

Revisión

Hipoprolactinemia y disfunción sexual masculina

Jeiver Aldubar Contreras Romero ¹, Kevin Guillermo Castro-Gomez ¹,
Maria Paula Morales-Ortigoza ¹, Ana María Mora-Vargas ¹,
Sandra Liliana Cabezas Martínez ², Harold Felipe Saavedra-López ²

¹Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Contreras Romero JA, Castro-Gomez KG, Morales-Ortigoza MP, Mora-Vargas AM, Cabezas Martínez SL, Saavedra-López HF. Hipoprolactinemia y disfunción sexual masculina. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e874. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.874>

Recibido: 24/Enero/2024

Aceptado: 08/Agosto/2024

Publicado: 09/Septiembre/2024

Resumen

Contexto: la prolactina es una hormona con múltiples funciones neuroendocrinas, el rol más estudiado es en la función reproductiva, aún no es claro por qué su deficiencia causa disfunción sexual, sin embargo, se ha relacionado con la función gonadal.

Objetivo: presentar la información actual sobre la estructura y aspectos moleculares de la PRL, el papel de la serotonina, y la relación fisiopatológica de la hipoprolactinemia y la disfunción sexual masculina.

Metodología: revisión de la literatura en las bases de datos PubMed, Lilacs, Embase, Scopus, Scielo, Google Académico y literatura gris utilizando vocabulario controlado DE MeSH, DeCS y Emtree.

Resultados: existe poca evidencia acerca de la hipoprolactinemia y disfunción sexual, sin embargo, parecen ser manifestaciones de una alteración serotoninérgica y sus efectos metabólicos, siendo importante conocer los aspectos básicos, fisiopatológicos y clínicos que convierten a esta entidad en una de las causas asociadas a este síndrome.

Conclusiones: la hipoprolactinemia es uno de los factores de menor protagonismo por la escasa información disponible con respecto a su rol en la disfunción sexual, esto motiva a desarrollar investigaciones que profundicen el entendimiento de la enfermedad.

Palabras clave: prolactina, disfunción sexual, deficiencia de prolactina, disfunción eréctil, serotonina, salud del hombre.

Destacados

- La prolactina tiene un rol en el sistema neuroendocrino, con efectos metabólicos y reproductivos, principalmente modificando la secreción de FSH y LH.
- Cualquier enfermedad que afecte al área hipotálamo-hipofisaria puede alterar la secreción de las hormonas hipofisarias, la deficiencia severa de PRL se considera un marcador de daño pituitario extenso.
- Niveles bajos de prolactina se relacionan con hipofuncionalidad gonadal, menor producción de espermatozoides, menor actividad de enzimas esteroideogénicas y menor producción de andrógenos.

 **Correspondencia:** Jeiver Aldubar Contreras-Romero, calle 44 #59-75, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: jecontreras@unal.edu

Hipoprolactinemia and male sexual dysfunction

Abstract

Background: Prolactin is a hormone with multiple neuroendocrine functions, its most studied role is in reproductive function, it remains unclear why deficiency of this hormone causes sexual dysfunction, however it has been related with gonadal function.

Purpose: Provide current information on the structure and molecular aspects of PRL, the role of serotonin, and the pathophysiological relationship of hypoprolactinemia and male sexual dysfunction.

Methodology: Literature review in PubMed, LILACS, Embase, Scopus and Scielo databases, Google Scholar and gray literature using the MeSH, DeCS and Emtree controlled vocabulary.

Results: There is little evidence about hypoprolactinemia and sexual dysfunction, nonetheless they seem to be manifestations of a serotonergic alteration and its metabolic effects, thus, it is important to know the basic pathophysiological and clinical aspects that make this entity one of the causes associated with this syndrome.

Conclusions: Hypoprolactinemia is one of the factors of less given distinction due to the scarce information available regarding its role in sexual dysfunction, this motivates the development of research to deepen the understanding of the disease.

Keywords: Prolactin, Sexual Dysfunction, Prolactin Deficiency, Erectile Dysfunction, Serotonin, Men's Health.

Highlights

- Prolactin has a role in the neuroendocrine system, with metabolic and reproductive effects, mainly by modifying FSH and LH secretion.
- Any disease affecting the hypothalamic-pituitary area can alter the secretion of pituitary hormones, severe PRL deficiency is considered a marker of extensive pituitary damage.
- Low prolactin levels are associated with gonadal hypofunctionality, decreased sperm production, decreased activity of steroidogenic enzymes and decreased androgen production.

Introducción

La prolactina humana (PRL) es una hormona con múltiples funciones en el organismo e históricamente se ha considerado que puede afectar negativamente la reproducción y la sexualidad cuando es hipersecretada por la hipófisis. Cada vez hay más evidencia de las implicaciones que tiene la PRL en el desarrollo sexual, teniendo su principal efecto en la función gonadal (1), por lo que surge así como propuesta que la PRL puede ser un marcador de disfunción en estos dos ejes, y que esta desregulación hormonal sea el reflejo de una alteración central de neurotransmisión (2-3).

Se clasifica la normoprolactinemia entre 1-25 µg/l y la hiperprolactinemia como > 25 µg/l, sin embargo, estudios recientes sugieren reevaluar estos valores, considerando < 7 µg/l y 25-100 µg/l por sus implicaciones fisiológicas, respectivamente (4).

La disfunción sexual masculina, como la disfunción eréctil (DE) y la eyaculación precoz, afecta hasta el 30% de los hombres en Estados

Unidos, siendo más común entre los 40-70 años (5-7). Respecto a América Latina, un estudio en Venezuela, Colombia y Ecuador en el año 2002 mostró una prevalencia ajustada por edad del 53,4% (8). Este artículo explora la estructura y aspectos moleculares de la PRL, el papel de la serotonina, y la relación entre hipoprolactinemia y disfunción sexual masculina.

Se entiende como disfunción sexual masculina (DE o eyaculación precoz) a aquella condición fisiopatológica que altera la salud sexual del hombre, esta es una afección común que afecta hasta 30 millones de hombres en Estados Unidos (5). La encuesta Massachusetts Male Aging Study encontró que el 52% de los participantes reportó algún grado de DE, la cual aumenta con la edad. Además, se estima que entre el 5-47% de la población adulta presenta algún grado de disfunción (5-7). Las implicaciones biológicas de una baja secreción de PRL han sido escasamente estudiadas, así como los factores que condicionan esta alteración.

Prolactina

Genética

La PRL humana es una hormona asociada a la función reproductiva, producida por células lactotropas en el lóbulo anterior de la glándula hipófisis, compuesta por un polipéptido codificado en el gen PRL dentro del cromosoma 6p22.2-p21.3, un locus de 10 Kb consistente en 4 intrones y 6 exones, 5 de ellos codificantes, que dan origen a un polipéptido maduro con peso molecular de 23 KDa y 199 aminoácidos (9). La transcripción del gen está regulada por dos regiones promotoras: una proximal que controla la expresión de la hormona en la hipófisis y una distal que regula su expresión en otros tejidos del cuerpo (10). Se han descubierto diferentes variantes de la hormona, que resultan de la proteólisis o de modificaciones como fosforilación, glicosilación y polimerización de residuos del polipéptido (11).

Estructura

La PRL se compone de una sola cadena de aminoácidos unida por tres enlaces puente disulfuro intramoleculares en seis residuos de aminoácido cisteína, que se organiza en su forma tridimensional en *loops* y en cuatro α -hélices dispuestas de forma antiparalela (12). La síntesis y liberación de la PRL depende de distintos factores: el control inhibitorio que ejerce la dopamina, una hormona de producción hipotalámica que es sintetizada por las neuronas del núcleo arcuato (neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares, tuberohipofisiales, periventriculo-hipofisiales) y que es liberada en los vasos portales hacia la hipófisis anterior (13). Los receptores D2 en las células lactotropas hipofisarias inhiben la liberación de la PRL, confiriendo a la dopamina un rol crítico al activar un circuito corto de retroalimentación negativa (14). La triyodotironina también cumple funciones inhibitorias en la secreción fisiológica de PRL en los humanos, regulando la transcripción del gen PRL en las células de la glándula pituitaria (15). Existen otros tipos de tejido y diversos órganos periféricos donde se secreta PRL extrapituitaria, como son los testículos, la próstata, el cerebro, los linfocitos y las células endoteliales (16).

Receptor

El cromosoma 5 alberga el gen que codifica el receptor de prolactina (PRLR), un receptor transmembrana con dominios intracelular y extracelular, miembro de la superfamilia de receptores de citoquinas clase 1 (17). Su alta homología estructural y funcional (casi 30%) con el receptor de la hormona de crecimiento (GHR) permite que sea activado por la prolactina, la hormona de crecimiento y el lactógeno placentario (17-18). Se han descrito múltiples isoformas del receptor de PRL, que varían según el tejido y entre especies (19). La señalización principal tras la unión de PRL al PRLR es mediada por la vía JAK/STAT (20). Al dimerizarse el receptor, su porción intracelular activa a JAK2, una quinasa que fosforila residuos de tirosina. Esto permite el reclutamiento de proteínas de la cascada de señalización y culmina en la activación de STAT, que se une a su dominio SH2 y activa la vía que estimula los promotores de genes diana, esenciales para la señalización (21). Las isoformas del receptor, que se expresan diferencialmente según el tejido, permiten a la PRL activar diversas vías, como la de las MAP quinasa, la PI3-quinasa y la vía RAC, entre otras (22). Así, la PRL es considerada una hormona pleiotrópica, ya que coordina cascadas paralelas que permiten la expresión de genes en distintos tejidos y cumple múltiples funciones en el organismo, como diferenciación celular, apoptosis y supervivencia (23).

Funciones

La secreción de PRL presenta un ritmo pulsátil con un pico máximo al alba y es modificada por diversos factores, como el estrés, la ovulación, la lactancia, las comidas y las relaciones sexuales (24). La concentración de receptores PRLR en tejidos específicos, como, por ejemplo, el plexo coroideo, donde son más abundantes, influye en la captación activa de PRL sérica (14). La PRL cuenta con múltiples funciones neuroendocrinas y se ha descrito que sus niveles altos tienen efectos sobre la ingesta de alimentos y la respuesta al estrés, sin embargo, el rol más estudiado es en la función reproductiva, demostrando que la variabilidad en los niveles de esta hormona modifica el ciclo de secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), interfiriendo

con la función gonadal y ocasionando, tanto en hombres como en mujeres, hipogonadismo e infertilidad (25).

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura entre el 20 de julio y el 20 de septiembre de 2023 en las bases de datos PubMed, Lilacs, Embase, Scopus, Scielo y Google Académico, además de literatura gris, utilizando el vocabulario controlado de MeSH, DeCS y Emtree para los términos: "Prolactin", "Sexual Dysfunction, Physiological", "Serotonin", "Physiopathology", "Diagnosis", "Therapeutics" o "Therapy", y los términos "Hypoprolactinemia" y "Prolactin Deficiency", y por revisión del listado de referencias bibliográficas (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.

Se incluyeron estudios publicados en inglés, español y portugués, sin restricción de año de publicación. Las referencias encontradas fueron descargadas e introducidas manualmente en Mendeley® para identificar posibles duplicados.

Se realizó tamizaje por título y resumen, y luego por texto completo, y se seleccionaron las publicaciones que abordaran la temática en estudio. Se incluyeron estudios primarios como ensayos clínicos y estudios analíticos, y secundarios tales como revisiones de tema, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Se excluyeron estudios descriptivos, cartas al editor y resúmenes de conferencias o congresos. De este proceso resultaron 57 artículos para la revisión, el proceso de búsqueda y selección de fuentes de información se muestra en un diagrama Prisma (figura 1).

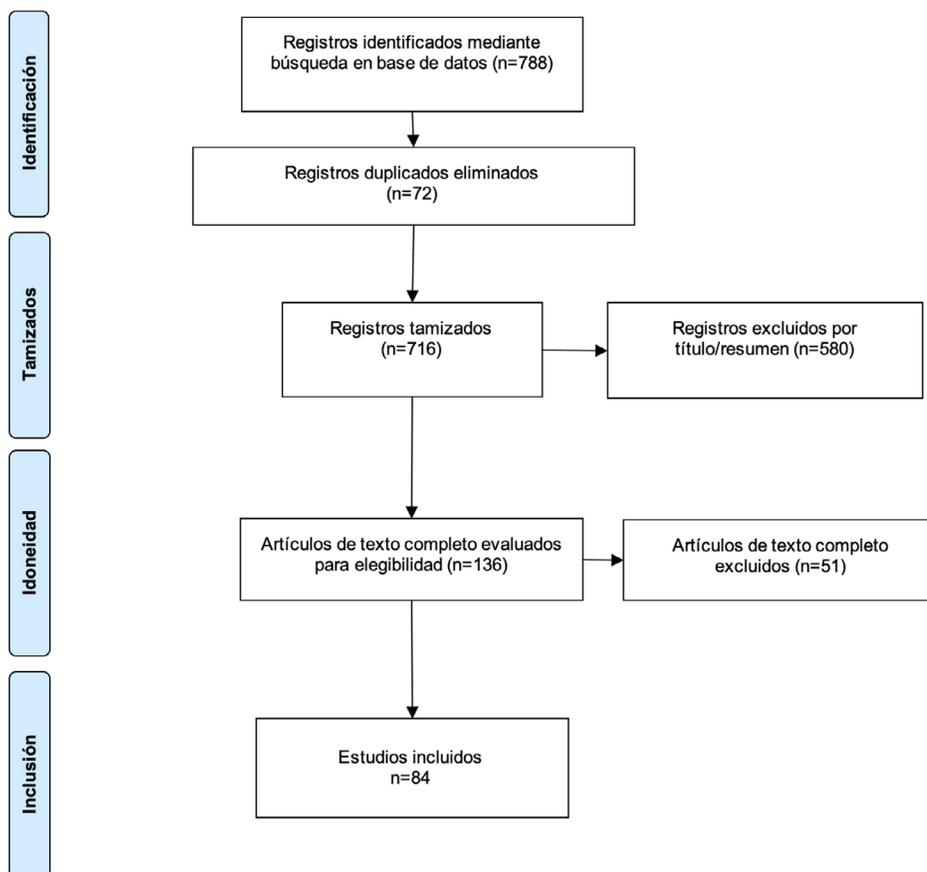


Figura 1. Diagrama de flujo Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, PRISMA ©)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Hipoprolactinemia y disfunción sexual

La hipoprolactinemia puede deberse a distintas condiciones, tanto patológicas como farmacológicas (tabla 1), cualquier enfermedad que afecte al área hipotálamo-hipofisaria puede

alterar la secreción de las hormonas hipofisarias. La hipoprolactinemia aislada es poco frecuente, ya que por lo general se presenta concomitante con deficiencia de otras hormonas (26), además que una disminución severa de niveles de PRL se considera un marcador de daño pituitario extenso (27).

Tabla 1. Causas de deficiencia de PRL por hipopituitarismo

Neoplasias	Tumores hipofisarios y no hipofisarios Metástasis Neoplasia hematológica
Iatrogenia	Cirugía en la zona hipotálamo-hipófisis Irradiación craneal
Trauma	Daño cerebral traumático
Infiltrativo	Sarcoidosis Histiocitosis de células de Langerhans Amiloidosis Hemocromatosis Hipofisitis linfocítica Granulomatosis de Wegener
Infecciosas	Tuberculosis Meningitis Sífilis Infecciones bacterianas, víricas, parasitarias o fúngicas Absceso hipofisario
Vascular	Síndrome de Sheehan Apoplejía hipofisaria Accidente cerebrovascular isquémico Aneurisma Hemorragia subaracnoidea Mordeduras de serpiente (mordeduras de víbora de Russell)
Congénito	Deficiencias hormonales hipofisarias aisladas o múltiples
Otras causas	
Genéticas	Deficiencia de hormona pituitaria múltiple (MPHD, por sus siglas en inglés) Genes: HEX-1, SOX-3, RAX, FGF-8, TBC1D32, FGFR1, POU1F1 Variante patogénica del gen PROP1 (específica para prolactina)
Farmacológicas	Agonistas de dopamina Aripiprazol

Fuente: adaptado de (28-30).

Según un estudio realizado en España, la prevalencia del hipopituitarismo era de 29/100000 personas en 1992 y aumentó a 45,5/100000 personas en 1999, con una incidencia media anual de 4,2 casos por cada 100000 (similar en hombres y mujeres). En orden de frecuencia etiológica, se encontraron el tumor hipofisario (61%), el tumor no hipofisario (9%) y la causa no tumoral (30%) (31). En cuanto al tipo de deficiencias hormonales, LH/FSH fue la más prevalente y estuvo presente en el 87% de los casos, mientras que la hipoprolactinemia fue la menos frecuente (17%) (31), sin embargo, es escasa la información en cuanto a datos epidemiológicos del déficit de PRL y en la mayoría de los estudios sobre hipopituitarismo no se informa de la hipoprolactinemia.

Definitivamente el desarrollo de hipoprolactinemia está ligado en mucha mayor frecuencia al déficit hormonal múltiple que se observa en el panhipopituitarismo y, como ha sido dicho anteriormente, la principal causa de esta condición es el trauma craneoencefálico o la cirugía hipofisaria. Sobre este punto, la minoría de los pacientes desarrollará hipoprolactinemia como causa de una variante genética patogénica. Sobre este punto, la minoría de los pacientes desarrollará hipoprolactinemia como causa de una variante genética patogénica, principalmente relacionadas con el gen PROP1; es importante recalcar que es extremadamente raro que exista un déficit aislado de prolactina y es más frecuente encontrar variantes patogénicas en genes que condicionan deficiencia hormonal hipofisaria combinada, como los descritos en la tabla 1 (32).

Cada vez hay más evidencia de las implicaciones que tiene la PRL en el desarrollo sexual controlando la función gonadal, un estudio encontró que niveles adecuados de PRL aumentan el impacto de la LH en los receptores de las células de Leydig, mientras que cuando hay hipofunción de las células lactotropas hay una disminución en dichos receptores (33–35). Adicionalmente, la PRL induce la expresión de FSH en las células de Sertoli y estimula la progresión de las células germinales, desde la morfología de los espermatocitos a la de las espermátidas (36). Entonces, en condiciones fisiológicas, la PRL promueve la secreción de testosterona

por las células intersticiales; además, actúa sobre el epidídimo y la próstata para mantener la funcionalidad de las gónadas accesorias y favorecer la producción de espermatozoides (37).

Durante mucho tiempo se ha estudiado la relación de la prolactina con la fertilidad, la reducción del volumen de las vesículas seminales, la eyaculación precoz y DE (38–43). Un estudio reciente (44) intentó aclarar la interacción entre la prolactina y los parámetros del espermatozoide, encontrando una relación inversa con la concentración del esperma y directa con la motilidad no progresiva del espermatozoide y la morfología normal. Además, los niveles bajos de prolactina se han asociado con un mayor riesgo de eyaculación precoz, oligozoospermia y astenozoospermia, como también con deficiencia en la libido, en parte por la correlación con los niveles de testosterona libre y total (33).

Por otro lado, la PRL aumenta la utilización de fructosa y la oxidación de glucosa mediante la glucólisis, al regular la actividad de las enzimas esteroidogénicas como la 5 α -reductasa, la 3 β y 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa, las cuales están implicadas principalmente en la producción de andrógenos (41, 45). Todos estos datos sugieren que la PRL tiene un papel auxiliar en la fertilidad masculina, siguiendo la hipótesis de que muestra una actividad gonadotrópica débil (41). Sobre ello, varios estudios han asociado el tener una menor concentración de PRL con la reducción del volumen de vesículas seminales, infertilidad, eyaculación precoz y DE (41–43).

La DE se define como la incapacidad de conseguir o mantener una erección satisfactoria durante el acto sexual, este problema puede deberse a múltiples factores que afectan las vías neurales o vasculares esenciales para la erección. Entre estas causas se incluye la alteración del flujo sanguíneo en la arteria pudenda interna y problemas en el flujo venoso, que ocurren a través de una red de vénulas (5). Además, las alteraciones en la liberación del óxido nítrico y del monofosfato de guanosina cíclico intracelular complican la afluencia de sangre y la disminución del flujo venoso, lo que impide el aumento de la presión intracavernosa, necesario para que se produzca la erección (5). Finalmente, la eyaculación es

el resultado de un reflejo espinal que surge de estímulos genitales o cerebrales que están integrados por el generador espinal eyaculador, proporcionando así la salida nerviosa que conduce a la eyección del líquido seminal (46–47).

Por otro lado, se propone que la deficiencia de testosterona dada por una inactividad de la LH en el testículo puede conducir a la reducción del músculo liso trabecular, aumento de la matriz extracelular, depósito de adipocitos y otros aspectos fisiopatológicos que concluyen en DE (37).

Es curioso el hecho de que la mayoría de los individuos con hipoprolactinemia que presentan disfunción sexual tienen síndrome metabólico, lo que permite especular que puede haber una asociación bidireccional entre estas condiciones por el deterioro de la transmisión serotoninérgica central, lo cual se discutirá más adelante (42).

Relación PRL-serotonina

Está bien establecida la relación de serotonina sobre PRL como estimulante de su liberación, sin embargo, hasta hace poco se había investigado su relevancia clínica (14). Su efecto como modulador positivo de PRL ocurre mediante un mecanismo escalonado y complejo dentro del eje hipotálamo-hipofisario, teniendo como centro principal de control el núcleo paraventricular hipotalámico, que expresa gran cantidad de receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 2A y 2C) (14, 41); sin embargo, desde 1970 y con estudios de inmunohistoquímica se ha descartado que este control sea de forma primaria, ya que la administración directa de 5-HT en muestras de glándula pituitaria no produce cambios significativos en la liberación de PRL (48).

Por el contrario, depende de forma indirecta de múltiples vías, como los factores estimulantes de liberación de PRL sensibles a serotonina (oxitocina, péptido intestinal vasoactivo -VIP, según sus siglas en inglés-) que cuentan con neuronas específicas en el núcleo paraventricular (49). Corroborado en estudios *in vivo* que concluyen que el uso de suero anti-VIP atenúa la respuesta usual de la PRL al estímulo de serotonina, sin bloquearla en su totalidad, lo que

sugiere que estos no son los únicos ejes de control serotoninérgico (50–51). En simultáneo, la oxitocina tiene una relación recíproca estimulante con la PRL asociada al estímulo de la excitación sexual, y su aplicación en bolo desencadena los pulsos rítmicos de la PRL tanto a nivel periférico mediante la activación del nervio pélvico, enviando un estímulo neuroendocrino, como a nivel hipotalámico, directamente en las células lactotropas (52–53).

La pérdida del tono dopaminérgico se sustenta como otro punto de intervención de la serotonina, actuando sobre las neuronas neuroendocrinas tuberoinfundibulares de dopamina (TIDA, por sus siglas en inglés), encargadas de suprimir la liberación de PRL por medio del receptor D₂ de dopamina (54). Se propone que inhibe el potencial de acción de las TIDA al hiperpolarizar su membrana y, al mismo tiempo, estimula a las neuronas GABAérgicas que actúan como interneuronas inhibitorias (55). De esta forma, la serotonina llevaría al bloqueo del control negativo de la dopamina sobre la PRL, dando como resultado una elevación de sus niveles (55–56).

Es así como se sustenta que la relación entre la disfunción sexual y la hipoprolactinemia deriva de un mal funcionamiento a nivel serotoninérgico, pues este neurotransmisor se conoce como agente homeostático de ejes como apetito, inmunidad, función cardiovascular, sueño-vigilia, contracción muscular, reproducción y actividad sexual (57–58). Este último desde el nivel central neuroendocrino en los núcleos del rafe, con axones presentes en áreas asociadas a comportamiento sexual (tálamo, hipotálamo, cíngulo, amígdala, médula espinal) como a nivel periférico neurovascular, con receptores en el músculo liso de la vasculatura de órganos genitales, actuando mediante vasoconstricción y dilatación (2, 59). Al tener un efecto principalmente inhibitorio, pero también excitatorio, sobre erección, lubricación, eyaculación, orgasmo y libido, que aún no se comprende en su totalidad, pero se ve comúnmente ilustrado en pacientes con disfunción sexual secundaria al uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, según sus siglas en inglés) (60); sin embargo, se ha encontrado que los mecanismos causantes de la disfunción sexual provienen de los efectos metabólicos

de estas hormonas, siendo niveles bajos de PRL (similar al efecto de la hiperprolactinemia) asociados con obesidad, perfil lipídico patológico, diabetes *mellitus*, hígado graso no alcohólico e insulinoresistencia, e incluso se ha propuesto como predictor de enfermedad cardiovascular y diabetes *mellitus* tipo 2 (61–62). Mientras que la inducción de normoprolactinemia en modelos animales ha mostrado mejoría en la sensibilidad a la insulina, hígado graso y niveles de glucemia (63–64), esto debido a su acción reguladora del metabolismo de lípidos y glucosa, a través de la supresión de la hipertrofia del tejido adiposo y la estimulación de proliferación de células Beta a nivel pancreático, con aumento en la producción y secreción de insulina, además de incentivar por vía hipotalámica y vagal la sensibilidad a esta hormona (65–66).

Ya se ha documentado qué variantes polimórficas de los receptores de serotonina se asocian a un riesgo cardiovascular elevado, incluyendo aterosclerosis y engrosamiento coronario y carotídeo, principalmente siendo estudiados los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (67–69). La presencia de síndrome metabólico ha sido consistente con una hiporrespuesta de la PRL a la serotonina, dado que el síndrome y la desensibilización de la PRL son reflejo de una alteración de este neurotransmisor a nivel central (70). Igualmente se ha reportado en estudios prospectivos que una capacidad de respuesta central serotoninérgica reducida de PRL se asocia significativamente con el síndrome metabólico (OR 5,70; IC 95%: 1,69–19,25, $p = 0,005$) e inactividad física (71).

El “Estudio Europeo de Envejecimiento Masculino” (34) encontró resultados similares en su análisis prospectivo, con una relación entre hipoprolactinemia y un fenotipo metabólico

desfavorable y pobre percepción de salud física, además de una asociación proporcional inversa con la función sexual, destacando la merma de placer con el orgasmo. La evidencia apunta a que el mecanismo mediante el que se desensibiliza la PRL son los niveles plasmáticos elevados de ácidos grasos libres (FFA) y su consecuente paso proporcional de la barrera hematoencefálica, apoyado en que su inducción vía infusión lipídica intravenosa debilita la respuesta a la serotonina en individuos masculinos sanos (72). Aunque aún no se conoce el mecanismo por el que genera estos efectos, se teoriza que sus niveles elevados generarían cambios a nivel hipotalámico, estimulando neuronas sensibles a FFA en su área medio basal y mediante la inducción de un estado proinflamatorio neurodegenerativo (73).

Es así como se sugiere que son la alteración serotoninérgica y sus efectos metabólicos vasculares los causantes de la hipoprolactinemia y la disfunción sexual subsecuente a la arteriopatía con disminución del flujo peneano, como se encontró en el año 2009 con una serie de casos de la Universidad de Florencia, que muestra fuerte relación entre los niveles inferiores de PRL y un peor perfil metabólico y alto riesgo de síndrome metabólico (OR 1,74; IC 95%: 1,01–2,99, $p < 0,05$), además de su relación con la DE de origen vascular (OR 1,43; IC 95%: 1,01–2,03, $p < 0,05$) con una velocidad pico sistólica cavernosa reducida (< 35 cm/seg) y eyaculación precoz (OR = 1,38; IC 95%: 1,02–1,85, $p < 0,05$) (74). En consecuencia, se ha considerado que los niveles plasmáticos de PRL son una manifestación de la actividad neurotransmisora central, siendo su medición basal un nuevo marcador para predecir el tono serotoninérgico en pacientes con DE (42, 75–76). En la figura 2 se esquematiza la fisiopatología propuesta.

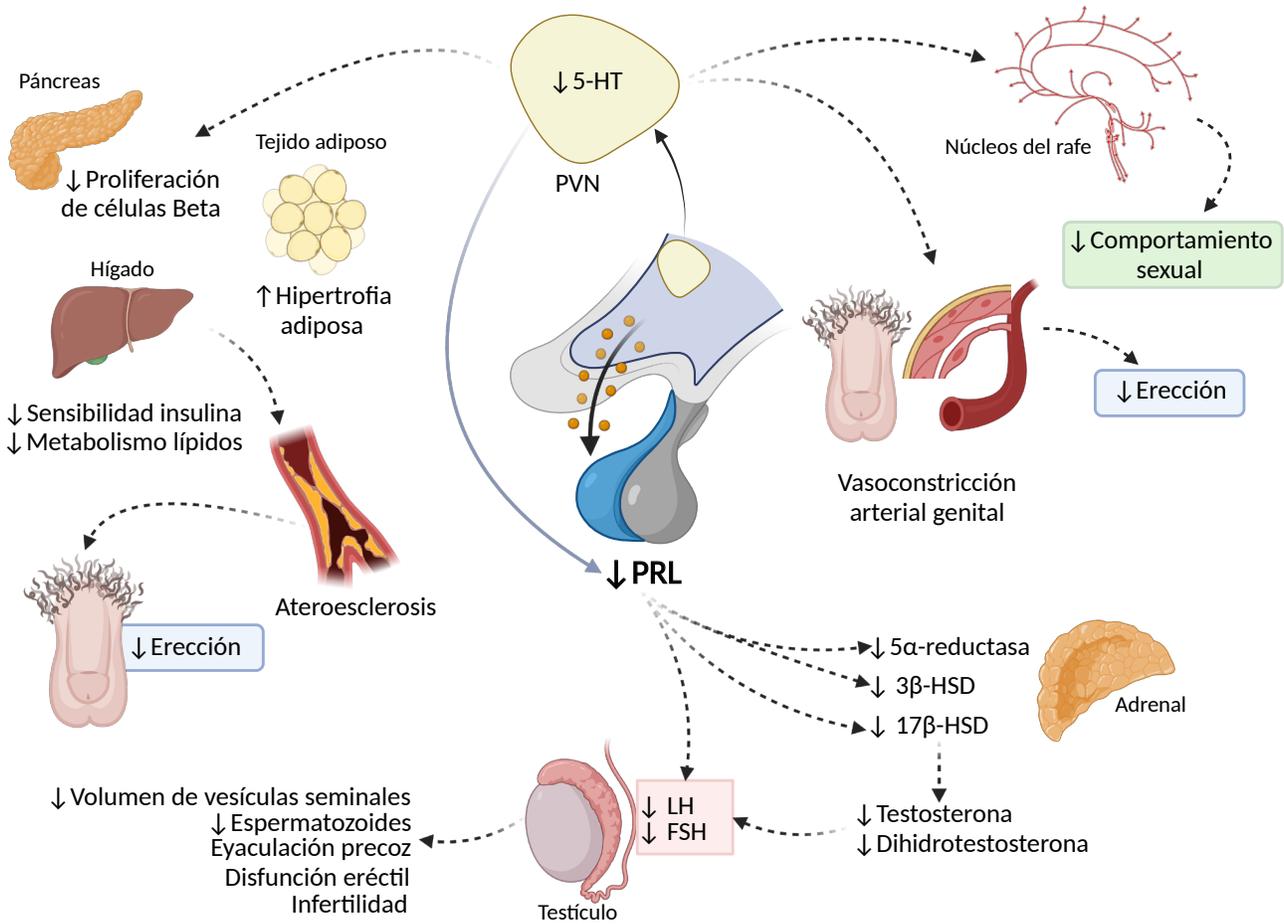


Figura 2. Fisiopatología de la disfunción eréctil e hipoprolactinemia

Nota: 5-HT: serotonina, PVN: núcleo paraventricular, PRL: prolactina, 3β-HSD: 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17β-HSD: 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, LH: hormona luteinizante y FSH: hormona foliculoestimulante.

Fuente: elaboración propia.

Métodos de medición

Para medir la concentración sérica de la PRL se utilizan anticuerpos monoclonales mediante ensayos inmunométricos automatizados no competitivos ELISA tipo sándwich, ya que son considerados más sensibles, reproducibles y específicos (13), en esta prueba, la molécula de PRL reacciona con un anticuerpo de captura inmovilizado en una fase sólida y con un anticuerpo marcado que se utiliza para la detección, luego de eliminar los anticuerpos que no formaron complejos inmunes, la señal generada es proporcional a la concentración

de PRL en la muestra (77), donde la prueba es calibrada con el tercer estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud: IS 84/500, que consiste en PRL monomérica humana de 23 kDa purificada a partir de un extracto hipofisario (45). En caso de dudas respecto a los valores obtenidos, se recomienda repetir la medición en un día diferente, obteniendo dos muestras con intervalos de 15 y 20 minutos, esto debido a la secreción pulsátil de PRL que puede generar falsos negativos (78).

En el año 2020 se propuso que los niveles < 7 µg/l se consideren como hipoprolactinemia, por sus implicaciones metabólicas que contribuyen a

la generación de hígado graso, función inadecuada de las células beta, tejido adiposo disfuncional y tono hipotalámico dopaminérgico reducido (4, 79); como normoprolactinemia se propusieron valores de 7–25 µg/l y niveles entre 25–100 µg/l para clasificarlos como HomeoFIT–PRL, debido a que es necesario para mantener la homeostasis metabólica y en respuesta a situaciones de estrés como la hipoglucemia, el ejercicio, la excitación

sexual, el entrenamiento intensivo o los picos circadianos sin una causa patológica (4), aunque son necesarios más estudios sobre los rangos de HomeoFIT–PRL para dilucidar mejor su impacto sobre el peso corporal, glucosa, insulina y perfil lipídico (64), y la hiperprolactinemia con valores > 100 µg/l, que puede ser debido a alguna patología estructural, metabólica, farmacológica o genética (tabla 2) (4).

Tabla 2. Clasificación de los niveles de PRL

Clasificación convencional de los niveles de PRL			
Normoprolactinemia: 1–25 µg/l		Hiperprolactinemia: > 25 µg/l	
Propuesta de clasificación metabólica de los niveles de PRL			
Hipoprolactinemia < 7 µg/l	Normoprolactinemia 7–25 µg/l	HomeoFIT–PRL 25–100 µg/l	Hiperprolactinemia > 100 µg/l

Nota: HomeoFIT–PRL: aumento funcional homeostático transitorio de la prolactinemia.

Fuente: tomado y adaptado de (4).

Tratamiento

Dado que es menos frecuente encontrar hipoprolactinemia aislada, la evidencia respecto al tratamiento es escasa. Se conoce la presencia de PRL humana recombinante, sin embargo, solo se ha estudiado en mujeres con lactancia insuficiente para aumentar los niveles de PRL y el volumen de leche (80). Por otro lado, en los casos de hipoprolactinemia por exceso de tratamiento con fármacos, como los agonistas dopaminérgicos, la reducción de la dosis llevará a la normalización de la función sexual (33).

Hasta la fecha no hay en la literatura, información ni datos con respecto al tratamiento que relacionen la hipoprolactinemia y la DE con moléculas que modifiquen los niveles de la serotonina. Se ha propuesto el uso de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina

como terapia en eyaculación precoz, esto porque pueden aumentar la latencia e inhibir el reflejo de la eyaculación, sin embargo, hay información respecto a que podrían producir un síndrome de DE posterior al tratamiento (81–84).

Son escasos los estudios y la evidencia en cuanto al enfoque inicial con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil, etc.), terapia de reemplazo hormonal con testosterona e inyección intracavernosa de vasodilatadores, en pacientes con DE por hipoprolactinemia, por lo que sería de gran utilidad investigar al respecto, ya que contribuiría de manera favorable al abordaje integral de esta condición.

Conclusiones

La disfunción sexual masculina es un tema de gran interés investigativo en las últimas décadas,

existen factores directos e indirectos que influyen en su presentación. La hipoprolactinemia es, sin dudas, uno de los factores que menos protagonismo ha tenido por la escasa información disponible; sin embargo, entendiendo la disfunción metabólica y sexual como manifestaciones de un mismo síndrome de alteración serotoninérgica, se propone el uso de la PRL como marcador de la alteración central de este neurotransmisor. Es por ello que es importante conocer los aspectos básicos, fisiopatológicos y clínicos que convierten a esta entidad en una de las causas asociadas a la disfunción sexual, lo que permitiría desarrollar mejores abordajes enfocados en la reversión de la causa.

Contribuciones de los autores

Jeiver Aldubar Contreras Romero: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Kevin Guillermo Castro-Gomez: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); María Paula Morales-Ortigoza: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Ana María Mora-Vargas: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Sandra Liliana Cabezas Martínez: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Harold Felipe Saavedra-López: conceptualización, supervisión, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

Los autores declaran que el manuscrito no tiene implicaciones éticas en su metodología (o resultados) que el lector deba considerar.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero para su elaboración o publicación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tuvieron conflictos de interés asociados al desarrollo de la investigación.

Referencias

- [1] Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, Ruiz-Herrera X, Hernández-Cortés T, Valencia-Jiménez R, *et al.* Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine*. 2020;67(2):331–43. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02170-x>
- [2] Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. *J Sex Med*. 2011.;8(supl. 4):310–5. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02450.x>
- [3] Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: new implications for an ancient molecule. *Endocr Rev*. 2019 ;40(4):1092–107. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>
- [4] Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a new perspective on prolactin in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(4):276–86. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004>
- [5] Irwin GM. Erectile dysfunction. *Prim Care*. 2019;46(2):249–55. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.02.006>
- [6] Ceballos M del P, Álvarez Villarraga JD, Silva Herrera JM, Uribe JF, Mantilla D. Guía de disfunción eréctil. Sociedad Colombiana de Urología. *Rev Urol Colomb*. 2015;XXIV(3):185.E2–185.E22. <https://www.redalyc.org/pdf/1491/149143142010.pdf>
- [7] Marceau L, Kleinman K, Goldstein I, Mckinlay J. Does bicycling contribute to the risk of erectile dysfunction? results from The Massachusetts Male Aging Study (MMAS). *Int J Impot Res*. 2001;13(5):298–302. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900733>
- [8] Morillo LE, Díaz J, Estevez E, Costa A, Méndez H, Dávila H, *et al.* Prevalence Of erectile dysfunction in Colombia,

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Ecuador, and Venezuela: a population-based study (DENSA). *Int J Impot Res.* 2002;14(2):S10-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900893>
- [9] Binart N. Chapter 5 - Prolactin. En: Melmed S, editor. *The Pituitary* (4.a edición). Academic Press; 2017. P. 129-61. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128041697000052>
- [10] Pérez JM. Fisiología de la prolactina. En: Fernández-Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER, Escriche EE, et al., editores. *Fisiología Humana*. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2020.
- [11] Qian S, Yang Y, Li N, Cheng T, Wang X, Liu J, *et al.* Prolactin variants in human pituitaries and pituitary adenomas identified with two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Front Endocrinol.* 2018;9. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2018.00468>
- [12] Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631. <http://europepmc.org/abstract/med/11015620>
- [13] Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: an update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev.* 2018;39(1):3-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072818/>
- [14] Emiliano ABF, Fudge JL. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(5):833-46. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300412>
- [15] Pernasetti F, Caccavelli L, Van de Weerd C, Martial JA, Muller M. Thyroid hormone inhibits the human prolactin gene promoter by interfering with activating protein-1 and estrogen stimulations. *Mol Endocrinol.* 1997;11(7):986-96. <https://doi.org/10.1210/mend.11.7.9945>
- [16] Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol Endocrinol.* 2014;28(5):622-33. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1349>
- [17] Raut S, Deshpande S, Balasiner NH. Unveiling the role of prolactin and its receptor in male reproduction. *Horm Metab Res.* 2019;51(4):215-9. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1144>
- [18] Moriyama S, Oda M, Takahashi A, Sower SA, Kawachi H. Genomic structure of the sea lamprey growth hormone-encoding gene. *Gen Comp Endocrinol.* 2006;148(1):33-40. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2005.09.023>
- [19] Binart N, Bachelot A, Bouilly J. Impact of prolactin receptor isoforms on reproduction. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(6):362-8. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.008>
- [20] Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):402. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- [21] Radhakrishnan A, Raju R, Tuladhar N, Subbannayya T, Thomas JK, Goel R, *et al.* A pathway map of prolactin signaling. *J Cell Commun Signal.* 2012;6(3):169-73. <https://doi.org/10.1007/s12079-012-0168-0>
- [22] Dardenne M, Do C De Moraes M, Kelly PA, Gagnerault MC. Prolactin receptor expression in human hematopoietic tissues analyzed by flow cytometry. *Endocrinology.* 1994;134(5):2108-14. <https://doi.org/10.1210/endo.134.5.8156910>
- [23] Blanco-Favela F, Legorreta-Haquet MV, Huerta-Villalobos YR, Chávez-Rueda K, Montoya-Díaz E, Chávez-Sánchez L, *et al.* Participación de la prolactina en la respuesta inmune. *Bol Méd Hosp Infant Méx.* 2012;69(5):329-36 <https://www>

- scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000500003
- [24] Helena CV, Mckee DT, Bertram R, Walker AM, Freeman ME. The rhythmic secretion of mating-induced prolactin secretion is controlled by prolactin acting centrally. *Endocrinology*. 2009;150(7):3245–51. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0095>
- [25] Javorsky BR, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Chapter 4. Hypothalamus And Pituitary Gland. En: Gardner DG, Shoback D, editores. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9.a edición. Nueva York: The McGraw-Hill Companies; 2011.
- [26] Mukherjee A, Murray RD, Columb B, Gleeson HK, Shalet SM. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Clin Endocrinol*. 2003;59(6):743–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01916.x>
- [27] Toledano Y, Lubetsky A, Shimon I. Acquired prolactin deficiency in patients with disorders of the hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(4):268–73. <https://doi.org/10.1007/bf03346292>
- [28] Ayoola OO, Oladejo FA, Dattani M, Clayton PE. Multiple pituitary hormone deficiency caused by pit-i mutation and the challenges of management in a developing country. *Ann Ib Postgrad Med*. 2008;6(2):21–6. <https://doi.org/10.4314/aipm.v6i2.64047>
- [29] Pekic S, Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):R269–82. <https://doi.org/10.1530/eje-16-1065>
- [30] Romero CJ, Pine-Twaddell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Mol Endocrinol*. 2011;46(3):R93–102. <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/46/3/r93.xml>
- [31] Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol*. 2001;55(6):735–40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x>
- [32] Cullingford DJ, Siafarikas A, Choong CS, Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.* Genetic etiology of congenital hypopituitarism. *Endotext*. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36356173/>
- [33] Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in men with hypoprolactinaemia secondary to overtreatment of prolactin excess: a pilot study. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69(4):279–88. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2021.03.004>
- [34] Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, *et al.* Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med*. 2014;11(1):240–53. <https://doi.org/10.1111/jsm.12327>
- [35] Catt KJ, Harwood JP, Clayton RN, Davies TF, Chan V, Katikineni M, *et al.* Regulation of peptide hormone receptors and gonadal steroidogenesis. En: Royo G., editor. *Proceedings of the 1979 Laurentian Hormone Conference*. Boston: Academic Press; 1980. P. 557–622. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125711364500218>
- [36] Gunasekar PG, Kumaran B, Govindarajulu P. Role of prolactin on leydig, sertoli and germ cellular neutral lipids in bonnet monkeys, *Macaca radiata*. *Endocrinol Jpn*. 1991;38(1):1–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.38.1>
- [37] Xu ZH, Pan D, Liu TY, Yuan MZ, Zhang JY, Jiang S, *et al.* Effect of prolactin on penile erection: a cross-sectional study. *Asian J Androl*. 2019;21(6):587–91. https://journals.lww.com/ajandrology/fulltext/2019/21060/effect_of_prolactin_on_penile_erection__a.10.aspx

- [38] Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Velazquez G, Coyotupa J. Seminal prolactin and its relationship to sperm motility in men. *Fertil Steril.* 1989;51(3):498–503. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)60561-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)60561-7)
- [39] Aiman J, Mcasey M, Harms L. Serum and seminal plasma prolactin concentrations in men with normospermia, oligospermia, or azoospermia. *Fertil Steril.* 1988;49(1):133–7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59664-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59664-2)
- [40] Eggert-Kruse W, Schwalbach B, Gerhard I, Tilgen W, Runnebaum B. Influence of serum prolactin on semen characteristics and sperm function. *Int J Fertil.* 1991;36(4):243–51.
- [41] Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(3):233–48. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9322-3>
- [42] Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, *et al.* Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6(5):1457–66. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01206.x>
- [43] Ata Sedik IE, Azab EA, Rabia MY. The Role Of Oxytocin, Prolactin, And Estrogen In Male Sexual Functions. *J Clin Res Rep.* 2022;10(3). <https://doi.org/10.31579/2690-1919/228>
- [44] Spaggiari G, Costantino F, Granata ARM, Tagliavini S, Canu G, Varani M, *et al.* Prolactin and spermatogenesis: new lights on the interplay between prolactin and sperm parameters. *Endocrine.* 2023;81(2):330–9. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03375-x>
- [45] Tritos N, Klibanski A. Prolactin disorders from basic science to clinical management: from basic science to clinical management. Cham: Springer International Publishing; 2019.
- [46] Chéhensse C, Facchinetti P, Bahrami S, Andrey P, Soler JM, Chrétien F, *et al.* Human spinal ejaculation generator. *Ann Neurol.* 2017;81(1):35–45. <https://doi.org/10.1002/ana.24819>
- [47] Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol.* 2012;9(9):508–19. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.147>
- [48] Birge CA, Jacobs LS, Hammer CT, Daughaday WH. Catecholamine inhibition of prolactin secretion by isolated rat adenohypophyses. *Endocrinology.* 1970;86(1):120–30. <https://doi.org/10.1210/endo-86-1-120>
- [49] Buhimschi CS. Endocrinology of lactation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(4):963–79. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2004.08.002>
- [50] Christian HC, Chapman LP, Morris JF. Thyrotrophin-releasing hormone, vasoactive intestinal peptide, prolactin-releasing peptide and dopamine regulation of prolactin secretion by different lactotroph morphological subtypes in the rat. *J Neuroendocrinol.* 2007;19(8):605–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2007.01567.x>
- [51] Kaji H, Chihara K, Kita T, Kashio Y, Okimura Y, Fujita T. Administration of antisera to vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine isoleucine attenuates ether-induced prolactin secretion in rats. *Neuroendocrinology.* 2008;41(6):529–31. <https://doi.org/10.1159/000124231>
- [52] Kennett JE, Mckee DT. Oxytocin: an emerging regulator of prolactin secretion in the female rat. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(3):403–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02263.x>
- [53] Clapp C, Martínez de la Escalera G. Peripheral regulation of prolactin by oxytocin: focus on “systemic oxytocin induces a prolactin secretory rhythm via the pelvic nerve in ovariectomized rats”. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(3):R674–5. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00331.2011>

- [54] Lyons DJ, Ammari R, Hellysaz A, Broberger C. Serotonin and antidepressant ssris inhibit rat neuroendocrine dopamine neurons: parallel actions in the lactotrophic axis. *J Neurosci.* 2016;36(28):7392–406. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4061-15.2016>
- [55] Lyons DJ, Broberger C. Tidal waves: network mechanisms in the neuroendocrine control of prolactin release. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(4):420–38. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.02.001>
- [56] Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia. *CNS Drugs.* 2010;24(7):563–74. <https://doi.org/10.2165/11533140-000000000-00000>
- [57] Phillipps HR, Yip SH, Grattan DR. Patterns of prolactin secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;502:110679. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110679>
- [58] Chimde L. Role of serotonin in mammary gland development and lactation regulation in dairy animals: a review. *applied sciences research periodicals.* 2023;1(1):10–8.
- [59] Calabrò RS, Cacciola A, Bruschetta D, Milardi D, Quattrini F, Sciarrone F, *et al.* Neuroanatomy and function of human sexual behavior: a neglected or unknown issue? *Brain Behav.* 2019;9(12):e01389. <https://doi.org/10.1002/brb3.1389>
- [60] Snoeren EMS, Veening JG, Olivier B, Oosting RS. Serotonin 1A receptors and sexual behavior in male rats: a review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;121:102–14. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.007>
- [61] Shen Y, Yang Q, Hu T, Wang Y, Chen L, Gao F, *et al.* Association of prolactin with all-cause and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes: a real-world study. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(14):1439–47. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad112>
- [62] Albu A, Florea S, Fica S. Is prolactin the missing link in adipose tissue dysfunction of polycystic ovary syndrome patients? *Endocrine.* 2016;51(1):163–73. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0655-1>
- [63] Ruiz-Herrera X, de los Ríos EA, Díaz JM, Lerma-Alvarado RM, Martínez de la Escalera L, López-Barrera F, *et al.* Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males. *Endocrinology.* 2017;158(1):56–68. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1444>
- [64] Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol.* 2022;13:1015520. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015520>
- [65] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, *et al.* Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888–921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
- [66] Macotela Y, Ruiz-Herrera X, Vázquez-Carrillo DI, Ramírez-Hernandez G, Martínez de la Escalera G, Clapp C. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front Endocrinol.* 2022;13:1001703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1001703>
- [67] Rieder M, Gauchel N, Bode C, Duerschmied D. Serotonin: a platelet hormone modulating cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(1):42–7. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02331-0>
- [68] Vanwong N, Puangpetch A, Unaharassamee W, Jiratjintana N, Na Nakorn C, Hongkaew Y, *et al.* Effect of 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism (HTR2C-759C/T) on metabolic adverse effects in thai psychiatric patients treated with risperidone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(6):806–13. <https://doi.org/10.1002/pds.5224>
- [69] Paderina DZ, Boiko AS, Pozhidaev IV, Bocharova AV, Mednova IA, Fedorenko OY, *et al.* Genetic polymorphisms of 5-HT receptors and antipsychotic-induced metabolic dysfunction in patients with schizophrenia. *J Pers Med.* 2021;11(3):181. <https://doi.org/10.3390/jpm11030181>

- [70] Muldoon MF, Mackey RH, Korytkowski MT, Flory JD, Pollock BG, Manuck SB. The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):718–21. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1654>
- [71] Muldoon MF, Mackey RH, Williams K V, Korytkowski MT, Flory JD, Manuck SB. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):266–71. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031295>
- [72] Sondermeijer BM, Klein Twennaar CF, Kastelein JJP, Franssen EJF, Hutten BA, Dallinga-Thie GM, *et al.* Infusion of a lipid emulsion in healthy men decreases the serotonergic response. *Neuroendocrinology.* 2012;95(4):325–31. <https://doi.org/10.1159/000333038>
- [73] Fuentes E, Venegas B, Muñoz-Arenas G, Moran C, Vazquez-Roque RA, Flores G, *et al.* High-carbohydrate and fat diet consumption causes metabolic deterioration, neuronal damage, and loss of recognition memory in rats. *J Chem Neuroanat.* 2023;129:102237. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2023.102237>
- [74] Tritos NA, Klibanski A. Chapter 3 – Prolactin and its role in human reproduction. In: Strauss JF, Barbieri RL, editores. *Yen and Jaffe’s reproductive endocrinology* (8.a edición). Filadelfia: Elsevier; 2019. P. 58–74.E8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323479127000032>
- [75] Cordes J, Kahl KG, Werner C, Henning U, Regenbrecht G, Larisch R, *et al.* Clomipramine-induced serum prolactin as a marker for serotonin and dopamine turnover: results of an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(8):567–73. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0201-y>
- [76] Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, *et al.* Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl.* 2011;34(3):217–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01076.x>
- [77] Biagetti B, Ferrer Costa R, Alfayate Guerra R, Álvarez García E, Berlanga Escalera E, Casals G, *et al.* Macroprolactina: del laboratorio a la práctica clínica. recomendaciones del grupo de trabajo de laboratorio de la SEEN y de la comisión de hormonas de la SEQCML sobre la medición e informe del resultado de la macroprolactina. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2022;69(1):63–9. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.12.002>
- [78] Salazar-López-Ortiz CG, Hernández-Bueno JA, González-Bárcena D, López-Gamboa M, Ortiz-Plata A, Porias-Cuéllar HL, *et al.* Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82:123–42.
- [79] Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, *et al.* Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: a population-based study. *Diabetes Care.* 2013;36(7):1974–80. <https://doi.org/10.2337/dc12-1893>
- [80] Powe CE, Allen M, Puopolo KM, Merewood A, Worden S, Johnson LC, *et al.* Recombinant human prolactin for the treatment of lactation insufficiency. *Clin Endocrinol.* 2010;73(5):645–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03850.x>
- [81] Gul M, Bocu K, Serefoglu EC. Current and emerging treatment options for premature ejaculation. *Nat Rev Urol.* 2022;19(11):659–80. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00639-5>
- [82] Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Ganesan Adaikan P, *et al.* An update of the international society of sexual medicine’s guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med.* 2014;11(6):1392–422. <https://doi.org/10.1111/jsm.12504>

- [83] Tarchi L, Merola GP, Baccaredda-Boy O, Arganini F, Cassioli E, Rossi E, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors, post-treatment sexual dysfunction and persistent genital arousal disorder: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(10):1053–67. <https://doi.org/10.1002/pds.5653>
- [84] Trinchieri M, Trinchieri M, Perletti G, Magri V, Stamatou K, Cai T, *et al.* Erectile and ejaculatory dysfunction associated with use of psychotropic drugs: a systematic review. *J Sex Med.* 2021;18(8):1354–63. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.016>