Rev. Fac. Med. Hum. Octubre 2021;21(4):749-757 .
ISSN Versión Online: 2308-0531
Facultad de Medicina Humana URP
DOI 10.25176/RFMH.v21i4.4042
ARTÍCULO ORIGINAL

EFECTO DE LA ORQUIDECTOMIZACIÓN Y LA ADMINISTRACIÓN EXÓGENA DE LA TESTOSTERONA EN LA CUANTIFICACIÓN DE LAS PLAQUETAS EN RATAS WISTAR MACHO

EFFECT OF ORCHIDECTOMIZATION AND EXOGENOUS ADMINISTRATION OF TESTOSTERONE ON THE QUANTIFICATION OF PLATELETS IN MALE WISTAR RATS

Milagros Fuentes -Vargas[1], Lilian Lovón-Caso[1], Marcia Paredes-Salazar[1], Jheydi Cahuana-Gutierrez[1], Ana Apaza-Choquehuanca[1], Karla Elena Torres-Chávez[2]

ARTÍCULO ORIGINAL

RESUMEN

Introducción: Los esteroides androgénicos anabólicos (EAA) modifican el funcionamiento fisiológico del sistema cardiovascular y tienen posibles efectos en el origen de trombosis cardiovascular. **Ojetivos:** Determinar el efecto del metabolito de la testosterona en la cuantificación de plaquetas en ratas ORX con o sin reemplazo de DHT. **Métodos:** 24 ratas macho wistar de 45 días de edad fueron sometidas a orquidectomía con una incisión simple escrotal. A los 2 meses y medio de edad, las 24 ratas fueron divididas en 4 grupos de estudio. De las 12 ratas macho ORX, la mitad recibió reemplazo hormonal con propionato de dihidrotestosterona (DHT) a dosis de 2 mg / kg a través de una inyección subcutánea durante 7 días y la otra mitad recibió solución fisiológica (0.9% NaCl). De la misma manera ocurrió en los 12 machos no ORX (SHAM). Después de 7 días de administración, se extrajo sangre mediante punción orbital y se realizó la cuantificación de plaquetas. **Resultados:** Se encontró una diferencia significativa (ANOVA, $p < 0.005$) entre los 4 grupos. Al realizar el Método Dunn, se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$) en la administración endógena de DHT entre ratas Sham y ratas ORX + NaCl al 0.9% pero no con ORX + DHT. **Conclusión:** DHT induce un aumento en la cuantificación de plaquetas en ratas Sham y no en ratas ORX con DHT, lo que puede afectar el aumento en la cuantificación de plaquetas.

Palabras clave: Andrógenos; Testosterona; Anabólico; Hemostasia; Plaquetas; DHT (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Anabolic androgenic steroids (AAS) modify the physiological functioning of the cardiovascular system and have possible effects on the origin of cardiovascular thrombosis. **Objectives:** To determine the effect of the testosterone metabolite on platelet quantification in ORX rats with or without DHT replacement. **Methods:** 24 male 45-day-old wistar rats underwent orchidectomy with a simple scrotal incision. At 2.5 months of age, the 24 rats were divided into 4 study groups. Of the 12 male ORX rats, half received hormone replacement with dihydrotestosterone propionate (DHT) at a dose of 2 mg / kg via subcutaneous injection for 7 days and the other half received physiological solution (0.9% NaCl). The same occurred in the 12 non-ORX males (SHAM). After 7 days of administration, blood was drawn by orbital puncture and platelet quantification was performed. **Results:** A significant difference (ANOVA, $p < 0.005$) was found between the 4 groups. When performing the Dunn Method, a significant difference ($p < 0.05$) was found in the endogenous administration of DHT between Sham rats and rats ORX + 0.9% NaCl but not with ORX + DHT. **Conclusions:** DHT induces an increase in platelet quantification in Sham rats and not in ORX rats with DHT, which may affect the increase in platelet quantification.

Key words: Androgens; Testosterone; Anabolic; Hemostasis; Platelets, DHT. (source: MeSH NLM).

[1] Estudiante de la Facultad de Medicina Humana, UCSM, Arequipa Perú.
[2] Docente de la Facultad de Medicina Humana, UCSM, Arequipa Perú.

Citar como: Milagros Fuentes -Vargas, Lilian Lovón-Caso, Marcia Paredes-Salazar, Jheydi Cahuana-Gutierrez, Ana Apaza-Choquehuanca, Karla Elena Torres-Chávez. Efecto de la orquidectomización y la administración exógena de la testosterona en la cuantificación de las plaquetas en ratas wistar macho. Rev. Fac. Med. Hum. Octubre 2021; 21(4):749-757. DOI 10.25176/RFMH.v21i4.4042

Journal home page: http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuído bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe

INTRODUCCIÓN

La testosterona es el andrógeno derivado del colesterol con mayor presencia en los varones, siendo del total de testosterona circulante, el 95% (6 a 7 mg / día). Es producido por las células de Leydig en los testículos[1,2].

Los principales efectos de la testosterona son dos: androgénicos y anabólicos. Los efectos androgénicos están relacionados a las características sexuales masculinas, en cambio, los efectos anabólicos se encargan de la formación de proteínas, principalmente el aumento de la masa muscular[3].

Un grupo de hormonas esteroideas, químicamente similares, son los esteroides androgénicos anabólicos (EAA)[4], los cuales fueron creados para minimizar los efectos androgénicos y maximizar los anabólicos favoreciendo el crecimiento de músculos esqueléticos[5].

Entre los usos terapéuticos de los EAA tenemos la restauración de la masa muscular en el tratamiento de la caquexia asociada con quemaduras graves, insuficiencia renal y SIDA. Además se utilizan como sustitutos hormonales en hombres con hipogonadismo o niveles bajos de testosterona circulante[3,6]. Sin embargo, en deportistas masculinos jóvenes es frecuente la auto-administración para mejorar sus condiciones físicas, así como también en fisicoculturistas que quieren mejorar su apariencia física aumentando su masa muscular[7].

Actualmente, los estudios muestran que el uso de EEA es frecuente, y cuatro de cada cinco personas no son deportistas y los utilizan sólo con fines cosméticos[8], así también existe evidencia que su uso para mejorar el rendimiento y adquirir más musculatura está incrementándose a nivel mundial. Solo en EEUU. al menos dos millones de personas utilizan o han utilizado EAA[9], por otro lado la prevalencia en países como Noruega, Argentina y Polonia fueron 3,6%, 6,5% y 6,2% respectivamente[10-12], es mayor.

Cuando los EAA son administrados bajo prescripción médica no presentan riesgos, pero en atletas que abusan de andrógenos, desde 1988 se han reportado estos efectos secundarios graves[13]. Entre los de mayor riesgo está el infarto de miocardio, especialmente en levantadores de pesas[14]. También se encuentran el accidente cerebrovascular, hipertrofia ventricular izquierda y muerte cardíaca súbita. A nivel hepático se ha reportado obstrucción del conducto biliar y un mayor riesgo de tumores[3]. Todos estos casos apoyan la idea de que los andrógenos exógenos pueden ser trombogénicos[15].

Los estudios electrocardiográficos muestran que dosis muy altas de EAA modifican el funcionamiento fisiológico del sistema cardiovascular por ello que se requiere investigar la relación que existe entre la concentración de testosterona endógena y sus posibles efectos en el origen de trombosis cardiovascular[16]. La terapia con testosterona también se ha asociado con un aumento de la expresión del receptor de tromboxano A2 en las plaquetas, además de un aumento de la agregación plaquetaria, lo que potencialmente crea un mayor riesgo de formación de trombos[15].

El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto del metabolito de la testosterona en la cuantificación de plaquetas en ratas ORX con o sin reemplazo de DHT.

MÉTODOS

Animales

Este estudio se realizó en ratas Wistar macho de 200 a 300 gr obtenidas del Bioterio - Universidad Católica de Santa María. Los procedimientos experimentales y protocolos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad Católica de Santa María y están en concordancia con el manual de IASP para el estudio de dolor en animales[17]. Los animales fueron alojados en el Bioterio, en jaulas metálicas (cinco ratas / jaula) en una habitación con temperatura de ambiente controlada (23 ± 1 ° C) en un ciclo de luz claro-oscuro 12:12, con comida y agua disponibles ad libitum.

Orquidectomía (ORX)

Ratas macho wistar de 45 días de edad fueron sometidas a orquidectomización con una incisión simple escrotal. El procedimiento fue desarrollado bajo anestesia inducida por una inyección intramuscular de una mezcla de ketamina (55 mg / kg) y xilazina (5.5 mg / kg). Se usó una inyección subcutánea de ketoprofeno (5 mg / kg) para la analgesia postoperatoria[18]. Las ratas con orquidectomia (ORX) fueron sometidas a experimentación luego de 4 semanas después de la cirugía. Las ratas sham operadas se sometieron a un procedimiento quirúrgico similar al de las ratas ORX, excepto que las gónadas no fueron removidas[19,20].

Administración hormonal

A los 2 meses y medio de edad, las 24 ratas fueron divididas en 4 grupos de estudio (6 ratas en cada grupo). El grupo con 12 ratas macho ORX, fue

constituido por 6 animales que recibieron reemplazo hormonal con propionato de dihidrotestosterona (DHT) a dosis de 2 mg / kg a través de una inyección subcutánea durante 7 días y, por 6 animales que recibieron solución fisiológica (0.9% NaCl)[21]. Otro grupo paralelo con 12 machos no ORX, a los que se les denominó ratas SHAM (simuladas), siendo que 6 recibieron administración subcutánea diaria de propionato de DHT en una dosis de 2 mg / kg y la otra mitad suero fisiológico (0.9% NaCl) durante 7 días. La administración sistémica de DHT, en ratas ORX, se realizó como reemplazo para equiparar niveles fisiológicos compatibles con el observado en las sham[21]. Para determinar si la DHT induce un aumento en la cuantificación de plaquetas se administró en ratas ORX o sham DHT (2mg/kg) y en ratas ORX o sham NaCl (0.9%)

RESULTADOS

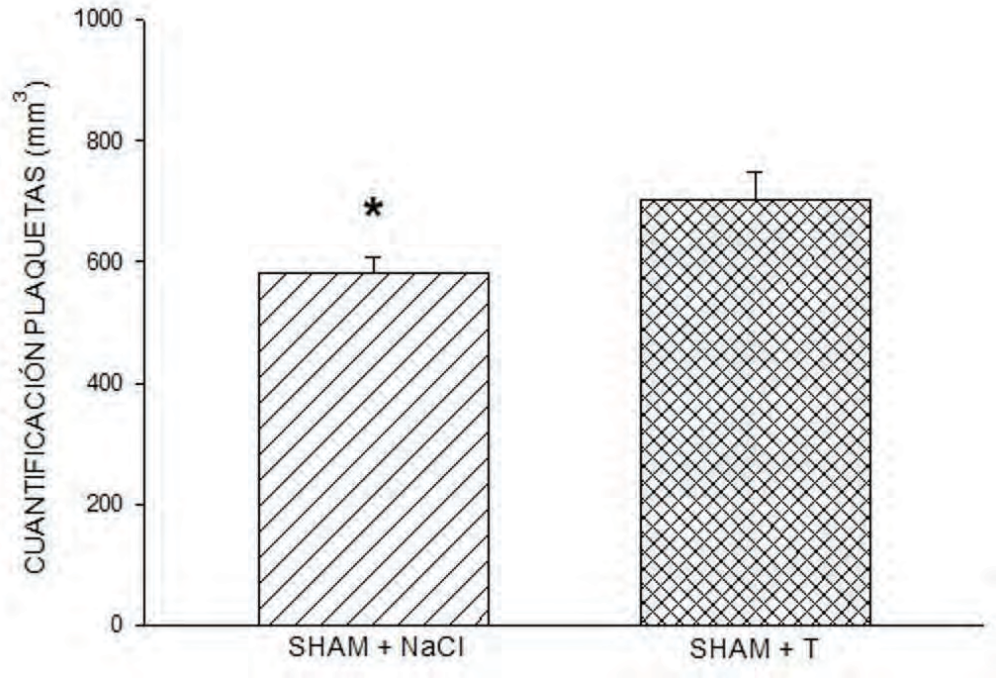

Figura 1. Efecto de la testosterona en la cuantificación de plaquetas. La administración de testosterona en ratas sham indujo una cuantificación de plaquetas significativamente mayor cuando se compara con el grupo de ratas sham con NaCl. Símbolo * ($P < 0.05$, Student´s t-test). En esta figura, los datos se expresan como media ± SEM de cuantificación de plaquetas, seis ratas por grupo.

ARTÍCULO ORIGINAL

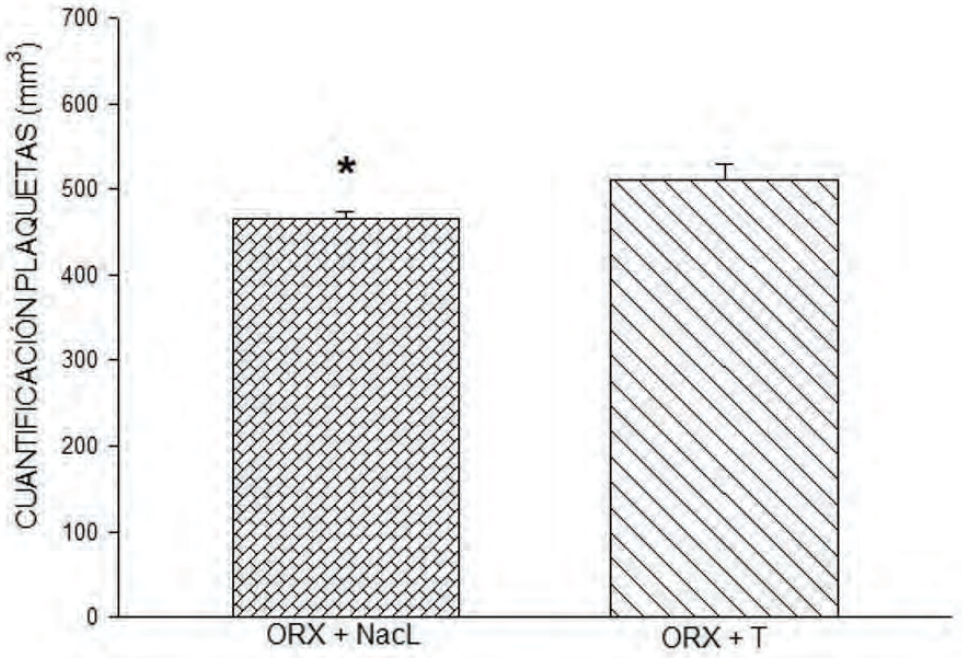

Figura 2. Efecto de la testosterona en la cuantificación de plaquetas. La administración de testosterona en ratas orquidectomizadas indujo una cuantificación de plaquetas significativamente mayor cuando se compara con el grupo de ratas orquidectomizadas con NaCl. Símbolo * ($P < 0.05$, Student´s t-test). En esta figura, los datos se expresan como media ± SEM de cuantificación de plaquetas, seis ratas por grupo.

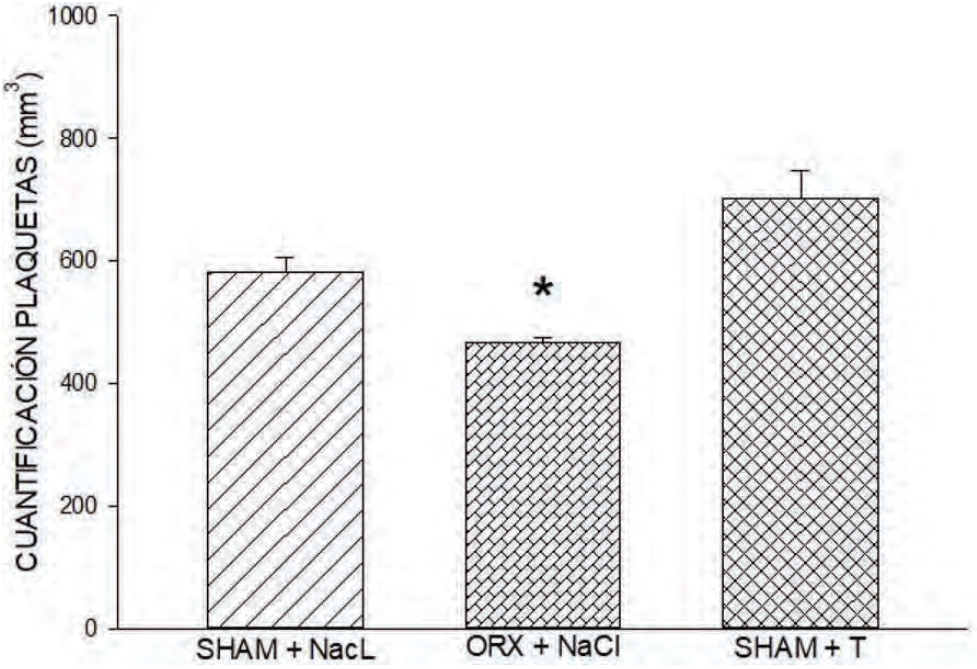

Figura 3. Efecto de la testosterona en la cuantificación de plaquetas. Ratas orquidectomizadas con NaCl presentan menor cuantificación de plaquetas cuando son comparadas con el grupo sham con NaCl, y con el grupo sham con testosterona. Símbolo * ($P < 0.001$, Kruskal-Wallis). En esta figura, los datos se expresan como media ± SEM de cuantificación de plaquetas, seis ratas por grupo.

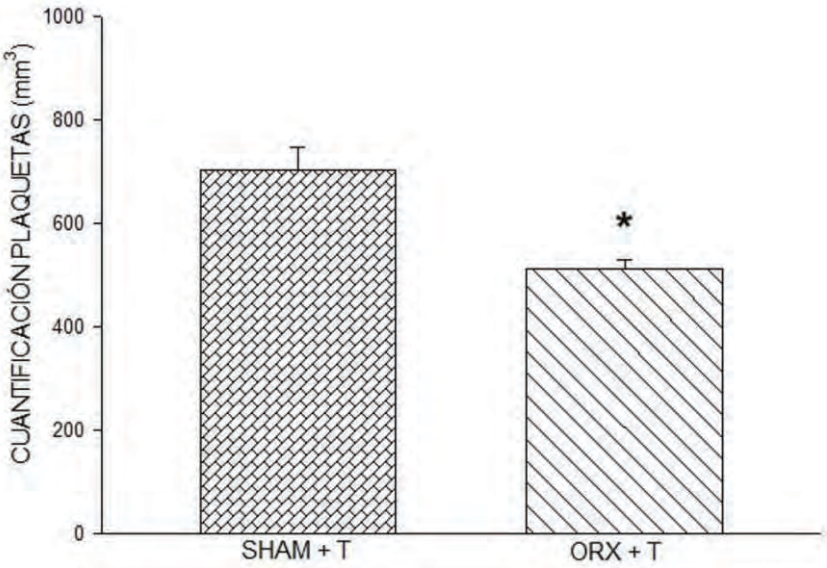

Figura 4. Efecto de la testosterona en la cuantificación de plaquetas. Ratas orquidectomizadas con testosterona presentan menor cuantificación de plaquetas cuando son comparadas con el grupo sham con testosterona. Símbolo * ($P < 0.001$, Student´s t-test). En esta figura, los datos se expresan como media ± SEM de cuantificación de plaquetas, seis ratas por grupo.

El análisis unidireccional ANOVA se utilizó para determinar si había diferencias significativas entre los grupos en la figura 1, el nivel de significancia estadística fue $P < 0{,}005$. La prueba post hoc del Método Dunn se empleó para determinar la base de diferencias significativas. La prueba T o la Prueba de suma de rango se usaron cuando fue apropiado, el nivel de significancia estadística fue $P < 0.04$. Los datos se presentan en cifras como medias ± SEM. Se utilizó el programa Sigma Stat para el análisis estadístico.

La administración de DHT en ratas macho ORX indujo una respuesta de cuantificación similar a la inducida por NaCl al 0.9% (solución salina). Sin embargo, la respuesta de cuantificación inducida por la administración de DHT en machos simulados fue significativamente mayor que la inducida por 0.9% de NaCl (Figura 1), ANOVA unidireccional, $p < 0.005$ y prueba para comparar dos grupos, ($p < 0.04$). La respuesta de cuantificación encontró resultados similares de testosterona endógena en los machos ORX y en los machos sham con NaCl al 0.9% que mostraron que la dosis de DHT fue concentración fisiológica (prueba-T fallida, $p < 0.05$). La diferencia estadística entre la administración endógena de DHT entre ratas sham y ratas macho ORX (Método Dunn, $p < 0.05$) sugiere que el impacto de la reducción prolongada en la concentración fisiológica de testosterona, a través de la ORX, en la expresión de plaquetas TXA2 afecta la regulación positiva de plaquetas, lo que sugiere la concentración controlada de testosterona endógena.

Figura 5. Orquidectomización de ratas macho. Se realizó una incisión simple escrotal bajo anestesia, se identificó el testículo, se amarró el cordón espermático y luego se procedió al corte para así evitar sangrado. Lo mismo se realizó en la otra gónada[19].

Figura 6. Testículos extirpados. Se observan ambas gónadas extirpadas, con restos de epidídimo.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que hay una diferencia significativa entre el grupo con reposición de DHT y los otros grupos de comparación. Los niveles de plaquetas en sangre disminuyen en situaciones como la ORX inducida por la disminución de la testosterona endógena, además del nivel plaquetas en sangre disminuye en ratas ORX jóvenes que recibieron suero fisiológico cuando se compara con el grupo de ratas que recibió DHT exógena. Un estudio de doble ciego realizado por Ajayi, coincide con un aumento significativo de la agregación plaquetaria, siendo que los esteroides anabólico androgénicos contribuyen a un estado trombotico[22].

Karolczack y colaboradores, evidenció que el efecto de esteroides sexuales in vitro, en donde la testosterona estimulada por colágeno o araquidonato, tiene un poder de inhibición de la agregación plaquetaria en personas de grupo etáreo de 60-65 años, incluyendo hombres y mujeres[23], un estudio que evalúa la modulación del TXA2, a través de la administración de testosterona, mostró que el nivel de proteína sintasa TXA2 incrementa en vasos sanguíneos cerebrales[24], sin embargo, se requieren más estudios para descartar que haya otro efecto indirecto que provoque esta acción. En comparación con el estudio de Campelo et al, se obtuvo como resultado que la testosterona inhibe la agregación plaquetaria en donde indican que es un efecto dependiente del óxido nítrico endotelial[25]. En resumen, este estudio sugiere que la administración de esteroide anabólico androgénico no demostró un efecto en la regulación de las plaquetas debido a que después de la castración la concentración de testosterona circulante se asocia con una disminución significativa de la densidad de receptor de las plaquetas TXA2[26].

En otro experimento se vio que la administración suprafisiológica de testosterona inhibe actividad fibrinolítica y el tiempo de sangrado es prolongado de forma significativa, sin embargo la agregación plaquetaria inducida por ADP se mostró sin cambios[27]. Actualmente, existen estudios en donde se sugiere que el consumo de esteroides anabólicos androgénicos está asociado a tromboembolismo y aumenta su riesgo trombótico puesto que inhiben la producción de un inhibidor de agregación plaquetaria prostaciclina, generándose estados de hipercoagulabilidad[28], presentándose también cardiomiopatías, hipertrofia cardiaca entre otros[29].

Algunos estudios concluyen que hay mayor cantidad de eventos perjudiciales en los hombres que tuvieron terapia de reemplazo de hormona o consumo de esteroides anabólicos androgénico[30-33]. sin embargo, existen otros en donde encontraron efectos neutrales e incluso beneficiosos[34,35].

Ante la diversidad de resultados, esto debido a distintos factores como lo son el prototipo de andrógeno utilizado, la cantidad de dosis, el tiempo del tratamiento, la forma de administración y el tipo de exámenes de laboratorio que existen para su evaluación, es que la FDA advierte de las consecuencias de usar este tipo de sustancias sin consulta o indicación médica, aprobándose solo su uso en casos tratamientos de reemplazo hormonal (36). El uso indebido de esteroides anabólicos androgénicos puede ocasionar una dependencia en un contexto físico y psicológico[37].

Diversos estudios que indican una mayor prevalencia en el consumo de esteroides anabólicos androgénicos en jóvenes de 15 – 24 años en un 54%[11], es necesario que la población que consume dichos andrógenos no abuse con las concentraciones, en vista que a largo plazo pueden presentarse efectos adversos. Nuestra investigación sugiere ampliar y continuar con estudios para dilucidar la relación empírica entre el uso de estos esteroides anabólicos androgénicos y las consecuencias en el cuerpo del abuso de esto, ya que sigue aumentando la cantidad de personas que utilizan estas sustancias.

CONCLUSIÓN

Este estudio muestra que en ratas wistar la DHT induce un aumento en las plaquetas cuando la testosterona es administrada en niveles suprafisiológicos, sugiriendo una probable vía de TXA2. Los estudios posteriores esperan dilucidar este mecanismo probable, utilizando inhibidores de TXA2, para poder aclarar mejor a través de la regulación positiva de plaquetas.

Reconocimiento: Se hace especial reconocimiento al personal que labora en el Bioterio, por su gran apoyo en este proyecto, y a la UCSM por fomentar la investigación en sus estudiantes.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la concepción del estudio, recolección, análisis y discusión de los datos. participaron en la preparación del manuscrito, búsqueda bibliográfica y aprobación de la versión final del manuscrito.

Financiamiento: Este proyecto se realizó con un fondo ganado en un concurso de Proyectos de Investigación en la UCSM, Arequipa-Perú.

Conflicto de interés: Ninguno declarado por los autores.

Recibido: 19 de julio 2021

Aprobado: 02 de septiembre 2021

Correspondencia: *Karla Elena Torres Chavez*
Dirección: *Campus central Urb. San José s/n Umacollo Arequipa - Perú*
Teléfono: *+51 950 342 755*
Correo: *ktorres@ucsm.edu.pe*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bon-chu C, Meng-Chun H. Androgen Biosynthesis And Degradation. In: Androgens and Androgen Receptor [Internet]. Boston, MA: Springer US; 2002. p. 1–15. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-1161-8_1
2. Rommerts FFG. Testosterone: An overview of biosynthesis, transport, metabolism and nongenomic actions. In: Testosterone [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1998. p. 1–31. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-72185-4_1
3. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. Br J Pharmacol. 2008;154(3):502–21.
4. Socas Hernández L. Efectos adversos para la salud inducidos por los esteroides anabolizantes en un grupo controlado de fisioculturistas. Vector Plus [Internet]. 2011;63–77. Available from: https://sudocument.ulpgc.es/bitstream/10553/7083/1/0231633_00024_0006.pdf
5. Yesalis CE, Bahrke MS. Anabolic-Androgenic Steroids. Sport Med [Internet]. 1995 May;19(5):326–40. Available from: http://link.springer.com/10.2165/00007256-199519050-00003
6. Bhasin S, Calof OM, Storer TW, Lee ML, Mazer NA, Jasuja R, et al. Drug Insight: testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging. Nat Clin Pract Endocrinol Metab [Internet]. 2006 Mar;2(3):146–59. Available from: http://www.nature.com/articles/ncpendmet0120
7. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and Metabolic Effects of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse on Lipids, Blood Pressure, Left Ventricular Dimensions, and Rhythm. Am J Cardiol [Internet]. 2010 Sep;106(6):893–901. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914910010520
8. PARKINSON AB, EVANS NA. Anabolic Androgenic Steroids. Med Sci Sport Exerc [Internet]. 2006 Apr;38(4):644–51. Available from: http://journals.lww.com/00005768-200604000-00006
9. Pope HG, Kanayama G, Athey A, Ryan E, Hudson JI, Baggish A. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: Current best estimates. Am J Addict [Internet]. 2014 Jul;23(4):371–7. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1521-0391.2013.12118.x
10. Pallesen S, Jøsendal O, Johnsen B-H, Larsen S, Molde H. Anabolic Steroid Use in High School Students. Subst Use Misuse [Internet]. 2006 Jan 3;41(13):1705–17. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10826080601006367
11. Belén Domínguez E, Nicolás Fernández P, Florentino Giménez Méd Rosana Gerometta J. ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL CONSUMO DE ESTEROIDES ANABOLICOS EN LA POBLACION QUE ASISTE A GIMNASIOS DE LA CIUDAD DE CORRIENTES, ARGENTINA. 2013.
12. Rachoń D, Pokrywka L, Suchecka-Rachoń K. Prevalence and risk factors of anabolic-androgenic steroids (AAS) abuse among adolescents and young adults in Poland. Sozial- und Präventivmedizin SPM [Internet]. 2006 Nov;51(6):392–8. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00038-006-6018-1
13. Mochizuki RM, Richter KJ. Cardiomyopathy and Cerebrovascular Accident Associated With Anabolic-Androgenic Steroid Use. Phys Sportsmed [Internet]. 1988 Nov 12;16(11):109–14. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00913847.1988.11709649
14. Ferenchick GS, Adelman S. Myocardial infarction associated with anabolic steroid use in a previously healthy 37-year-old weight lifter. Am Heart J [Internet]. 1992 Aug;124(2):507–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1636596/
15. Ferenchick GS. Anabolic/androgenic steroid abuse and thrombosis: is there a connection? Med Hypotheses [Internet]. 1991 May;35(1):27–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1921773
16. Vanberg P, Atar D. Androgenic anabolic steroid abuse and the cardiovascular system. Handb Exp Pharmacol [Internet]. 2010;(195):411–57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20020375
17. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. Pain [Internet]. 1983 Jun;16(2):109–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6877845
18. Roughan J V, Flecknell PA. Effects of surgery and analgesic administration on spontaneous behaviour in singly housed rats. Res Vet Sci [Internet]. 2000 Dec;69(3):283–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11124101
19. Fischer L, Torres-Chávez KE, Clemente-Napimoga JT, Jorge D, Arsati F, de Arruda Veiga MCF, et al. The influence of sex and ovarian hormones on temporomandibular joint nociception in rats. J pain [Internet]. 2008 Jul;9(7):630–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420460
20. Gordon FT, Soliman MR. Diurnal variation in the acute effects of estradiol and progesterone on beta-endorphin and Met-enkephalin levels in specific brain regions of ovariectomized rats. Pharmacology [Internet]. 1994 Sep;49(3):192–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7972334
21. Sakhila Banu K, Aruldhas MM. Sex steroids regulate TSH-induced thyroid growth during sexual maturation in wistar rats. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002;110(1):37–42.
22. Ajayi AAL, Mathur R, Halushka P V. Testosterone Increases Human Platelet Thromboxane A 2 Receptor Density and Aggregation Responses. Circulation [Internet]. 1995 Jun;91(11):2742–7. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.91.11.2742
23. Karolczak K, Konieczna L, Kostka T, Witas PJ, Soltysik B, Baczek T, et al. Testosterone and dihydrotestosterone reduce platelet activation and reactivity in older men and women. Aging (Albany NY) [Internet]. 2018;10(5):902–29. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29723157
24. Gonzales RJ, Ghaffari AA, Duckles SP, Krause DN. Testosterone treatment increases thromboxane function in rat cerebral arteries. Am J Physiol Circ Physiol [Internet]. 2005 Aug;289(2):H578–85. Available from: https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00958.2004

25. Campelo AE, Cutini PH, Massheimer VL. Testosterone modulates platelet aggregation and endothelial cell growth through nitric oxide pathway. J Endocrinol [Internet]. 2012 Apr;213(1):77–87. Available from: https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/213/1/77.xml

26. Ajayi AAL, Halushka PV. Castration reduces platelet thromboxane A2 receptor density and aggregability. QJM An Int J Med [Internet]. 2005 May 1;98(5):349–56. Available from: http://academic.oup.com/qjmed/article/98/5/349/1561336/Castration-reduces-platelet-thromboxane-A2

27. Alhawiti NM, Alqahtani SA. Chronic testosterone administration improves cardiac contractility and has a beneficial effect on the haemostatic system by enhancing fibrinolytic activity and inducing hypocoagulation in healthy rats. Arch Physiol Biochem [Internet]. 2019 Aug 8;125(4):311–20. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13813455.2018.1458244

28. Liu J-D, Wu Y-Q. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2019 Sep 20;132(18):2229–36. Available from: https://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000000407

29. Frati P, Busardo F, Cipolloni L, Dominicis E, Fineschi V. Anabolic Androgenic Steroid (AAS) Related Deaths: Autoptic, Histopathological and Toxicological Findings. Curr Neuropharmacol [Internet]. 2015 Apr 13;13(1):146–59. Available from: http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1570-159X&volume=13&issue=1&spage=146

30. Harada N. Role of androgens in energy metabolism affecting on body composition, metabolic syndrome, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and longevity: lessons from a meta-analysis and rodent studies. Biosci Biotechnol Biochem [Internet]. 2018 Oct 3;82(10):1667–82. Available from: https://academic.oup.com/bbb/article/82/10/1667-1682/5937857

31. Melchert RB, Welder AA. Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids. Med Sci Sports Exerc [Internet]. 1995 Sep;27(9):1252–62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8531623

32. Doleeb S, Kratz A, Salter M, Thohan V. Strong muscles, weak heart: testosterone-induced cardiomyopathy. ESC Hear Fail [Internet]. 2019 Oct 9;6(5):1000–4. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ehf2.12494

33. Alhadad A, Acosta S, Sarabi L, Kölbel T. Pulmonary Embolism Associated With Protein C Deficiency and Abuse of Anabolic-androgen Steroids. Clin Appl Thromb [Internet]. 2010 Apr 30;16(2):228–31. Available from: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029608324930

34. Goodale T, Sadhu A, Petak S, Robbins R. Testosterone and the Heart. Methodist Debakey Cardiovasc J [Internet]. 2017 Apr;13(2):68–72. Available from: http://journal.houstonmethodist.org/doi/10.14797/mdcj-13-2-68

35. Basaria S. Male hypogonadism. Lancet [Internet]. 2014 Apr;383(9924):1250–63. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613611265

36. FDA. Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging. 2015;

37. Hauger LE, Westlye LT, Bjørnebekk A. Anabolic androgenic steroid dependence is associated with executive dysfunction. Drug Alcohol Depend [Internet]. 2020 Mar;208:107874. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871620300399

Indexado en:

SciELO Scientific Electronic Library Online
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_serial&pid=2308-0531&lng=es&nrm=iso

DIGITAL COMMONS
https://network.bepress.com/

DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS
https://doaj.org/

bvs biblioteca virtual em saúde LILACS
http://lilacs.bvsalud.org/es/2017/07/10/revistas-indizadas-en-lilacs/