder resolver las complicaciones en caso de presentarse, garantizando la seguridad del paciente y logrando mejores resultados.<sup>27,28,29</sup>

## Conclusiones

En nuestro estudio observamos que la incidencia fue mayor en las mujeres, con rangos de edad de 30 a más de 60 años. El crecimiento invasor supraselar fue del 74% y la invasión paraselar del 50%. En la mayoría de los casos, el patrón de invasión fue mixto, sin observarse relación estadísticamente significativa entre el patrón de crecimiento invasor y la IHQ hormonal positiva. Sin embargo, se demostró una relación significativa entre la no invasión paraselar y una menor probabilidad de recidiva.

---

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Mazin E, Patel P, Ajay C, et al. Genomic and molecular characterization of pituitary adenoma pathogenesis: review and translational opportunities. *Neurosurgical Focus*. 2020;48(6):E11-1.
2. Mavromati M, Mavrakanas TA, Jornayvaz FR, et al. The impact of transsphenoidal surgery on pituitary function in patients with non-functioning macroadenomas. *Endocrine*. 2023;81(2):340-8.
3. Chapman PR, Singhal A, Gaddamanugu S, et al. Neuroimaging of the Pituitary Gland. *Radiologic Clinics of North America*. 2020;58(6):1115-33.
4. De Sousa SM, McCormack AI. Aggressive Pituitary Tumors and Pituitary Carcinomas. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. PubMed. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521183/>
5. Durán E, Chacon A, Moscote L. Epidemiología de los Adenomas Hipofisarios: Una vista de América Latina y el Mundo: *Neurociencias Journal* 2022;28(3):45-68.
6. Mexicana De Neurología A. Revista Mexicana de Neurociencia Marzo-Abril Volumen 16, Año 2015 Número 2 Órgano Oficial de Difusión de la AMN. Revista Mexicana de Neurociencia. 2015;16(2):43-9. Disponible en: <https://previous.revmexneurociencia.com/wp-content/uploads/2015/03/RevMexNeuroci-No-2-Mar-Abr-2015-43-49RC.pdf>
7. International Agency for Research on Cancer. (2021). WHO classification of tumours of the central nervous system: Who classification of tumours (Who Classification of Tumours Editorial Board, Ed.; 5a ed. IARC.
8. Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*. 2022; 33(1):6-26.
9. Mavromati M, Mavrakanas TA, Jornayvaz FR, et al. The impact of transsphenoidal surgery on pituitary function in patients with non-functioning macroadenomas. *Endocrine*. 2023;81(2):340-8.
10. Nwokoro OC, Ukekwe FI, Nzegwu MA, et al. Immunohistochemical Patterns of Pituitary Adenomas in Southeastern Nigeria, a 10-year Histopathologic Review. *Libyan Journal of Medicine*. 2023;18(1).
11. Tortosa F, Webb SM. Aspectos novedosos en histopatología de la hipófisis. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2017;64(3):152-61.
12. García M, Uribe D, Vargas G, et al. Adenoma hipofisario silente plurihormonal: relevancia clínica de la inmunohistoquímica. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2019;57(1):48-55. Disponible en: [http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista\\_medica/article/view/2343/3598](http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/2343/3598)
13. Trouillas J, Roy P, Sturm N, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up. *Acta Neuropathol*. 2013;126(1):123-35.
14. Gatto F, Feelders RA, Kros JM, et al. Immunoreactivity Score Using an Anti-ss12A Receptor Monoclonal Antibody Strongly Predicts the Biochemical Response to Adjuvant Treatment with Somatostatin Analogs in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(1):E66-71.
15. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. France: WHO: 2020. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>
16. Cheng S, Xie W, Miao Y, et al. Identification of key genes in invasive clinically non-functioning pituitary adenoma by integrating analysis of DNA methylation and mRNA expression profiles. *Journal of Translational Medicine*. 2019;17(1).
17. Campero A, Socolovsky M, Torino R. Dirección del Crecimiento de un Adenoma de Hipófisis de Acuerdo a la Anatomía del Diafragma Selar, *Revista Argentina de Neurocirugía*. 2005.
18. Campero A, Ajler P. Patrón de crecimiento de los adenoma hipofisarios. *Rev Neuroc*. 2015;29:103-9.
19. Álvarez F, Le Cacheux C, Quinatana L, Imagen radiológica de los adenomas hipofisarios agresivos. *Seram*. 2018;2(1).
20. Eisenhut F, Schmidt MA, Buchfelder M, et al. Improved Detection of Cavernous Sinus Invasion of Pituitary Macroadenomas with Ultra-High-Field 7 T MRI. *Life*. 2022;13(1):49.
21. Araujo-Castro M, Acitores-Cancela A, Vior C, et al. Radiological Knosp, Revised-Knosp, and Hardy-Wilson Classifications for the Prediction of Surgical Outcomes in the Endoscopic Endonasal Surgery of Pituitary Adenomas: Study of 228 Cases. 2022;11.
22. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2020;49(3):347-55.
23. Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas. *JAMA*. 2023;329(16):1386. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2804060>
24. Eisenhut F, Schmidt MA, Buchfelder M, Doerfler A, et al. Improved Detection of Cavernous Sinus Invasion of Pituitary Macroadenomas with Ultra-High-Field 7 T MRI. *Life*. 2022;13(1):49.
25. Lu L, Wan X, Xu Y, et al. Classifying Pituitary Adenoma Invasiveness Based on Radiological, Surgical and Histological Features: A Retrospective Assessment of 903 Cases. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(9):2464-4.
26. Esquenazi Y, Essayed WI, Singh H, et al. Endoscopic Endonasal Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery for Recurrent and/or Residual Pituitary Adenomas. *World Neurosurg*. 2017;101:186-195.
27. Goel A, Sukhdeep J, Shah A. Anatomical Correlates and Subtleties of Surgery for Pituitary Tumors- A Review of Personal Understanding. *Neurology India*. 2020;68(7):66-6.
28. Candy NG, Ovenden C, Jukes AK, et al. The learning curve for endoscopic endonasal pituitary surgery: a systematic review. *Neurosurgical Review*. 2023;46(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37698777/>
29. Low CM, Vigo V, Nunez M, et al. Anatomic Considerations in Endoscopic Pituitary Surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2022;55(2):223-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35256171/>