

Hiperprolactinemia y disfunción sexual en el varón

Enzo Devoto C.¹ y Lucía Aravena C.²

Hyperprolactinemia and sexual dysfunction among males

Hyperprolactinemic males usually have a hypoactive libido and less commonly, erectile dysfunction and disturbances of orgasm and ejaculation. Hyperprolactinemia alters the balance between neurotransmitters, neuropeptides and hormones involved in libido and erection, affecting dopaminergic tone. An imbalance between dopamine, that stimulates sexual function and serotonin that inhibits it, is generated. In the central nervous system, hyperprolactinemia inhibits centers controlling sexual desire and erection. At the neuroendocrine level, it decreases GnRH, LH and testosterone pulses, resulting in a hypogonadotrophic hypogonadism. Erection is also inhibited peripheral actions of low testosterone and high prolactin levels. There is a disturbance of penile smooth muscle relaxation and of the parasympathetic sacrum-penis reflex arch. In experimental animals, acute hyperprolactinemia hampers the central erection mechanism whereas in chronic conditions, peripheral disturbances also occur. Even correcting low testosterone levels, the adverse effects of hyperprolactinemia on sexual function persist. The use of dopaminergic agonists may achieve normal prolactin and testosterone levels resulting in normal sexual function. Chronic hyperprolactinemia results in progressive deterioration of sexual function and a higher hypothalamic damage that does not respond to clomiphene. In this situation and in the presence of sellar tumors that destroy gonadotrophic cells, there is indication of androgenic replacement maintaining the use of dopaminergic agonists.

Key words: Varón hiperprolactinémico, sexual dysfunction, hyperprolactinemic hypogonadism, Clomiphene.

¹Endocrinólogo. Clínica privada. Hernando de Aguirre 194 of. 62. Providencia.

²Endocrinóloga. Clínica privada. Nueva Providencia 1881, of. 2205.

Correspondencia a:

Dr. Enzo Devoto C.

Fax: 222290238.

E-mail: edevoto@vtr.net

Recibido: 18-10-2014

Aceptado: 06-01-2014

Introducción

La Prolactina (PRL) secretada por el lactotrofo hipofisiario es tónicamente inhibida por Dopamina proveniente del sistema tuberoinfundibular que vía porta hipofisiaria actúa en su receptor D2. Su secreción es estimulada por estradiol, TRH y opioides.

Además de su rol en lactancia, existen receptores cerebrales de PRL en sistema límbico, núcleo arcuato, núcleos del área media preóptica del hipotálamo, etc., y en aparato genital (testículo, próstata, vesículas seminales y pene)¹.

La PRL se autoregula en condiciones fisiológicas por un circuito de asa corta ejerciendo un feedback positivo sobre Dopamina. Así, ante aumentos transitorios de PRL (Ej. pos orgasmo) el feedback positivo sobre Dopamina normaliza el alza de PRL². En hiperprolactinemia crónica en cambio, disminuye el tono dopaminérgico

y aumenta el serotoninérgico alterándose la respuesta sexual por desbalance entre sus factores estimuladores (Dopamina-Testosterona) e inhibidores (PRL-Serotonina)^{2,3} (Tabla 1).

Causas y mecanismos de hiperprolactinemia

1. Deficiencia de dopamina hipotalámica: tumor, proceso infiltrativo, irradiación, drogas: depletora de Dopamina (Reserpina) e inhibidora de su síntesis (Metildopa).
2. Alteración del transporte de Dopamina por lesión del sistema porta debido a compresión (adenoma no funcionante) o sección del tallo.
3. Bloqueo del receptor D2 del lactotrofo: fármacos (Clorpromazina-Haloperidol Sulpiride-Domperidona-Metoclopramida-Verapamilo-Risperidona-Olanzapina).
4. Estimulación del lactotrofo: aumento de TRH (hipotiroidismo primario), estradiol, opioides; estimulación

Artículo de Revisión

Tabla 1. Hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos estimulantes e inhibidores del deseo sexual

Estimulantes	Inhibidores
Testosterona	Prolactina
Dopamina	Serotonina
Noradrenalina	Opioides
Oxitocina	Endocannabinoides
Melanocortina	GABA

refleja generada en pared torácica incluido el *pearcing*.

5. Aumento de Serotonina por inhibición de su recaptación por: Fluoxetina-Paroxetina-Sertralina-Venlafaxina-Bupropion).
6. Disminución del clearance de PRL: insuficiencia renal.
7. Crecimiento tumoral del lactotrofo: prolactinoma-acromegalia (somatolactotrofinoma).
8. Otros: epilepsia del lóbulo temporal, cirrosis hepática, hipofisitis linfocítica, pseudohiperprolactinemia por macroprolactina^{4,5}.

Epidemiología

Existen cifras variables de prevalencia de hiperprolactinemia en población adulta; Miyai señala 0,4%, correspondiendo 0,17 a varones⁶ y Melmed 10 a 20 por 100.000 varones⁴.

Diagnóstico de hiperprolactinemia en el varón

Recomendaciones para medición de PRL: extracción venosa en paciente no estresado, 2 a 3 h después del despertar, en ayunas y 24 h previas sin actividad sexual.

Hiperprolactinemia: PRL sobre el límite superior del método, generalmente mayor de 15 ng/ml⁴; sobre 35 ng/ml se considera de importancia clínica o hiperprolactinemia severa⁷.

Ante un valor elevado de PRL, se recomienda una segunda muestra o determinarla en un "pool" de 3 muestras cada 20 min.

Clínica de varón con hiperprolactinemia

Disfunción sexual: deseo sexual hipoactivo (100% de los casos); disfunción eréctil (47-80%); trastornos de la eyaculación; ginecomastia (8-30%); galactorrea (5-33%); infertilidad.

Síntomas neuro-oftalmológicos (en macroprolactinoma y macroadenoma no funcionante)⁸.

Si bien esta clínica es frecuente en el varón hiper-

prolactinémico, la hiperprolactinemia no es etiología frecuente en la mayoría de los consultantes por disfunción sexual, correspondiendo al 1,5 a 5%⁹⁻¹¹; causa deseo sexual hipoactivo en el 2 a 5%^{10,12,13} y disfunción eréctil (generalmente asociada a deseo sexual hipoactivo) en el 0,5 a 5,3%¹⁴. En 216 varones que nos consultaron por disfunción sexual, encontramos como causa a la hiperprolactinemia en el 3,2% de los casos. (Devoto E, Aravena L. Libro de resumen XIV Congreso Chileno de Endocrinología y Metabolismo 2003, pág 185). En una población de 117 pacientes estudiados por ginecomastia, en las de causa endocrina no encontramos hiperprolactinemia¹⁵.

Investigación de la causa de hiperprolactinemia

Descartar enfermedad sistémica, endocrinopatía, fármacos y drogas que produzcan hiperprolactinemia.

Solicitar estudio de imagen selar investigando causa tumoral: microadenoma (tumor < 10 mm), macroadenoma (tumor > 10 mm) u otro proceso orgánico selar o supraselar.

Se señala que una PRL sobre 250 ng/ml indica presencia de macroadenoma, aunque microadenoma e hiperprolactinemia inducida por fármaco pueden dar un valor cercano a este. En macroadenoma no funcionante el valor es menor de 100 ng/ml; puede confundirse con macroprolactinoma cuya altísima secreción de PRL altera la determinación de laboratorio, dando cifras de PRL falsamente bajas.

En estos casos se recomienda diluir la muestra al 1%, lo que permite demostrar el valor real elevado de PRL al superarse el efecto gancho⁴.

Frecuencia de causas de hiperprolactinemia en el varón

Macroadenoma 70%; microadenoma 15%, no tumoral 11%⁸. Según Vilar: prolactinoma 56%; drogas 14%; macroprolactina 9%; hipotiroidismo 6%, hiperprolactinemia idiopática 4%, etc.¹⁶

La hiperprolactinemia idiopática es diagnóstico de exclusión de otras causas. Algunos niegan su existencia argumentando la presencia de un microprolactinoma no diagnosticado. En estos casos, en la época inicial del TAC, apareció un 37% de microadenoma durante el seguimiento¹⁷. Actualmente con técnica de imagen más sensible sólo 10% de la hiperprolactinemia idiopática correspondería a esta causa⁴.

Investigación de macroprolactina

Las formas moleculares de PRL son: monomérica de 23 kDa (Little), Big de 50 kDa y macroprolactina (Big-Big) o complejo de PRL-IgG de 150 o más kDa, de baja actividad biológica *in vivo* y de generación extrahipofi-

Artículo de Revisión

siaria por fenómeno inmunológico. Se recomienda investigarla en hiperprolactinemia asintomática⁴, aunque autores por su alta prevalencia (10 a 46%)^{5,18}, recomiendan realizarla en toda hiperprolactinemia utilizando la técnica de precipitación con polietilenglicol (PEG). Un PEG con recuperación de PRL mayor de 40% descarta macroprolactina.

Terapia médica con agonistas dopaminérgicos (AD)

Objetivos de la terapia: normalizar PRL, recuperar función gonadal, mejorar clínica de hiperprolactinemia. En microprolactinoma lograr su desaparición y mantener remisión pos suspensión de terapia. En macroprolactinoma: reducción de tamaño y eventual desaparición, impidiendo que su efecto masa altere en forma irreversible la función hipofisiaria y genere complicación extrahipofisiaria.

Mecanismo de acción del AD

Al ligarse al receptor D2 inhibe la adenilciclase disminuyendo la proliferación del lactotrofo, síntesis y liberación de PRL¹⁹.

1. Bromocriptina de 2,5 a 15 mg al día en 3 dosis debido a su corta vida media, (dosis promedio 7,5 mg). Efectos secundarios: gastrointestinales, hipotensión ortostática, síncope, etc. Existe un 10% de resistencia a la Bromocriptina que se diagnostica cuando alcanzándose la dosis máxima durante 6 meses no se consigue normoprolactinemia.
2. Cabergolina, por su larga vida media se administra en 1 ó 2 dosis semanales de 0,5 a 3 mg. Se considera superior a la Bromocriptina en porcentaje de disminución de la hiperprolactinemia, facilidad de administración y bajos efectos colaterales con menor porcentaje de abandono. Su desventaja es su mayor costo. Ambos fármacos disminuyen el nivel de PRL y hacen desaparecer la sintomatología¹⁹.

Sería erróneo pensar que obtenido un buen resultado terapéutico con Bromocriptina, éste se deteriorara al cambiar a Cabergolina, a menos que existiera resistencia a esta última²⁰.

El descenso de la hiperprolactinemia es progresivo requiriendo hasta 12 meses para normalizarse.

Al suspender el AD luego de un tratamiento prolongado puede ocurrir:

- a) Persistencia de la hiperprolactinemia y reaparición de la sintomatología.
- b) Remisión o mantención de un período prolongado de normoprolactinemia.

c) Recaída.

En hiperprolactinemia idiopática y microprolactinoma, Cabergolina normaliza la hiperprolactinemia en el 92% de los casos vs 80% con Bromocriptina.

Pos suspensión de Cabergolina existe 24% de recurrencia en hiperprolactinemia no tumoral, 32% en microprolactinoma y 43% en macroprolactinoma¹⁹. Puede también ocurrir remisión espontánea en paciente no tratado⁵.

Testosterona plasmática en hiperprolactinemia

El 80 a 90% del varón hiperprolactinémico presenta hipotestosteronemia por hipogonadismo hipogonadotrofo y consultan por disfunción sexual (76 a 95%).

Existe un porcentaje de hiperprolactinemia sintomática (descartada la macroprolactina) con Testosterona normal, incluso en micro y macroprolactinoma^{9,21,22}.

En nuestra casuística de hipogonadismo hipogonadotrofo encontramos un 6,5% de hiperprolactinemia²³.

Fisiopatología del hipogonadismo hipogonadotrofo por hiperprolactinemia

1. Inhibición del GnRH por hiperprolactinemia.
2. Además en macroprolactinoma disminución de la población de gonadotropos hipofisiarios por efecto masa.

La función testicular depende de la pulsatilidad del GnRH y de gonadotropinas, alterada en hiperprolactinemia. Thorner y Besser señalaron hace años que el hipogonadismo hipogonadotrofo no responde al Clomifeno y se recupera con Bromocriptina²⁴. Winters y Troen demostraron en varón hiperprolactinémico disminución de la pulsatilidad de LH²⁵, restaurándose la LH y normalizándose la hipotestosteronemia bajo administración pulsátil prolongada del GnRH²⁶.

Actualmente se destaca el rol estimulador de Kisspeptina sobre neuronas productoras del GnRH. La PRL tiene receptores en neuronas generadoras de Kisspeptina, ejerciendo un efecto inhibitorio sobre su secreción. La hiperprolactinemia bloquearía la estimulación del GnRH mediada por Kisspeptina²⁷.

Para el diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrofo adquirido se recomienda la guía de la Endocrine Society²⁸ que aplicamos modificada para un mayor estudio de sus causas funcionales²³.

Si no obtenemos recuperación del eje hipotálamo hipófisis testicular (HHT) a los 6 meses de normoprolactinemia sugerimos administrar citrato de Clomifeno, quien regulando el generador de pulsos del GnRH corrige la disfunción hipotalámica del hipogonadismo persistente pese a normalización de la hiperprolactinemia con AD³⁰.

Artículo de Revisión

Por este mecanismo, el Clomifeno logra el mismo resultado en varones con hipogonadismo funcional idiopático reversible²⁹.

En microadenoma e hiperprolactinemia idiopática el Clomifeno determina en el 70% de los casos alza de LH y T, no respondiendo un 30%³⁰, sugiriendo en ellos una mayor alteración funcional hipotalámica.

En macroprolactinoma por efecto masa se produce insuficiencia gonadotropa, explicando la respuesta negativa al Clomifeno. En ambos casos esta respuesta negativa indica terapia de reemplazo androgénica.

Ante hipogonadismo persistente corregida la hiperprolactinemia se debe evaluar la aparición de otra causa de hipogonadismo, como el hipogonadismo funcional por enfermedad sistémica, fármacos o drogas y el secundario a otras endocrinopatías que pudieran jugar un rol en la no recuperación del eje HHT. La posibilidad de un hipogonadismo hipogonadotrofo idiopático de inicio adulto³¹ o del hipogonadismo asociado al envejecimiento concomitantes con hipogonadismo por hiperprolactinemia, es difícil de sostener ya que por definición en ambos cuadros debe excluirse hiperprolactinemia.

Hiperprolactinemia y disfunción sexual masculina

Fases de la respuesta sexual: 1) Líbido o deseo sexual; 2) Excitación: tumefacción, erección peneana, respuesta neurovegetativa y muscular; 3) Orgasmo; 4) Eyaculación; 5) Detumescencia peneana y periodo refractario³³.

En este proceso influyen factores anatómicos, funcionales (interacción de neurotransmisores, neuropéptidos, hormonas) y sicosocioculturales.

Existe una estructura neuronal y vías que relacionan distintas zonas del sistema nervioso que participan en estas fases.

La Testosterona tiene un rol organizacional de centros cerebrales y medulares durante la vida intrauterina, completando algunos de ellos su desarrollo al inicio de la pubertad³⁴. En la pubertad la Testosterona activa estas estructuras interactuando con neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas estimulantes o inhibitorias del deseo y excitación (Tabla 1).

En el deseo sexual participan corteza cerebral, tálamo óptico, hipocampo, núcleo acumbens, amígdala y otros. Los sistemas dopaminérgicos nigroestriatal y mesolímbico proyectan hacia estas zonas liberando Dopamina que estimula la respuesta sexual y el grado de alerta para captar los estímulos sexuales.

La función cognitiva de la corteza (pensamientos, fantasías) es responsable de la parte sicogénica de la respuesta sexual. El tálamo integra las aferencias sensitivas y sensoriales referentes a sexualidad, siendo importante

en otras especies las aferencias olfatorias (feromonas). El sistema límbico le otorga el componente emocional a los estímulos. El hipocampo y zonas relacionadas con la memoria nos dan un recuerdo positivo o negativo de la experiencia sexual.

El núcleo acumbens estimulado por Dopamina recibe señales que significan recompensa o placer y activa amígdala y lóbulo prefrontal para transformar la libido en excitación.

En la célula piramidal glutaminérgica del lóbulo prefrontal reside la función ejecutiva y la inteligencia emocional (neuronas espejos), jerarquizándose y organizándose la respuesta apropiada frente a una situación. Permite la manifestación de una conducta ante estímulos que dan recompensa o placer e inhibe las conflictivas o riesgosas.

Si este lóbulo da paso a mensajes químicos generados por el deseo sexual, se activa la amígdala que por su vía eferente (estría terminalis y su núcleo del lecho) estimula la zona anterior preóptica del hipotálamo y los núcleos neurovegetativos y motores iniciándose la etapa de la excitación³⁵.

En el hipotálamo anterior existe en animales inferiores el núcleo sexual dimórfico y en humanos los núcleos intersticiales o INH. Estos núcleos son estimulados por Testosterona y Dopamina; sus conexiones inducen liberación de oxitocina en los núcleos supraóptico y paraventricular. La oxitocina por vía neurovegetativa estimula el centro parasimpático sacro S2-S4 generando la erección central.

La vía nerviosa parasimpática y el nervio pudendo establecen un arco reflejo entre S2-S4 y el pene, siendo responsables de la erección refleja^{36,37}.

Las terminaciones nerviosas en el endotelio arterial y en los sinusoides del cuerpo cavernoso, estimulan la óxido nítrico sintetasa produciendo óxido nítrico y cGMP que relajan la musculatura lisa arterial y sinusoidal iniciando la erección³⁶.

La Testosterona activa la síntesis de óxido nítrico sintetasa y el trofismo de los tejidos peneanos, favoreciendo la respuesta vascular e inhibiendo la síntesis de tejido fibroso en la trabécula. Este hecho explicaría el rol local además del central de los andrógenos en la erección³⁷.

La Tabla 2 sintetiza la acción fisiológica y fisiopatológica de la PRL sobre la función sexual basados en estudios animales y humanos².

Disfunción sexual en el varón hiperprolactinéxico

La hiperprolactinemia produce:

1. *Deseo sexual hipoactivo*: Ausencia persistente de fan-

Artículo de Revisión

- tasía, pensamiento y deseo de actividad sexual.
2. *Disfunción eréctil*: Incapacidad persistente de lograr y mantener una erección suficiente para una actividad satisfactoria.
 3. *Trastorno de eyaculación*.
 4. *Trastorno del orgasmo*: anorgasmia.

Nos referiremos al rol de la hiperprolactinemia en deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil³³.

Antiguamente se consideraba que el 90% de la disfunción eréctil era de causa sicogénica derivándose inicialmente al especialista de salud mental³⁹; criterio actualmente modificado ya que un 25% es psicogénica, 25% orgánica y el resto mixta³⁶.

¿Cómo la PRL produce disfunción sexual?

Testosterona y Dopamina juegan un rol estimulador en deseo sexual y erección, y la PRL inhibitorio, existiendo sus receptores en encéfalo, médula espinal y pene. La hiperprolactinemia impide la acción dopaminérgica en estas estructuras que participan en la respuesta sexual, estableciéndose un desbalance Dopamina/Serotonina, predominando la acción inhibitoria de esta última.

El déficit de Testosterona del hipogonadismo hipogonadotropo por hiperprolactinemia y la misma hiperprolactinemia, actúan conjuntamente en la etiología de la disfunción sexual.

La hiperprolactinemia ejerce una acción inhibitoria más potente que el estímulo de Testosterona sobre la sexualidad. Hace años Carter señaló que no mejoraba la disfunción sexual administrando Testosterona en presencia de hiperprolactinemia no corregida⁴⁰.

La PRL por acción directa altera deseo y excitación sexual actuando tanto a nivel central como periférico. En disfunción eréctil inhibe el mecanismo de la erección sicogénica o central y tiene un efecto peneano impidiendo el aumento de la óxido nítrico sintetasa alterando la res-

puesta vascular².

La hiperprolactinemia aguda afecta la función eréctil en forma diferente que la crónica.

Observamos en un varón hiperprolactinémico⁴¹ un deterioro progresivo de la función sexual, iniciándose como deseo sexual hipoactivo, agregándose posteriormente disfunción eréctil central y finalmente periférica. La disociación entre erección central y periférica se ha comunicado también en secciones medulares que respetan la zona lumbosacra y bajo acción de fármacos (fluoxetina)⁴².

En experimentos en ratas, la hiperprolactinemia aguda altera la erección central manteniendo la periférica⁴³ y la crónica lleva a un compromiso de ambas⁴⁴. Este modelo experimental podría explicar el deterioro progresivo de la disfunción sexual de este paciente.

Debe investigarse el rol de la hiperprolactinemia en disfunción sexual, ya que constituye una causa tratable de problemas que afectan severamente la vida personal y de pareja.

Referencias bibliográficas

1. Ben-Jonathan N, La Pensee CR, La Pensee EW. 2008. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 29: 1-41.
2. Galdiero M, Pivonello R, Grasso L, Cozzolino A, Colao A. 2012. Growth hormone, prolactin and sexuality. *J Endocrinol Invest* 35: 782-794.
3. Suchecki D, Tiba PA, Machado RB. 2012. REM sleep rebound as an adaptive response to stressful situations. *Front Neurol* 2: 3-41.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. 2011. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 273-288.
5. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein M. 2014. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 58: 9-22.
6. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. 1986. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population-mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 25: 549-554.
7. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres L. 2013. Hormonal causes of male sexual dysfunction and their management: hyperprolactinemia, Thyroid disorders, GH disorders and DHEA. *J Sex Med* 10: 661-677.
8. Walsh JP, Pullan PT. 1997. Hyperprolactinemia in males: a heterogeneous disorder. *Aust N Z J Med* 27: 385-390.
9. Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, Fourlinnie JC, Racadot A, Fossati P. 1985. Hyperprolactinemia and sexual function in men.

Tabla 2. Factores estimulantes e inhibitorios de la erección mediante la relajación y contracción de la musculatura lisa de arteria cavernosa y trabécula del cuerpo cavernoso

Estimulantes (relajación)	Inhibitorios (contracción)
Acetilcolina	Noradrenalina (receptores alfa)
Óxido nítrico	Neuropéptido Y
c GMP	Endotelina
VIP	Prostaglandina 2 alfa
Testosterona	Prolactina
Prostaglandina E1	

Artículo de Revisión

- Horm Res 22: 196-203.
10. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, et al. 2007. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med* 4: 1485-1493.
11. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. 2007. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 369: 597-611.
12. Leonard M, Curtis JN, Morales A. 1989. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 142: 992-994.
13. Buvat J, Lemaire A. 1997. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 158: 1764-1767.
14. Venetikon MS, Lambou T, Gizani D. 2008. Hyperprolactinaemia due to hypothalamic-pituitary disease or drug-induced in patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 40: 240-244.
15. Devoto CE, Madariaga AM, Aravena L, Lioi CX. 2007. Etiología de la ginecomastia: Importancia de no subdiagnosticar una ginecomastia patológica. *Rev Med Chile* 135: 189-197.
16. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro RJr, et al. 2008. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 31: 436-444.
17. Pontiroli AE, Falsetti L. 1984. Development of pituitary adenoma in women with hyperprolactinaemia: clinical, endocrine, and radiological characteristics. *Br Med J* 288: 515-518.
18. Glezer A, Bronstein MD. 2012. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2211-2216.
19. Guillemin MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. 2006. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 27: 485-536.
20. Iyer P, Molitch ME. 2011. Positive prolactin response to bromocriptine in 2 patients with cabergoline-resistant prolactinomas. *Endocr Pract* 17: 55-58.
21. De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, Di Somma C, Orio F, Tauchmanova L, et al. 2004. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 621-625.
22. Buvat J. 2003. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. In *J Impot Res* 15: 373-377.
23. Devoto E, Aravena L, Madariaga M. 2012. Motivos de consulta y cuadros clínicos causantes de hipogonadismo masculino. Elevada frecuencia del hipogonadismo hipogonadotropo funcional del adulto. *Rev Chil Endocrinol diabetes*; 5: 163-171.
24. Thorner MO, Besser GM. 1974. Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *Br Med J* 2: 419-422.
25. Winters SJ, Troen P. 1984. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 21: 257-263.
26. Bouchard P, Lagoguey M, Brailly S, Schaison G. 1985. Gonadotropin-releasing hormone pulsatile restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 258-262.
27. Kaiser UB. 2012. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J Clin Invest* 122: 3467-3468.
28. Bhasin S, Cunningham G, Hayes FG, Matsunoto A, Snyder P, Swerdloff RS, et al. 2010. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*; 95: 2536-2559.
29. Devoto E, Aravena L. 2008. Hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico idiopático pospuberal en el varón. *Rev Int Androl* 6: 89-96.
30. Silicani R, Abucham J. 2008. Recovery of persistent hipogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 161: 163-169.
31. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF Jr. 1997. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism-a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 336: 410-415.
32. Devoto E, Aravena L. 2013. Andropausia. En: de la Parra I, Cortolezzi M eds. *Endocrinología ginecológica*. Buenos Aires, Journal 287-294.
33. Kandel FR, Kousa V, Swerdloff RS. 2001. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation and treatment. *Endocr Rev* 22: 342-388.
34. Gorski R. 1995. Pharmacology, Biology and Clinical Applications of Androgen. In Bhasin S ed. *Androgens and sexual differentiation of the brain*. New York, Wiley liss Inc, p 159-168.
35. Pfau JG. 2009. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 6: 1506-1533.
36. Sáenz de Tejada I. Erectile dysfunction. Pathophysiology. In Lue T, Giuliano F, Khoury S, Rosen S, eds. 2004. *Clinical Manual of Sexual Medicine. Sexual Dysfunctions in Men*. Birmingham UK. Health Publications Ltd, p. 22.
37. Schober JM, Pfaff D. 2007. The neurophysiology of sexual arousal. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 21: 445-461.
38. Traish A, Guay AT. 2006. Are androgens critical for penile erections in human? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex med* 3: 382-407.
39. Condra M, Morales A, Harris C, Daicar A, Surridge D. 1990. Impotence and the MMPI: Where did we go wrong? *Int impot Res* 2: 167-174.
40. Carter J, Tyson J, Tolis G, Van Vliets S, Faiman CH, Friesen H. 1978. Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 299: 847-852.

Artículo de Revisión

41. Devoto E, Madariaga M, Aravena L. 2014. Hiperprolactinemia funcional idiopática en el varón. Efecto de la hiperprolactinemia en la función sexual a propósito de un caso con 29 años de seguimiento. *Rev Int Androl* 12: 112-116.
42. Csokaa A, Bahrck A, Mehtonen O. 2008. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med* 5: 227-233.
43. Rehman J, Christ G, Alyskey CZ, Kerr E, Melman A. 2000. Experimental hyperprolactinemia in a rat model: alteration in centrally mediated neuroerectile mechanism. *Int J Impot Res* 12: 23-32.
44. Aoki H, Fujioka T, Matsuzaka J, Kubo T, Nakamura K, Yasuda N. 1995. Suppression by prolactin of the electrically induced erectile response through its direct effect on the corpus cavernosum penis in the dog. *J Urol* 154: 595-600.