

Impacto de la terapia con testosterona exógena sobre la fertilidad masculina: revisión sistemática de la evidencia

Impact of Exogenous Testosterone Therapy on Male Fertility: A Systematic Review of the Evidence

Bary G. Bigay

Laboratorio de Embriología & Andrología. Servicio Integral de Urología, Andrología y Reproducción (SIUAR), Santo Domingo, República Dominicana.

ORCID: 0000-0001-7361-8897

Email: barybigay@chromomedinstitute.com

Jessie Pepen Bodré

Laboratorio de Embriología & Andrología. Servicio Integral de Urología, Andrología y Reproducción (SIUAR).

ORCID: 0009-0000-1833-4103

Email: recepcion@siuar.com

Wilton Cabrera Cruz

Hospital Docente Francisco Moscoso Puello. (SIUAR). Santo Domingo, República Dominicana.

ORCID: 0000-0001-5565-2848

Email: wiltonjcabrerac@gmail.com

Nelson Arturo Medero Álvarez

Hospital General de la Plaza de la Salud. (SIUAR). Santo Domingo, República Dominicana.

ORCID: 0009-0001-5491-6634

Email: arturomedero@gmail.com

Juan Félix González

Departamento de Urología. (SIUAR).

ORCID: 0009-0009-5828-7511

Email: recepcion@siuar.com

Ana Isabel Chávez

Departamento de Urología. (SIUAR).

ORCID: 0009-0009-9554-5014

Email: dra.chavezurologa@gmail.com

Joseph Abitbol

Departamento de Urología. (SIUAR).

ORCID: 0009-0009-9554-5014,

Email: recepcion@siuar.com

Cómo citar: Bigay BG, Pepen Bodré J, Cabrera Cruz W, Medero Álvarez NA, González JF, Chávez AI, Abitbol J. Impacto de la terapia con testosterona exógena sobre la fertilidad masculina: revisión sistemática de la evidencia. SDU, Revista Científica de la Sociedad Dominicana de Urología. 2026;2(1):33-60. Disponible en: <https://revista.sdu.org.do/index.php/sdu/es/article/view/18>

Resumen

Introducción: la deficiencia de testosterona es un síndrome clínico y bioquímico asociado con alteraciones sexuales, metabólicas, musculoesqueléticas y reproductivas. En varones en edad fértil, la administración de testosterona exógena induce supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal por retroalimentación negativa, con disminución de LH y FSH, reducción de la testosterona intratesticular y potencial deterioro de

Abstract

Introduction: Testosterone deficiency is a clinical and biochemical syndrome associated with sexual, metabolic, musculoskeletal, and reproductive alterations. In men of reproductive age, exogenous testosterone administration induces suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis through negative feedback, leading to decreased luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), reduced

la espermatogénesis. Entre 2021 y 2026, la literatura ha aportado evidencia relevante sobre los efectos clínicos de la terapia de reemplazo con testosterona (TRT) y sobre alternativas terapéuticas dirigidas a preservar la fertilidad.

Objetivo: evaluar sistemáticamente la evidencia publicada entre enero de 2021 y febrero de 2026 acerca de los beneficios clínicos de la TRT y de las estrategias terapéuticas orientadas a optimizar el estado androgénico sin comprometer la función reproductiva.

Métodos: se realizó una revisión sistemática conforme a la guía PRISMA. Se efectuó búsqueda en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science para el período 2021-2026. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías internacionales que reportaran desenlaces en función sexual, composición corporal, densidad mineral ósea, estado anímico, perfil metabólico, parámetros hormonales, parámetros seminales y eventos adversos.

Resultados: en varones con hipogonadismo bioquímicamente confirmado, la TRT se asocia con mejoría significativa de la libido, función eréctil, masa magra, densidad mineral ósea y calidad de vida. En poblaciones específicas, como síndrome de Klinefelter, enfermedad de células falciformes e hipogonadismo secundario, se describen beneficios clínicos bajo seguimiento protocolizado. La evidencia reciente no demuestra incremento concluyente del riesgo prostático ni cardiovascular cuando la indicación es adecuada y existe monitorización hematológica. Desde el eje reproductivo, la TRT y el uso de esteroides anabólico-androgénicos se asocian con supresión gonadotrópica y deterioro de parámetros seminales; la recuperación tras la suspensión es variable. En varones con deseo de paternidad, la hCG (sola o combinada con FSH), los moduladores selectivos del receptor de estrógeno y, en casos seleccionados, los inhibidores de aromatasa permiten aumentar la testosterona sérica preservando la función intratesticular y mejorar parámetros seminales en subgrupos específicos. Las intervenciones sobre obesidad y comorbilidades metabólicas se asocian con reversibilidad parcial del hipogonadismo funcional y mejoría reproductiva.

Conclusiones: la evidencia publicada entre 2021 y 2026 respalda la TRT como tratamiento eficaz en hipogonadismo correctamente diagnosticado. Sin embargo, en varones en edad reproductiva es imprescindible

intratesticular testosterone levels, and potential impairment of spermatogenesis. Between 2021 and 2026, the literature has provided relevant evidence regarding the clinical effects of testosterone replacement therapy (TRT) and therapeutic alternatives aimed at preserving fertility.

Objective: To systematically evaluate the evidence published between January 2021 and February 2026 regarding the clinical benefits of TRT and therapeutic strategies designed to optimize androgen status without compromising reproductive function.

Methods: A systematic review was conducted in accordance with PRISMA guidelines. A literature search was performed in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science for the period 2021-2026. Clinical trials, observational studies, systematic reviews, meta-analyses, and international guidelines reporting outcomes related to sexual function, body composition, bone mineral density, mood status, metabolic profile, hormonal parameters, semen parameters, and adverse events were included.

Results: In men with biochemically confirmed hypogonadism, TRT is associated with significant improvement in libido, erectile function, lean body mass, bone mineral density, and quality of life. In specific populations, such as Klinefelter syndrome, sickle cell disease, and secondary hypogonadism, clinically relevant benefits have been reported under structured monitoring protocols. Recent evidence does not demonstrate a conclusive increase in prostatic or cardiovascular risk when TRT is appropriately indicated and hematological monitoring is performed. From a reproductive perspective, TRT and the use of anabolic-androgenic steroids are associated with gonadotropin suppression and deterioration of semen parameters; recovery after discontinuation is variable. In men seeking paternity, human chorionic gonadotropin (hCG) alone or combined with FSH, selective estrogen receptor modulators, and, in selected cases, aromatase inhibitors, allow increases in serum testosterone while preserving intratesticular function and improving semen parameters in specific subgroups. Interventions targeting obesity and metabolic comorbidities are associated with partial reversibility of functional hypogonadism and reproductive improvement.

Conclusions: Evidence published between 2021 and 2026 supports TRT as an effective treatment for

evaluar el deseo de paternidad antes de iniciar terapia androgénica. Las estrategias basadas en estimulación del eje gonadal y el abordaje de factores metabólicos permiten optimizar el estado androgénico preservando la integridad funcional del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y la espermatogénesis.

Palabras clave

testosterona; hipogonadismo; fertilidad masculina; espermatogénesis; terapia hormonal; eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

appropriately diagnosed hypogonadism. However, in men of reproductive age, assessment of paternity intentions is essential before initiating androgen therapy. Strategies based on stimulation of the gonadal axis and management of metabolic factors allow optimization of androgen status while preserving the functional integrity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and spermatogenesis.

Keywords

testosterone; hypogonadism; male infertility; spermatogenesis; hormone therapy; hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

Introducción

La deficiencia de testosterona es un síndrome clínico y bioquímico caracterizado por concentraciones séricas disminuidas de testosterona asociadas a síntomas sexuales, metabólicos y neuropsicológicos. En la última década ha aumentado de forma sostenida el interés por el diagnóstico y tratamiento del hipogonadismo masculino, acompañado de un mayor uso de la terapia de reemplazo con testosterona (TRT), incluso en modelos de atención directa al paciente y telemedicina¹⁻³. En varones con hipogonadismo confirmado, la TRT ha demostrado mejorar la función sexual, la composición corporal, la densidad mineral ósea y la calidad de vida^{4, 5}.

La testosterona exógena suprime el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HPG) a través de retroalimentación negativa, lo que reduce la secreción de GnRH y, en consecuencia, los niveles de LH y FSH. Esta inhibición disminuye la concentración de testosterona intratesticular, que es indispensable para sostener la espermatogénesis^{6, 7}. Por ello, la TRT y el uso de esteroides anabólico-androgénicos pueden asociarse con descenso de la concentración espermática e incluso con oligozoospermia severa o azoospermia, sobre todo cuando se emplean formulaciones de acción prolongada^{6, 8}. La recuperación tras suspender el tratamiento es variable y depende principalmente de la duración de la exposición, la edad del paciente y la reserva testicular basal^{6, 9}.

El aumento en el uso de TRT ha puesto mayor atención en sus implicaciones reproductivas, ya que un número considerable de hombres que consultan por infertilidad refiere antecedente de exposición a testosterona exógena o esteroides anabólico-androgénicos^{10, 11}. Además, la infertilidad masculina no debe considerarse únicamente un problema reproductivo, sino también un posible indicador de alteraciones sistémicas, dado su vínculo con mayor riesgo

cardiometabólico y menor expectativa de vida^{12, 13}. Por ello, las guías actuales recomiendan evaluar de forma explícita el deseo de paternidad e incluir consejería reproductiva antes de iniciar tratamientos que puedan afectar la espermatogénesis¹⁴.

Se han desarrollado estrategias dirigidas a optimizar los niveles androgénicos sin comprometer la función intratesticular. La gonadotropina coriónica humana (hCG), sola o combinada con FSH, estimula la esteroidogénesis testicular y puede facilitar la recuperación de la espermatogénesis tras la supresión inducida por TRT, con mejoría de parámetros seminales en pacientes seleccionados¹⁵⁻¹⁷. De manera similar, los moduladores selectivos del receptor de estrógeno, como el citrato de clomifeno, aumentan la secreción endógena de gonadotropinas y elevan la testosterona sérica sin inhibir el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, con incrementos en la concentración espermática en determinados subgrupos^{18, 19}. En casos seleccionados, los inhibidores de aromatasa pueden considerarse cuando existe alteración en la relación testosterona/estradiol, aunque su indicación debe basarse en una evaluación endocrina individualizada²⁰.

La obesidad, el síndrome metabólico y otras endocrinopatías frecuentes favorecen el desarrollo de hipogonadismo funcional y alteraciones en los parámetros seminales, Muir et al., Rabijewski y Sengupta et al. abordan la estrecha relación entre disfunción metabólica y alteración del eje gonadal²¹⁻²³. La modificación del estilo de vida y el tratamiento adecuado de las comorbilidades pueden asociarse con recuperación parcial del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y mejoría de la función reproductiva²⁴. Esto indica la necesidad de definir con mayor precisión el papel de la TRT y de las estrategias alternativas en hombres con hipogonadismo y deseo de paternidad, procurando equilibrar el beneficio clínico con la preservación de la espermatogénesis.

Antecedentes

La infertilidad masculina es una condición multifactorial que no se limita al ámbito reproductivo. La evaluación diagnóstica requiere una anamnesis detallada, exploración física dirigida, análisis seminal estandarizado y estudio del perfil hormonal, ya que las alteraciones testiculares y endocrinas siguen siendo causas frecuentes y, en muchos casos, subestimadas en la práctica clínica.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la disfunción reproductiva se asocia con mayor riesgo cardiometabólico y, en determinadas poblaciones, con menor expectativa de vida, lo que sugiere que la infertilidad puede reflejar alteraciones sistémicas subyacentes^{12,13}.

El diagnóstico de hipogonadismo masculino y la prescripción de terapia de reemplazo con testosterona (TRT) han aumentado de forma considerable, favorecidos por modelos de atención directa y el crecimiento de la telemedicina. Este escenario ha incrementado la exposición de hombres en edad reproductiva a andrógenos exógenos, a menudo sin una evaluación previa del deseo de paternidad o del potencial fértil. Las revisiones recientes indican que, cuando se prescribe con criterios adecuados, la TRT puede mejorar la función sexual, la composición corporal, la densidad mineral ósea y la calidad de vida, siempre que exista confirmación bioquímica y un seguimiento clínico apropiado^{4,5}. Sin embargo, estos beneficios deben ponderarse frente al riesgo bien establecido de supresión espermatogénica.

La base fisiopatológica del efecto adverso de la testosterona exógena sobre la fertilidad masculina se explica por la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-testicular. La retroalimentación negativa inhibe la secreción pulsátil de GnRH y reduce las concentraciones de LH y FSH, lo que disminuye de forma significativa

la testosterona intratesticular, necesaria para mantener la espermatogénesis. En la práctica clínica, este mecanismo puede traducirse en oligozoospermia severa o azoospermia secretora, con una magnitud que varía según la dosis, la formulación y el tiempo de exposición⁶. Se ha descrito que, aun cuando los niveles séricos de testosterona permanecen dentro del rango terapéutico durante la TRT, la concentración intratesticular puede no ser suficiente para sostener la función de las células de Sertoli y la maduración de la línea germinal, en especial con formulaciones inyectables de acción prolongada^{7,25}.

La azoospermia secundaria al uso de testosterona exógena y esteroides anabólico-androgénicos (AAS) es un motivo de consulta cada vez más frecuente en unidades de andrología. Las guías clínicas señalan que muchos de estos casos podrían prevenirse, ya que no todos los pacientes reciben información clara sobre el riesgo de supresión de la espermatogénesis antes de iniciar TRT, o bien el asesoramiento es insuficiente para una decisión verdaderamente informada¹⁰. Estudios recientes también han cuestionado el nivel de comprensión que tienen los candidatos a TRT acerca de la posibilidad de desarrollar azoospermia y del impacto que esto puede tener en su planificación reproductiva, lo que pone de relieve la necesidad de fortalecer el proceso de consentimiento informado¹¹. Por ello, la evaluación del deseo de paternidad y la discusión explícita del riesgo reproductivo deberían formar parte de la valoración previa a la prescripción de TRT.

La recuperación de la espermatogénesis tras suspender andrógenos exógenos es variable y depende de varios factores pronósticos. Las revisiones recientes indican que el tiempo hasta la recuperación puede ser prolongado y que la respuesta no es uniforme, con recuperación parcial en algunos pacientes, especialmente después de exposiciones prolongadas

o consumo de AAS^{6,9}. En hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, el antecedente de TRT puede asociarse con una respuesta limitada a la terapia con gonadotropinas, lo que sugiere que la supresión androgénica sostenida podría afectar la capacidad de recuperación en individuos con vulnerabilidad previa²⁶. Estos datos respaldan la necesidad de considerar estrategias terapéuticas activas más allá de la simple suspensión del tratamiento.

Ante esta situación clínica, han cobrado importancia las estrategias dirigidas a preservar o recuperar la fertilidad en hombres expuestos a andrógenos exógenos. La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una de las principales herramientas terapéuticas, ya que actúa de forma similar a la LH y estimula las células de Leydig, favoreciendo el aumento de la testosterona intratesticular sin suprimir la espermatogénesis. En casos de azoospermia no obstructiva, se han descrito esquemas basados en hCG como parte del manejo orientado a mejorar el entorno intratesticular¹⁷. Asimismo, estudios que evalúan la recuperación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal tras infertilidad inducida por testosterona respaldan el uso de hCG como tratamiento de rescate en situaciones de supresión secundaria a TRT¹⁵.

Cuando la supresión de la espermatogénesis es marcada o la exposición a andrógenos ha sido prolongada, la combinación de hCG con FSH recombinante puede ser una opción razonable desde el punto de vista fisiológico. La hCG estimula las células de Leydig y favorece la producción intratesticular de testosterona, mientras que la FSH actúa directamente sobre las células de Sertoli, apoyando la maduración de la línea germinal. Estudios recientes han mostrado que esta combinación puede mejorar la recuperación espermatogénica tras TRT en pacientes seleccionados¹⁶. De forma similar, se ha planteado que los análogos

recombinantes de FSH podrían acelerar la recuperación después del uso de AAS en determinados casos²⁷. La elección del esquema debe individualizarse según la reserva testicular, el tiempo de exposición a andrógenos y los objetivos reproductivos del paciente.

Otra opción frecuente en hombres con deseo de paternidad es el uso de moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs), en particular el citrato de clomifeno. En pacientes con hipogonadismo funcional asociado a obesidad, el clomifeno puede aumentar la producción endógena de testosterona y, en algunos casos, mejorar los parámetros seminales, lo que lo convierte en una alternativa útil para elevar los niveles androgénicos sin suprimir el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal¹⁹. Revisiones y metaanálisis recientes muestran mejoría en la concentración espermática en determinados subgrupos, aunque con resultados variables que requieren una selección cuidadosa del paciente y seguimiento clínico adecuado¹⁸. En la práctica, estos datos apoyan estrategias orientadas a estimular el eje gonadal en lugar de sustituirlo con testosterona exógena.

En el tratamiento hormonal empírico de la infertilidad idiopática, el uso de FSH se ha orientado en los últimos años hacia una indicación más selectiva. La evidencia disponible indica que la respuesta no es uniforme y que la identificación de marcadores endocrinos y seminales puede ayudar a seleccionar mejor a los candidatos al tratamiento y optimizar su relación costo-beneficio²⁸. Algunos estudios han sugerido que el aumento de la concentración espermática durante el seguimiento podría utilizarse como indicador temprano de respuesta, facilitando la decisión de continuar o modificar la terapia²⁹. Además, análisis basados en práctica clínica real han permitido describir patrones de uso y resultados fuera del entorno de los ensayos controlados, aportando información complementaria sobre su desempeño en la práctica diaria³⁰.

La discusión actual también incluye el uso de inhibidores de aromatasa, sobre todo en hombres con obesidad y niveles relativamente elevados de estradiol. Estos fármacos reducen la conversión periférica de testosterona a estradiol y pueden mejorar el perfil androgénico endógeno en pacientes seleccionados, con posible impacto en la espermatogénesis y en los síntomas asociados al hipogonadismo²⁰. Sin embargo, su indicación debe basarse en una evaluación hormonal individual, ya que la actividad de aromatización varía entre pacientes y existe riesgo de disminuir en exceso los niveles de estrógenos. En la práctica actual, esto refuerza un enfoque individualizado más que la aplicación de esquemas terapéuticos uniformes³¹.

Las diferentes formulaciones de testosterona y su perfil farmacocinético también influyen en el grado de supresión gonadotrópica. Estudios comparativos entre presentaciones de acción corta y de liberación prolongada han mostrado variaciones en la respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y, por tanto, en el riesgo de disminución sostenida de la testosterona intratesticular⁸. Aunque estos datos no garantizan la preservación de la fertilidad, sugieren que algunas formulaciones podrían asociarse con menor supresión continua cuando se emplean bajo seguimiento estricto. Esta cuestión ha generado debate sobre si es posible hablar de testosterona exógena compatible con la preservación fértil o si, en hombres con deseo reproductivo, deben priorizarse estrategias que estimulen el eje en lugar de reemplazarlo³².

La seguridad de la TRT sigue siendo un aspecto central en la literatura, especialmente en relación con el riesgo prostático, cardiovascular y tromboembólico. Algunos estudios poblacionales han mostrado asociaciones complejas, señalando que el hipogonadismo no tratado podría vincularse con mayor riesgo de eventos adversos, mientras que la TRT, cuando se indica y monitoriza adecuadamente, no ha

demostrado un aumento concluyente del riesgo prostático en determinados diseños³³. En grupos específicos como los pacientes con síndrome de Klinefelter, donde el riesgo tromboembólico basal puede ser más elevado, la evidencia disponible no ha identificado un incremento claramente atribuible a la TRT, aunque se recomienda una evaluación individual del riesgo y seguimiento estrecho³⁴. Estos elementos deben considerarse al plantear estrategias terapéuticas en hombres jóvenes con deseo reproductivo, valorando de forma cuidadosa el balance entre beneficio clínico y posibles riesgos.

El síndrome de Klinefelter es un ejemplo claro de esta complejidad. En estos pacientes, la TRT se emplea por sus beneficios sistémicos, incluidos los efectos favorables sobre la salud ósea, respaldados por estudios que demuestran mejoría en la microarquitectura esquelética³⁵. Sin embargo, cuando existe deseo de paternidad, el manejo requiere una planificación cuidadosa para compatibilizar el tratamiento androgénico con estrategias dirigidas a preservar o recuperar la espermatogénesis, especialmente en presencia de comorbilidades metabólicas frecuentes. Casos clínicos en adolescentes con Klinefelter y obesidad severa permiten observar esta complejidad endocrinometabólica y la necesidad de un abordaje integral más allá del reemplazo hormonal aislado³⁶.

En el hipogonadismo funcional asociado a obesidad, la evidencia demuestra que no toda disminución de testosterona corresponde a un hipogonadismo orgánico, ya que la obesidad puede reducir los niveles androgénicos mediante mecanismos centrales y periféricos potencialmente reversibles. Algunos autores proponen priorizar la intervención sobre el peso y la salud metabólica antes de iniciar TRT, sobre todo en hombres con deseo reproductivo²¹. Las revisiones recientes describen mecanismos implicados

como inflamación crónica, disfunción del tejido adiposo y alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, procesos que pueden mejorar con tratamiento dirigido^{22, 37}. Esta distinción es fundamental para diferenciar el hipogonadismo funcional de las formas orgánicas y evitar intervenciones innecesarias.

Los factores ambientales y los hábitos de vida también se han asociado con alteraciones hormonales y deterioro de la fertilidad. Estudios recientes han identificado perfiles hormonales vinculados al tabaquismo y a disfunción reproductiva, lo que sugiere que el estilo de vida puede influir tanto en la espermatogénesis como en la regulación del eje hormonal, y que su evaluación debería formar parte de la consulta andrológica habitual³⁸. De manera más amplia, revisiones sobre intervenciones no farmacológicas indican que modificaciones en la dieta, el ejercicio, el sueño y la reducción de exposiciones tóxicas pueden asociarse con mejoría de parámetros androgénicos y seminales en determinados pacientes, aunque con resultados variables²⁴. En la práctica clínica, estas medidas representan opciones terapéuticas con bajo riesgo y potencial beneficio adicional.

La infertilidad asociada a endocrinopatías concomitantes sigue siendo un aspecto clínico relevante, ya que trastornos como la disfunción tiroidea, la diabetes mellitus y otras alteraciones endocrinas pueden afectar tanto la función gonadal como la calidad seminal. Las revisiones recientes destacan que el manejo adecuado de estas condiciones no solo puede mejorar el potencial reproductivo, sino también reducir riesgos sistémicos, lo que justifica su evaluación sistemática en el estudio andrológico^{23, 39}. En el caso de la diabetes mellitus, se han descrito mecanismos vasculares, neuropáticos y relacionados con el estrés oxidativo que impactan negativamente la espermatogénesis y la función sexual, a menudo en asociación

con hipogonadismo funcional⁴⁰, lo que indica la importancia de realizar una valoración endocrina completa antes de atribuir los síntomas únicamente a un déficit androgénico.

En la evaluación de la infertilidad masculina, se han investigado biomarcadores séricos que permitan estimar la concentración intratesticular de testosterona sin necesidad de procedimientos invasivos. Revisiones recientes señalan el interés por nuevos marcadores y por una interpretación más precisa del perfil hormonal, con el objetivo de identificar indicadores más cercanos a la función intratesticular y a la actividad espermatogénica⁴¹. De manera complementaria, algunos estudios sugieren que la medición de testosterona libre puede aportar información adicional en casos de hipogonadismo funcional y ayudar a evitar diagnósticos o tratamientos innecesarios³¹, importante en la TRT, ya que niveles séricos totales dentro del rango normal no excluyen una supresión significativa de la testosterona intratesticular.

La literatura reciente también señala las dificultades prácticas asociadas a las terapias orientadas a preservar la fertilidad. La disponibilidad de gonadotropinas a través de farmacias reguladas, su costo y la variabilidad en la cobertura sanitaria pueden limitar el acceso a estos tratamientos y, en algunos casos, favorecer la continuidad de la TRT en hombres con deseo reproductivo por falta de alternativas accesibles⁴². Estas barreras influyen de manera directa en la adherencia, retrasan el inicio de estrategias adecuadas y pueden generar desigualdades en los resultados reproductivos. Por ello, se ha propuesto establecer protocolos claros y circuitos de derivación que faciliten el acceso oportuno a terapias como hCG o FSH y permitan un seguimiento seminal periódico²⁵.

En el ámbito de las guías clínicas, la actualización conjunta de la AUA/ASRM sobre infertilidad masculina destaca la importancia de una evaluación estandarizada, del asesoramiento

reproductivo y de la selección de tratamientos basados en evidencia, evitando intervenciones que puedan comprometer la espermatogénesis en hombres con deseo de paternidad¹⁴. Este enfoque adquiere mayor relevancia ante el uso extendido de TRT fuera de indicaciones estrictamente establecidas. Asimismo, revisiones recientes sobre el manejo médico de la infertilidad masculina describen un mayor número de opciones farmacológicas, pero su indicación debe fundamentarse en un diagnóstico etiológico preciso y en objetivos reproductivos claramente definidos⁴³. Estas recomendaciones respaldan una actitud más prudente respecto al uso de TRT en varones en edad fértil.

La infertilidad relacionada con el uso de esteroides anabólico-androgénicos (AAS) representa un problema cada vez más frecuente y diferente del hipogonadismo clásico, tanto por el grado de supresión del eje como por la posible asociación con policonsumo y otras conductas de riesgo. Estudios recientes que analizan los resultados reproductivos tras antecedentes de AAS indican que la recuperación de la espermatogénesis puede ser incompleta y que el pronóstico depende del tiempo y del patrón de uso, lo que refuerza la necesidad de seguimiento prolongado y, en muchos casos, de tratamiento activo⁹. Las revisiones y guías prácticas proponen un manejo escalonado que incluye la suspensión del AAS, evaluación hormonal completa, inicio de hCG y, si la respuesta es insuficiente, la adición de FSH y/o SERMs, con objetivos terapéuticos definidos y reevaluaciones periódicas¹⁰. Este esquema busca disminuir la variabilidad en la práctica clínica y ofrecer un marco más estructurado para la toma de decisiones.

La investigación en azoospermia no obstructiva (NOA) aporta elementos importantes para entender tanto los límites como las posibilidades

del tratamiento hormonal. Se han descrito alteraciones endocrinas específicas y perfiles hormonales que pueden orientar el pronóstico y la elección terapéutica, recordando que no toda azoospermia es consecuencia de supresión exógena y que el diagnóstico diferencial sigue siendo fundamental⁴⁴. Además, se ha documentado la presencia de hipogonadismo bioquímico en pacientes con NOA que consultan por infertilidad, lo que complica la decisión entre iniciar TRT, optar por terapias estimuladoras del eje o plantear estrategias de obtención espermática⁴⁵. Incorporar estos elementos permite una toma de decisiones más ajustada al perfil clínico de cada paciente.

En relación con los micronutrientes, la vitamina D ha sido evaluada como posible modulador del entorno hormonal masculino. Un estudio en varones infértiles describió asociaciones entre los niveles de vitamina D, los esteroides sexuales y parámetros del eje LH-testosterona, lo que sugiere que su suficiencia podría influir en la esteroidogénesis o en la regulación endocrina⁴⁶. Aunque estos resultados no sustituyen tratamientos específicos, respaldan la conveniencia de valorar factores corregibles que pueden interactuar con el hipogonadismo funcional y la fertilidad. La evidencia disponible requiere una interpretación prudente, pero apoya un enfoque integral en la evaluación del paciente infértil.

La tensión entre el beneficio androgénico y el riesgo reproductivo ha generado debate sobre el concepto de terapias androgénicas compatibles con la preservación de la fertilidad. Comentarios recientes cuestionan la pertinencia de calificar a la testosterona exógena como “fertility-sparing”, dado que su mecanismo implica supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, y plantean que en hombres con deseo de paternidad deberían priorizarse estrategias que estimulen el eje en lugar de

reemplazarlo³². Por otra parte, estudios farmacocinéticos y ensayos abiertos han evaluado si algunas formulaciones de acción corta podrían asociarse con menor supresión sostenida; sin embargo, la evidencia disponible no permite establecer conclusiones definitivas ni desplaza a hCG o SERMs como opciones preferentes en varones que buscan concebir⁸. Este debate continúa vigente y tiene implicaciones directas en la práctica clínica.

La agenda actual incorpora desarrollos orientados a “recuperación” más que a sustitución, con interés en la biología de las células de Leydig y en terapias dirigidas. Revisiones sobre “testosterone recovery therapy” plantean que comprender la disfunción de Leydig y modularla podría abrir rutas terapéuticas para restaurar la producción endógena, especialmente tras supresión exógena o en hipogonadismo funcional⁴⁷; aunque estas aproximaciones aún se encuentran en fase conceptual o temprana, y de transición, de una medicina centrada en administrar testosterona a una centrada en recuperar el eje y preservar la espermatogénesis.

La investigación reciente ha puesto mayor atención en estrategias orientadas a recuperar la producción endógena de testosterona más que en sustituirla de forma crónica. Se ha profundizado en la biología de las células de Leydig y en posibles intervenciones dirigidas a restaurar su función. Revisiones sobre “testosterone recovery therapy” sugieren que una mejor comprensión de la disfunción de Leydig podría abrir nuevas opciones para estimular la producción androgénica propia, especialmente después de supresión exógena o en casos de hipogonadismo funcional⁴⁷. Aunque estas propuestas se encuentran aún en etapas iniciales, un cambio de enfoque: pasar del reemplazo sistemático de testosterona a estrategias destinadas a reactivar el eje y preservar la espermatogénesis. En este marco teórico

se sustenta la presente revisión sistemática correspondiente al período 2021–2026.

Hipótesis

La terapia con testosterona exógena mejora desenlaces clínicos y metabólicos en varones con hipogonadismo, pero puede comprometer la espermatogénesis; estrategias basadas en estimulación del eje gonadal (p. ej., hCG, FSH y moduladores selectivos del receptor de estrógeno) permitirían optimizar el estado androgénico preservando o restaurando la fertilidad en hombres con deseo reproductivo.

Objetivo general

Realizar una revisión sistemática de la literatura publicada entre enero de 2021 y febrero de 2026 sobre el impacto clínico de la terapia con testosterona en varones con hipogonadismo y la efectividad de estrategias orientadas a preservar o recuperar la fertilidad masculina.

Objetivos específicos

- **Cuantificar** los principales beneficios clínicos asociados a la terapia androgénica (función sexual, composición corporal, densidad mineral ósea y calidad de vida) en varones con hipogonadismo.
- **Describir** la magnitud y patrones de supresión espermatogénica vinculados a testosterona exógena (incluyendo formulaciones de acción corta vs. prolongada) y el tiempo reportado de recuperación tras suspensión.
- **Evaluar** la eficacia de estrategias de preservación/recuperación de fertilidad (hCG sola o combinada con FSH, SERMs como clomifeno y/o inhibidores de aromatasas), incluyendo resultados hormonales, seminales y reproductivos cuando estén disponibles.
- **Identificar** factores clínicos asociados a recuperación incompleta (edad, duración de exposición, reserva testicular,

comorbilidades metabólicas y antecedente de AAS).

- **Sintetizar** la evidencia de seguridad asociada a las estrategias terapéuticas (eventos tromboembólicos, policitemia, desenlaces prostáticos u otros eventos adversos relevantes).

Material y métodos

Diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura desarrollada conforme a la guía PRISMA.

Fuentes de información y periodo de búsqueda

Se realizó una búsqueda en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science para identificar publicaciones entre 1 de enero de 2021 y 29 de febrero de 2026. Adicionalmente, se revisaron listas bibliográficas de artículos clave para identificar literatura potencialmente elegible.

Estrategia de búsqueda

Se emplearon términos MeSH y palabras clave combinadas con operadores booleanos. Los términos principales incluyeron:

- "testosterone replacement therapy" OR "testosterone therapy";
- "hypogonadism";
- "male infertility" OR "spermatogenesis" OR "azoospermia";
- "human chorionic gonadotropin" OR "hCG";
- "follicle-stimulating hormone" OR "FSH";
- "clomiphene citrate" OR "selective estrogen receptor modulators";
- "aromatase inhibitors";
- "functional hypogonadism";
- "Klinefelter syndrome";
- "obesity-related hypogonadism" OR "obesity".

Se aplicaron filtros: humanos, idioma inglés o español, y ventana temporal 2021–2026.

Criterios de elegibilidad

Inclusión

- Estudios originales (ensayos clínicos aleatorizados o no, cohortes, casos y controles, series clínicas) que evaluaran TRT, supresión o recuperación espermatogénica, o terapias de preservación/recuperación (hCG, FSH, SERMs, inhibidores de aromatasa).
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis que abordaran TRT y fertilidad masculina dentro del período.
- Guías o consensos internacionales relevantes (urología, endocrinología, medicina reproductiva).
- Artículos con texto completo disponible, en inglés o español.

Exclusión

- Publicaciones fuera del período 2021–2026.
- Estudios en animales o exclusivamente *in vitro* sin correlato clínico.
- Trabajos sin desenlaces clínicos, hormonales o seminales interpretables.
- Duplicados o estudios con población claramente superpuesta sin aporte adicional.

Población y desenlaces

Población objetivo

Varones con hipogonadismo (clínico y/o bioquímico), y/o varones en edad reproductiva expuestos a testosterona exógena/AAS con evaluación de fertilidad.

Desenlaces principales:

- Beneficio clínico: libido, función eréctil (p. ej., IIEF), masa magra, grasa corporal, densidad mineral ósea, calidad de vida.
- Desenlaces reproductivos: concentración espermática, motilidad, morfología, azoospermia/oligozoospermia, tiempo a

recuperación, embarazo espontáneo o mediante ART cuando se reportara.

- Perfil hormonal: testosterona total/libre, LH, FSH, estradiol, prolactina e inhibina B si estuviera disponible.
- Seguridad: policitemia/hematocrito, eventos tromboembólicos, desenlaces prostáticos u otros eventos adversos reportados.

Proceso de selección de estudios

Dos revisores realizaron de forma independiente el cribado por título/resumen y posteriormente por texto completo. Las discrepancias se resolvieron por consenso; de persistir, un tercer revisor actuó como árbitro. El flujo de selección se documentó siguiendo PRISMA.

Extracción de datos

Se utilizó una hoja estandarizada para extraer: autor/año, país, diseño, tamaño muestral, edad, criterios de hipogonadismo, intervención (tipo de testosterona o terapia alternativa), duración, desenlaces hormonales, seminales y clínicos, y eventos adversos.

Evaluación de la calidad metodológica

- Ensayos clínicos: Cochrane RoB 2.0.
- Estudios observacionales: Newcastle–Ottawa Scale.
- Revisiones sistemáticas: AMSTAR 2 (cuando aplicara).

La certeza global de evidencia por desenlace se consideró de forma descriptiva, atendiendo a consistencia, riesgo de sesgo y precisión.

Análisis estadístico y síntesis de resultados

Se realizó una síntesis cualitativa por la heterogeneidad esperada en formulaciones, esquemas terapéuticos, poblaciones y desenlaces. Cuando al menos dos estudios comparables reportaron desenlaces homogéneos, se consideró síntesis cuantitativa mediante

metaanálisis de efectos aleatorios, evaluando heterogeneidad con I^2 .

Los resultados se organizaron en dominios

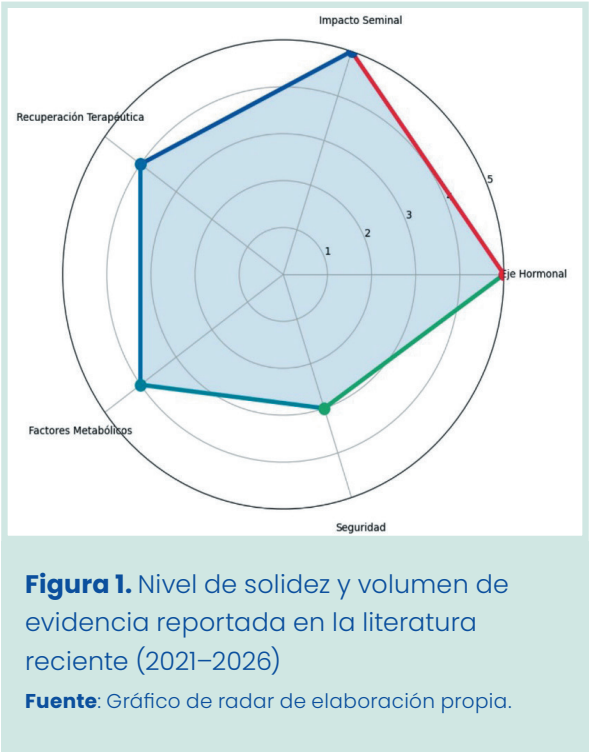
1) beneficios clínicos de TRT, 2) supresión espermatogénica y recuperación, 3) terapias preservadoras/recuperadoras (hCG/FSH/SERMs/inhibidores de aromatasa), 4) factores pronósticos, y 5) seguridad.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión sistemática de literatura publicada, no se requirió intervención directa ni reclutamiento de participantes. Se mantuvieron principios de integridad científica mediante:

- Transparencia en criterios de selección y síntesis.
- Identificación y reporte de posibles conflictos de interés si fueran declarados en los artículos incluidos.
- Respeto al uso responsable de datos, evitando reproducir información identificable de casos clínicos más allá de lo necesario para el análisis.

Resultados



La Figura 1 ilustra, mediante un diagrama de radar, el nivel de solidez y el volumen de evidencia identificado en la literatura publicada entre 2021 y 2026 respecto al impacto de la terapia con testosterona exógena sobre la fertilidad masculina. Se observa que los dominios relacionados con el eje hormonal y el impacto seminal concentran mayor consistencia y cantidad de publicaciones, lo que indica una evidencia consistente en cuanto a los mecanismos de supresión gonadotrópica y sus consecuencias sobre la espermatogénesis. Las estrategias de recuperación terapéutica (hCG, FSH y SERMs) muestran un respaldo considerable, aunque con heterogeneidad metodológica entre estudios. El dominio de seguridad presenta un volumen moderado de evidencia, con datos aún en evolución respecto a riesgos tromboembólicos, prostáticos y metabólicos en poblaciones jóvenes en edad reproductiva.

La representación gráfica respalda el objetivo general de esta revisión sistemática, evidenciando que, si bien los beneficios clínicos de la TRT están bien documentados, persisten áreas que requieren mayor estandarización y estudios comparativos de alta calidad para optimizar el balance entre beneficio androgénico y preservación de la fertilidad.

Tabla 1. Características de estudios revisados (2021–2026)

Autor (año)	Diseño	Población	Intervención / Exposición	Dominio evaluado
Desai (2022) ⁹	Revisión	Usuarios TRT/AAS	Supresión eje HPG	Espermatogénesis
Al Hashimi (2025) ¹⁰	Guía clínica	Azoospermia inducida	Algoritmo rescate	Recuperación
Stocks (2025) ¹⁸	Estudio clínico	Post-TRT	hCG + FSH	Restauración espermática
Lee (2024) ¹⁵	Comunicación científica	Infertilidad post-TRT	hCG	Reactivación eje
Esteves (2025) ¹⁷	Revisión clínica	NOA	hCG-based therapy	Respuesta testicular
Panner Selvam (2023) ¹⁹	Retrospectivo	Obesos hipogonádicos	Clomifeno	Parámetros hormonales/seminales
Pula (2022) ¹⁸	Meta-análisis	Infertilidad idiopática	Clomifeno	Concentración espermática
Grande (2024) ³⁸	Revisión	Factor masculino	FSH	Predictores respuesta
Santi (2025) ³⁰	Network meta-análisis	IMI	FSH vs antiestrogénicos	Comparación terapéutica
Luther (2024) ⁴	Revisión	Hipogonadismo	TRT	Beneficios clínicos
Corona (2024) ⁵	Revisión	Deficiencia T	Manejo farmacológico	Resultados clínicos
Ferguson (2026) ³⁴	Cohorte	Klinefelter	TRT	Seguridad trombótica

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Efecto de la testosterona exógena sobre indicadores hormonales

Indicador	Dirección del cambio con TRT	Referencias principales
Testosterona sérica total	↑ significativa	Luther (2024) ⁴ ; Corona (2024) ⁵
LH	↓ por retroalimentación negativa	Desai (2022) ⁶
FSH	↓	Desai (2022) ⁶
Testosterona intratesticular	↓	Kresch (2021) ⁸
Relación T/LH	Alterada	Holt (2023) ⁴⁶
SHBG	Variable	Corona (2024) ⁵

Nota: **Abreviaturas:** TRT = testosterone replacement therapy; LH = hormona luteinizante; FSH = hormona foliculoestimulante; SHBG = sex hormone-binding globulin.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Impacto de TRT/AAS sobre parámetros seminales

Parámetro seminal	Hallazgo reportado	Referencias
Concentración espermática	Disminución significativa	Desai (2022) ⁶
Azoospermia	Frecuente en uso prolongado	Al Hashimi (2025) ¹⁰
Recuperación post-suspensión	Variable; dependiente de duración	Ledesma (2023) ⁹
Respuesta a gonadotropinas tras TRT previa	Reducida en CHH severo	Shah (2021) ²⁶

Fuente: elaboración propia.

Indicadores utilizados en los estudios:

- Concentración (millones/mL)
- Motilidad total (%)
- Morfología normal (%)
- Tiempo a recuperación (meses)

Tabla 4. Estrategias de recuperación de fertilidad: indicadores clínicos y reproductivos

Terapia	Indicadores hormonales	Indicadores seminales	Resultado global	Referencias
hCG	↑ T intratesticular	Recuperación parcial	Reactivación eje	Lee (2024) ¹⁵
hCG + FSH	↑ T intratesticular	↑ concentración y motilidad	Restauración espermatogénica	Stocks (2025) ¹⁶
hCG en NOA	↑ T sérica	Respuesta en subgrupos	Beneficio seleccionado	Esteves (2025) ¹⁷
FSH	Estimulación células Sertoli	↑ concentración en respondedores	Heterogéneo	Grande (2024) ²⁸ ; Santi (2023-2025) ^{29, 50}
Clomifeno	↑ LH/FSH endógena	↑ concentración espermática	Mejoría subgrupal	Panner Selvam (2023) ¹⁹ ; Puia (2022) ¹⁸
Inhibidores aromatasa	↓ Estradiol; ↑ T/ E2	Potencial mejora seminal	Fenotipo específico	Huang (2022) ²⁰

Fuente: elaboración propia.

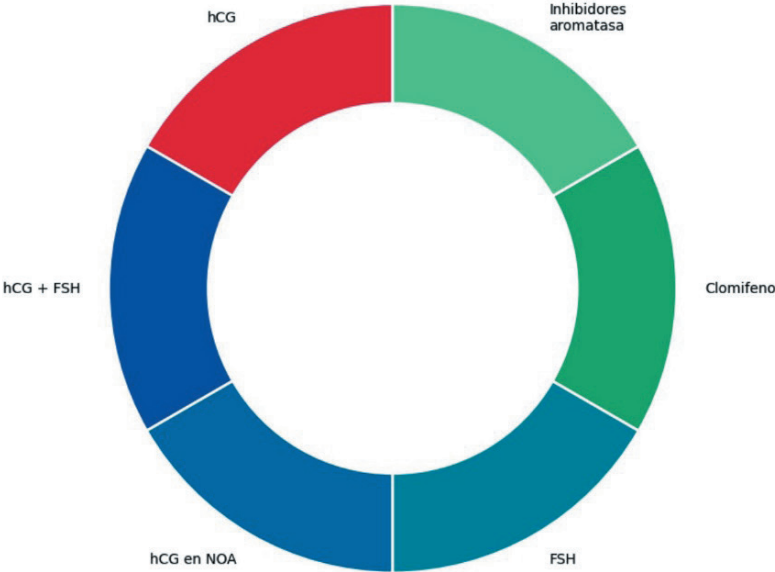


Figura 2. Estrategias terapéuticas para recuperación de la fertilidad masculina

Fuente: Donut chart de elaboración propia.

Tabla 5. Factores modificadores metabólicos y endocrinos

Factor	Indicadores hormonales	Impacto reproductivo	Referencias
Obesidad	↓ T total; alteración SHBG	Hipogonadismo funcional	Muir (2025) ²¹ ; Rabijewski (2023) ²²
Obesidad molecular	Estrés oxidativo	Daño testicular	George (2024) ³⁷
Tabaquismo	Alteraciones hormonales	↓ calidad seminal	Choudhury (2025) ³⁸
Endocrinopatías	Disfunción eje tiroideo/metabólico	Infertilidad secundaria	Sengupta (2022) ²³ ; McCoskey (2024) ³⁹
Vitamina D	Cambios LH/T	Asociación variable	Holt (2023) ⁴⁶

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Seguridad asociada a terapia con testosterona

Evento adverso	Indicador clínico	Hallazgo reportado	Referencias
Tromboembolismo venoso	Incidencia VTE	Evaluated en KS; requiere vigilancia	Ferguson (2026) ³⁴
Riesgo prostático	Incidencia cáncer próstata	No incremento significativo en análisis poblacional	Asanad (2024) ³³
Lesión tendinosa	OR ajustado	Asociación observacional	Albright (2023) ⁹⁸
Evento psiquiátrico	Caso clínico	Hipomanía inducida (raro)	Echater (2023) ⁹⁹

Fuente: elaboración propia.

Distribución de Indicadores Clínicos Evaluados

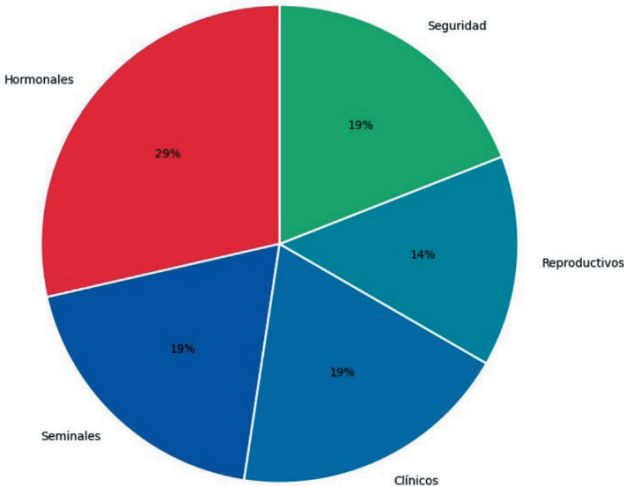


Figura 3. Indicadores utilizados en la evidencia revisada

Fuente: Pie chart de elaboración propia.

Discusión

La evidencia sintetizada en el período 2021–2026 confirma que la terapia de reemplazo con testosterona (TRT) es una intervención eficaz para el manejo del hipogonadismo masculino cuando existe confirmación bioquímica y correlación clínica, con mejoría consistente de la libido, la función eréctil, la composición corporal, la salud ósea y la calidad de vida^{4, 5}. No obstante, este beneficio clínico se acompaña de un impacto reproductivo predecible y esperable por el mecanismo conocido: la testosterona exógena ejerce retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo–hipófiso–gonadal, disminuyendo LH y FSH y reduciendo la concentración intratesticular de testosterona, elemento indispensable para la espermatogénesis^{6, 8}. La supresión espermatogénica manifestada como oligozoospermia severa o azoospermia es un resultado relevante, especialmente en varones jóvenes o en quienes reciben formulaciones de acción o exposiciones prolongadas, incluyendo esteroides anabólico-androgénicos (AAS)^{6, 10}.

Si bien la recuperación espermatogénica tras la suspensión de TRT/AAS resulta factible, se sugiere en las revisiones que la recuperación varía entre pacientes. Factores pronósticos como la duración de exposición, la edad, la reserva testicular y el antecedente de uso de AAS modulan tanto el tiempo como la magnitud de recuperación, con reportes de restauración parcial o incompleta en subgrupos específicos^{6, 9}. En escenarios de vulnerabilidad basal, como el hipogonadismo hipogonadotrópico congénito severo, la historia de TRT puede asociarse a respuesta subóptima a terapias de rescate con gonadotropinas, sugiriendo que la supresión prolongada puede condicionar una cinética de recuperación menos favorable²⁶. Esta heterogeneidad clínica indica la necesidad de anticipar el riesgo reproductivo y evitar el inicio de TRT en varones con deseo de paternidad sin planificación terapéutica concomitante.

Las estrategias dirigidas a preservar o restaurar la fertilidad masculina han cobrado protagonismo como alternativa fisiológica al reemplazo androgénico. La gonadotropina coriónica humana (hCG), al mimetizar la acción de LH sobre las células de Leydig, permite incrementar la testosterona intratesticular y reactivar el eje, mostrando utilidad en infertilidad inducida por testosterona y como componente de esquemas de recuperación^{10, 15}. La combinación hCG + FSH se perfila como enfoque particularmente relevante cuando la supresión es profunda o prolongada, ya que integra estímulo esteroideogénico (Leydig) y soporte espermatogénico directo (Sertoli), con mejoría reportada de parámetros seminales como concentración y motilidad en contextos post-TRT¹⁶. En paralelo, en azoospermia no obstructiva (NOA) la evidencia respalda terapias basadas en hCG como intervención con beneficio selectivo, dependiente del fenotipo testicular y de la capacidad residual de respuesta, lo que requiere selección cuidadosa en la práctica andrológica^{17, 44}.

Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs), especialmente el citrato de clomifeno, han consolidado su rol en varones con hipogonadismo funcional y deseo reproductivo, al incrementar la secreción endógena de LH/FSH y elevar testosterona sin suprimir el eje. La mejoría en concentración espermática se reporta de forma consistente en subgrupos, aunque con heterogeneidad metodológica que obliga a individualización y monitorización protocolizada^{18, 19}. Los inhibidores de aromataasa, por su parte, son una estrategia de fenotipo hormonal específico, particularmente en varones con obesidad y estradiol relativamente elevado, mejorando la relación T/E2; sin embargo, su uso indiscriminado carece de respaldo y requiere evaluación endocrina cuidadosa para evitar sobrecorrección estrogénica^{20, 31}.

Más allá del abordaje farmacológico, la revisión muestra que una proporción sustancial

de varones en consulta por hipogonadismo y/o infertilidad presenta un fenotipo metabólico (obesidad, síndrome metabólico) compatible con hipogonadismo funcional. La evidencia contemporánea enfatiza que la testosterona baja en obesidad puede ser parcialmente reversible y que, en presencia de deseo reproductivo, la intervención sobre peso, hábitos y comorbilidades endocrinas debe considerarse un componente terapéutico prioritario^{21, 22}. Estudios mecanísticos vinculan obesidad con estrés oxidativo, disfunción adipocitaria e inflamación, con repercusiones directas sobre el microambiente testicular y la calidad seminal³⁷. Los factores modificables como tabaquismo y endocrinopatías (tiroides, diabetes) se asocian con firmas hormonales adversas y deterioro reproductivo, reforzando el valor de una evaluación andrológica integral antes de atribuir el cuadro exclusivamente a déficit androgénico^{23, 38, 39}.

Conclusión

La evidencia publicada entre 2021 y 2026 confirma que la terapia de reemplazo con testosterona es una intervención eficaz para el tratamiento del hipogonadismo masculino cuando existe confirmación bioquímica y correlación clínica, con beneficios consistentes en función sexual, composición corporal, salud ósea y calidad de vida. Su mecanismo de acción implica supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y reducción de la testosterona intratesticular, con impacto directo sobre la espermatogénesis y riesgo significativo de oligozoospermia o azoospermia en varones en edad reproductiva.

La recuperación espermatogénica tras la suspensión de testosterona exógena es posible, pero variable y dependiente de factores como duración de exposición, edad, reserva testicular y antecedente de uso de esteroides anabólicos-androgénicos. Las estrategias basadas en

estimulación del eje incluyendo hCG sola o combinada con FSH, moduladores selectivos del receptor de estrógeno y, en fenotipos específicos, inhibidores de aromatasa representan alternativas fisiológicamente coherentes para optimizar niveles androgénicos preservando o restaurando la fertilidad.

El reconocimiento del hipogonadismo funcional asociado a obesidad y comorbilidades metabólicas es fundamental, ya que en muchos casos la intervención sobre estilo de vida y factores endocrinos modificables puede revertir parcialmente la disfunción del eje sin necesidad de supresión exógena. La seguridad de la terapia androgénica, bajo indicación adecuada y monitorización protocolizada, es globalmente aceptable; sin embargo, exige vigilancia hematológica, prostática y estratificación individual del riesgo tromboembólico.

El manejo actual del varón hipogonadal en edad fértil debe ser individualizado, integrando evaluación reproductiva sistemática antes de iniciar TRT, consejería informada y selección terapéutica orientada a preservar la integridad funcional del eje gonadal. La transición desde una medicina centrada en el reemplazo hormonal hacia una estrategia enfocada en la recuperación y preservación del eje representa el eje conceptual que define la andrología moderna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con el contenido de este artículo.

Financiamiento

Los autores declaran que esta investigación no recibió financiamiento externo.

Referencias

1. Dubin JM, Fantus RJ, Halpern JA. Testosterone replacement therapy in the era of telemedicine. *Int J Impot Res*. 2022;34:663–8.
2. Zhang J, Shen Y, Li G, Zhang F, Yang A, Li J, et al. Bibliometrics and visualization analysis of literature on male hypogonadism from 2000 to 2023: research focus and frontiers. *Int J Impot Res*. 2024;36:312–23. doi: 10.1038/s41443-023-00789-4.
3. Mahmoud RH, Cardoso O, Colombo A, Constantinescu D, Deebel NA. Research trends in testosterone deficiency and management: A bibliometric analysis approach to quality improvement in urology resident education. *Urologia*. 2024 May;91(2):413–8. doi: 10.1177/03915603231217353.
4. Luther PM, Spillers NJ, Talbot NC, Sinnathamby ES, Ellison D, Kelkar RA, et al. Testosterone replacement therapy: clinical considerations. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(1):25–35. doi: 10.1080/14656566.2024.2306832.
5. Corona G, Rastrelli G, Sparano C, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M. Pharmacological management of testosterone deficiency in men: current advances and future directions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024;17(8):665–81. doi: 10.1080/17512433.2024.2366505.
6. Desai A, Yassin M, Cayetano A, Tharakan T, Jayasena CN, Minhas S. Understanding and managing the suppression of spermatogenesis caused by testosterone replacement therapy (TRT) and anabolic-androgenic steroids (AAS). *Ther Adv Urol*. 2022;14:17562872221105017. doi: 10.1177/17562872221105017.
7. Fink J, Ide H, Horie S. Management of male fertility in hypogonadal patients on testosterone replacement therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(2):275. doi: 10.3390/medicina60020275.
8. Kresch E, Gonzalez D, Ory J, Nackeeran S, Blachman-Braun R, Molina M, Ramasamy R. Impact of short-acting vs long-acting testosterone therapy on intratesticular testosterone using data from two open-label randomized clinical trials of testosterone pellets, injections, and intranasal gel in hypogonadal men. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A758–A759. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1543.
9. Ledesma BR, Weber A, Venigalla G, Muthigi A, Thomas J, Narasimman M, et al. Fertility outcomes in men with prior history of anabolic steroid use. *Fertil Steril*. 2023 Dec;120(6):1203–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.09.016.
10. Al Hashimi M, Pinggera GM, Shah R, Agarwal A. Clinician's guide to the management of azoospermia induced by exogenous testosterone or anabolic-androgenic steroids. *Asian J Androl*. 2025;27(3):330–41. doi: 10.4103/aja2024104.
11. Zhang JT, Berg WT, Girardi SK, Pattanaik R, Gupta N, Hershlag A. Strong, vivacious and azoospermic: are men seeking testosterone replacement therapy informed of arrested spermatogenesis and infertility? *Fertil Steril*. 2025;124(6 Suppl):e244.

12. Kaltsas A, Koumenis A, Stavropoulos M, Kratiras Z, Deligiannis D, Adamos K, et al. Male Infertility and Reduced Life Expectancy: Epidemiology, Mechanisms, and Clinical Implications. *J Clin Med*. 2025;14(11):3930.
13. Zhong L, Gu JX, Li C, Sun SL, Chen MJ, Li Y, et al. Urgent need for inclusion of male infertility in global health strategies: insights from the GBD 2021 Study. *Asian J Androl*. 2026;28(1):64–70. doi: 10.4103/aja202550.
14. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *J Urol*. 2024 Dec 1. doi: 10.1097/JU.0000000000004180.
15. Lee B, Garg N, Bickerstaff A, Doolittle J. HPG axis response to HCG treatment after testosterone induced infertility. *Fertil Steril*. 2024;122(4 Suppl):e426.
16. Stocks BT, Oppenheimer AG, Campbell KJ, Lindsey JP, Kohn TP, Alexander JM, Huang JB, Lipshultz LI. Optimal restoration of spermatogenesis after testosterone therapy using human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2025;123(4):607–15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.10.019.
17. Esteves SC, Viana MC, Achermann APP, Santi D. Human chorionic gonadotropin-based clinical treatments for infertile men with non-obstructive azoospermia. *Andrology*. 2025. doi: 10.1111/andr.70003.
18. Puia D, Pricop C. Effectiveness of clomiphene citrate for improving sperm concentration: a literature review and meta-analysis. *Cureus*. 2022;14(5):e25093. doi: 10.7759/cureus.25093.
19. Panner Selvam MK, Baskaran S, Tannenbaum J, Greenberg J, Shalaby HY, Hellstrom WJG, et al. Clomiphene Citrate in the Management of Infertility in Oligospermic Obese Men with Hypogonadism: Retrospective Pilot Study. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):1902.
20. Huang WJ. The roles of aromatase inhibitors in treating hypogonadism and male infertility. *Urol Sci*. 2022;33(3):114–8. doi: 10.4103/UROS.UROS_28_22.
21. Muir CA, Wittert GA, Handelsman DJ. Approach to the patient: Low testosterone concentrations in men with obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(9):e3125–e3130. doi: 10.1210/clinem/dgaf137.
22. Rabijewski M. Male-specific consequences of obesity - functional hypogonadism and fertility disorders. *Endokrynol Pol*. 2023;74(5):480–9. doi: 10.5603/ep.95626.
23. Sengupta P, Dutta S, Karkada IR, Chinni SV. Endocrinopathies and Male Infertility. *Life (Basel)*. 2022;12(1):10.
24. Santos HO, Cadegiani FA, Forbes SC. Nonpharmacological interventions for the management of testosterone and sperm parameters: a scoping review. *Clin Ther*. 2022;44(8):1129–49. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.06.006.

25. Lockie AWC, Grice P, Mathur R, Pearce I, Modgil V. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men seeking to preserve fertility – what are the options? *Int J Impot Res.* 2025;37:109–13. doi: 10.1038/s41443-024-00877-2.
26. Shah R, Patil V, Sarathi V, Lila AR, Zacharin M, Krishnappa B, et al. Prior testosterone replacement therapy may impact spermatogenic response to combined gonadotropin therapy in severe congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Pituitary.* 2021;24:326–33. doi: 10.1007/s11102-020-01090-0.
27. Rizzuti A, Freire M, Araujo F. FSH analogues as key factor to accelerate anabolic-steroid induced male infertility recovery. *J Sex Med.* 2024;21(Suppl_6):qdael61.205. doi: 10.1093/jsxmed/qdael61.205.
28. Grande G, Graziani A, Scafa R, Garolla A, Santi D, Ferlin A. FSH therapy in male factor infertility: evidence and factors which might predict the response. *Life (Basel).* 2024;14(8):969. doi: 10.3390/life14080969.
29. Santi D, Spaggiari G, Dalla Valentina L, Romeo M, Nuzzo F, Serlenga L, et al. Sperm Concentration Improvement May Be a Parameter Predicting Efficacy of FSH Therapy of Male Idiopathic Infertility. *Cells.* 2023;12(18):2236. doi: 10.3390/cells12182236.
30. Santi D, Spaggiari G, Granata ARM, Simoni M. Real-world evidence analysis of the follicle-stimulating hormone use in male idiopathic infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;85(Pt B):121–33.
31. Facondo P, Di Lodovico E, Pezzaioli LC, Cappelli C, Ferlin A, Delbarba A. Usefulness of routine assessment of free testosterone for the diagnosis of functional male hypogonadism. *Andrology.* 2022;10:72–8.
32. Asanad K, Brannigan RE. Is fertility-sparing exogenous testosterone therapy a real thing? *J Sex Med.* 2024;21(7):582–3. doi: 10.1093/jsxmed/qdae046.
33. Asanad K, Horns JJ, Driggs N, Samplaski MK, Hotaling JM. Untreated hypogonadism and testosterone replacement therapy in hypogonadal men are associated with a decreased risk of subsequent prostate cancer: a population-based study. *Int J Impot Res.* 2024;36:655–8. doi: 10.1038/s41443-023-00767-7.
34. Ferguson R, Alarayedh A, Clark C, Elnabarawy R, Shanmugathasan K, Samy I, et al. Venous thromboembolism and testosterone therapy in Klinefelter syndrome. *Horm Metab Res.* 2026;58(1):7–12. doi: 10.1055/a-2773-7363.
35. Piot A, Plotton I, Boutroy S, Bacchetta J, Ailloud S, Lejeune H, et al. Klinefelter bone microarchitecture evolution with testosterone replacement therapy. *Calcif Tissue Int.* 2022;111:35–46. doi: 10.1007/s00223-022-00937-2.
36. Fukuhara S, Mori J, Nakajima H. Klinefelter syndrome in an adolescent with severe obesity, insulin resistance, and hyperlipidemia, successfully treated with testosterone replacement therapy. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021;30(3):127–32. doi: 10.1297/cpe.30.127.

37. George BT, Jhancy M, Dube R, Kar SS, Annamma LM. The molecular basis of male infertility in obesity: a literature review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(1):179. doi: 10.3390/ijms25010179.
38. Choudhury BP, Roychoudhury S, Deb T, Deb M, Saha R, Kar KK, et al. A cross-sectional study reveals hormonal signatures of smoking-related infertility. *Trends Urol Mens Health.* 2025. doi: 10.1002/tre.70015.
39. McCoskey M, Vernon N. Male reproductive endocrine disorders. *Prim Care.* 2024;51(3):455–66. doi: 10.1016/j.pop.2024.04.003.
40. Kamrul-Hasan ABM, Aalpona FTZ, Bhat S, Mondal S, Dasgupta A, Selim S. Male infertility in diabetes mellitus: an insight into the pathophysiology. *Bangladesh J Endocrinol Metab.* 2023;2(2):65–72. doi: 10.4103/bjem.bjem_8_23.
41. Sidhom K, Panchendrabose K, Mann U, Patel P. An update on male infertility and intratesticular testosterone—insight into novel serum biomarkers. *Int J Impot Res.* 2022;34:673–8.
42. Borgert BJ, Bacchus MW, Hernandez AD, Potts SN, Campbell KJ. The availability of gonadotropin therapy from FDA-approved pharmacies for men with hypogonadism and infertility. *Sex Med.* 2023;11(2):qfad004. doi: 10.1093/sexmed/qfad004.
43. Pozzi E, Corsini C, Salonia A. Medical therapy for male infertility. *Curr Opin Urol.* 2025;35(2):157–64. doi: 10.1097/MOU.0000000000001231.
44. Cannarella R, et al. Endocrine aberrations of human nonobstructive azoospermia. *Andrology.* 2022;10(5):834–46. doi: 10.1111/andr.13189.
45. Achermann APP, Esteves SC. Prevalence and clinical implications of biochemical hypogonadism in patients with nonobstructive azoospermia undergoing infertility evaluation. *F S Rep.* 2023. doi: 10.1016/j.xfre.2023.11.007.
46. Holt R, Yahyavi SK, Kooij I, Poulsen NN, Juul A, Jørgensen N, Jensen MB. Effects of vitamin D on sex steroids, luteinizing hormone, and testosterone to luteinizing hormone ratio in 307 infertile men. *Andrology.* 2024;12(3):553–60. doi: 10.1111/andr.13505.
47. Garza S, Papadopoulos V. Testosterone recovery therapy targeting dysfunctional Leydig cells. *Andrology.* 2023;11(5):816–25. doi: 10.1111/andr.13304.
48. Caroppo E, Niederberger CS. Follicle-stimulating hormone treatment for male factor infertility. *Fertil Steril.* 2023;119(2):173–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.09.362.
49. Romeo M, Donno V, Spaggiari G, Granata ARM, Simoni M, La Marca A, Santi D. Gonadotropins in the Management of Couple Infertility: Toward the Rational Use of an Empirical Therapy. *Semin Reprod Med.* 2023;41(6):258–66. doi: 10.1055/s-0043-1777837.
50. Santi D, Pallotti F, Tienforti D, Spaggiari G, Barbonetti A. Empirical hormonal treatments for idiopathic male infertility: a network meta-analysis comparing antiestrogens and FSH. *Eur J Endocrinol.* 2025;193(6):S95–S105. doi: 10.1093/ejendo/lvaf246.

51. Barone B, Amicuzi U, Tammam S, Olivetta M, Stizzo M, Musone M, et al. Male infertility: a comprehensive review of urological causes and contemporary management. *J Clin Med*. 2026;15(1):397. doi: 10.3390/jcm15010397.
52. Sharma A, Minhas S, Dhillon WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e442–e459. doi: 10.1210/clinem/dgaa781.
53. Kondoh N, Kaizuka Y, Nagasawa S, Togo Y, Yamamoto S. Predictive factors for efficacy of testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism in Japanese men: a preliminary report. *Asian J Androl*. 2023;25(5):587–90. doi: 10.4103/aja2022123.
54. Gallegos JL. Testosterone replacement therapy for hypogonadism: A primer for primary care. *Nurse Pract*. 2024;49(8):21–7. doi: 10.1097/01.NPR.0000000000000210.
55. Simonetti L, Dias da Silva MR, Berlim de Mello R. Educational status, testosterone replacement, and intelligence outcomes in Klinefelter syndrome. *Dement Neuropsychol*. 2022;16(1):e133. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2021-0049.
56. Mehmet B, Llahana SV. Factors impacting quality of life in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review with narrative synthesis and meta-analysis. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl_1):A758. doi: 10.1210/jendso/bvab048.1542.
57. Haavisto A, Lampic C, Wettergren L, Lähteenmäki PM, Jahnukainen K. Reproductive late effects and testosterone replacement therapy in male childhood cancer survivors: A population-based study (the Fex-Can study). *Int J Cancer*. 2024. doi: 10.1002/ijc.34890.
58. Anderson DJ, Vazirnia P, Loehr C, Sternfels W, Hasoon J, Viswanath O, Kaye AD, Urits I. Testosterone Replacement Therapy in the Treatment of Depression. *Health Psychol Res*. 2022. PMID: 36452903. PMCID: PMC9704723.
59. Jeon GH, Park C. Successful pregnancy after hCG/hMG treatment in an azoospermic male with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Indones J Obstet Gynecol*. 2022;10(4). doi: 10.32771/inajog.v10i4.1604.
60. Manov A, Yu E, Benge E. Patient with hypogonadism and infertility successfully treated with clomiphene citrate. *World J Adv Res Rev*. 2022;15(1):348–52. doi: 10.30574/wjarr.2022.15.1.0704.
61. Câmara LC. Evidence-Based Prescription Strategies for Clomiphene Citrate in Male Hypogonadism and Fertility Management. *Asian J Res Med Pharm Sci*. 2025;14(1):1–7. doi: 10.9734/ajrimps/2025/v14i1289.
62. Margiana R, Abdullah MF, Ilhamsyah I, Supardi S, Narulita P. Comparison of short and long-acting testosterone replacement therapy for better sperm production and testosterone levels in male late-onset hypogonadism. *Int J Health Sci*. 2022;6(S9):968–82. doi: 10.53730/ijhs.v6nS9.12363.
63. Fink J, Horie S. Novel methods for the treatment of low testosterone. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2023;18(3):221–9. doi: 10.1080/17446651.2023.2197059.

64. Spaggiari G, Costantino F, Dalla Valentina L, Romeo M, Furini C, Roli L, et al. Are they functional hypogonadal men? Testosterone serum levels unravel male idiopathic infertility subgroups. *Endocrine*. 2024;84:757-67.
65. Elenkov A, Zarén P, Sundell B, Lundin L, Giwercman A. Testosterone deficiency and metabolic disturbances in men who fathered a child by use of donated spermatozoa. *Sci Rep*. 2022;12(1):14458. doi: 10.1038/s41598-022-17864-y.
66. Corona G, Sparano C, Bianchi N, Prontera O, Sforza A, Maggi M. Impact of GH Deficiency and Excess on Men Sexual Health and Fertility. *Front Horm Res*. 2024;55:226-37. doi: 10.1159/000540048.
67. Slade AD, Christiansen AR, Keihani S, Brant WO, Hotaling JM. Stretched penile length and its associations with testosterone and infertility. *Transl Androl Urol*. 2021;10(1):49-55.
68. Gül M, Russo GI, Kandil H, Boitrelle F, Saleh R, Chung E, et al. Male infertility: new developments, current challenges, and future directions. *World J Mens Health*. 2024;42(3):502-17. doi: 10.5534/wjmh.230232.
69. Boeri L, Kandil H, Ramsay J. Idiopathic male infertility: What are we overlooking? *Andrology*. 2024;12:215-29. doi: 10.1080/20905998.2024.2381972.
70. Ferlin A, Calogero AE, Krausz C, Lombardo F, Paoli D, Rago R, et al. Management of male factor infertility: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS). *J Endocrinol Invest*. 2022;45:1085-113.
71. Lim L, Hoppe M, Kennedy L, Gunderson A, Wang L, Etezadi-Amoli N. Young adults' understanding of modifiable risk factors of infertility. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2024. doi: 10.1089/whr.2024.0058.
72. Chai Q, Yang W, Zhou Y, Zhu G, Dong H, Huang B, Jin L. Assisted reproductive treatment for primary infertility in patients with partial or isolated 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency: a case series and literature review. *J Assist Reprod Genet*. 2025;42:2397-410.
73. Akhavan Rezayat A, Asadpour AA, Yarahmadi A, Ahmadnia H, Mehdizadeh Hakkak A, Soltani S. Association between serum vitamin D concentration with spermogram parameters and reproductive hormones among infertile Iranian males: a cross-sectional study. *Reprod Sci*. 2022;29:270-6. doi: 10.1007/s43032-021-00716-0.
74. Kumari S, Singh K, Kumari S, Nishat H, Tiwary B. Association of Vitamin D and Reproductive Hormones With Semen Parameters in Infertile Men. *Cureus*. 2021;13(4):e14511. doi: 10.7759/cureus.14511.
75. Pavuluri H, Bakhtiary Z, Panner Selvam MK, Hellstrom WJG. Oxidative Stress-Associated Male Infertility: Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60:1008. doi: 10.3390/medicina60061008.
76. Saleh R, Sallam H, Elsuity MAE, Dutta S, Sengupta P, Nasr A. Antioxidant therapy for infertile couples: a comprehensive review of the current status and consideration

of future prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;15:1503905. doi: 10.3389/fendo.2024.1503905.

77. Doghish AS, Elsakka EGE, Moustafa HAM, Ashraf A, Abdel Mageed SS, Mohammed OA, et al. Harnessing the power of miRNAs for precision diagnosis and treatment of male infertility. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2025;398:3271–96. doi: 10.1007/s00210-024-02567-8.
78. Assidi M. Infertility in Men: Advances towards a Comprehensive and Integrative Strategy for Precision Theranostics. *Cells*. 2022;11(10):1711. doi: 10.3390/cells11101711.
79. Wu JX, Xia T, She LP, Lin S, Luo XM. Stem Cell Therapies for Human Infertility: Advantages and Challenges. *Cell Transplant*. 2022;31:09636897221083252. doi: 10.1177/09636897221083252.
80. Saha S, Roy P, Corbitt C, Kakar SS. Application of Stem Cell Therapy for Infertility. *Cells*. 2021;10(7):1613. doi: 10.3390/cells10071613.
81. Ghahremani-Nasab M, Babaie S, Bazdar S, Paiva-Santos AC, Rahmani Del Bakhshayesh M, Akbari-Gharalari N, et al. Infertility treatment using polysaccharides-based hydrogels: new strategies in tissue engineering and regenerative medicine. *J Nanobiotechnol*. 2025;23:162.
82. Wyrwoll MJ, Rudnik-Schöneborn S, Tüttelmann F. Genetic counseling and diagnostic guidelines for couples with infertility and/or recurrent miscarriage. *Med Genet*. 2021;33(1):3–12. doi: 10.1515/medgen-2021-2051.
83. Bereketoğlu MB, Abdullayev R, Bozdoğan ST. Current approach to genetic causes of male infertility and genetic counseling. *Düzce Tıp Fak Derg*. 2022;24(Special Issue):7–16. doi: 10.18678/dtfd.1183283.
84. Altay MS, Özbey İ. Nonsurgical treatment of male infertility: specific therapy. *Düzce Tıp Fak Derg*. 2022;24(Special Issue):17–25. doi: 10.18678/dtfd.1193481.
85. Kakadiari F, Potiris A, Drakaki E, Mavrogianni D, Karampitsakos T, Topis S, et al. The association of sexual dysfunction and male infertility: a literature review. *HJOG*. 2025;24(1):1–12. doi: 10.33574/HJOG.0578.
86. Gourma D, Kalampokas E, Triantafyllidou O, Kalampokas T, Vlachos N. Various interventions for infertility in men with type II diabetes and hypogonadism. *HJOG*. 2023;22(1):9–18. doi: 10.33574/hjog.0519.
87. Babatunde EM, Emokpae MA. A comprehensive review of thyroid dysfunction: hidden player in male infertility. *Fertil Reprod*. 2024;6(4):166–75. doi: 10.1142/S2661318224300046.
88. Mazzilli R, Medenica S, Di Tommaso AM, Fabozzi G, Zamponi V, Cimadomo D, et al. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2023;46:15–26. doi: 10.1007/s40618-022-01892-7.
89. Pal D, Halder S, Ghosh D, Jana K. Role of apoptosis in male infertility: therapeutic targets and strategies. In: Jana K, editor. *Apoptosis and Human Health*:

Understanding Mechanistic and Therapeutic Potential. Singapore: Springer; 2024. p. 341-352.

90. Colpi GM, Caroppo E. Performing microdissection testicular sperm extraction: surgical pearls from a high-volume infertility center. *J Clin Med*. 2021;10(19):4296. doi: 10.3390/jcm10194296.
91. Brannigan RE. Testosterone therapy and male fertility. In: Mulhall JP, Maggi M, Trost L, editors. *Controversies in Testosterone Deficiency*. Cham (CH): Springer International Publishing; 2021. p. 57-70. doi: 10.1007/978-3-030-77111-9_6.
92. Lundy SD, Vij SC. Male infertility. In: Falcone T, Hurd WW, editors. *Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide*. 4th ed. Cham (CH): Springer; 2022. p. 265-279.
93. Hussein A. Endocrinological causes of male infertility. In: Laganà AS, Guglielmino A, editors. *Management of Infertility: A Practical Approach*. London (UK): Academic Press; 2023. p. 119-124. doi: 10.1016/B978-0-323-89907-9.00032-6.
94. Davies R, Jayasena CN, Minhas S. Hormonal and nonhormonal treatment of male infertility. In: Laganà AS, Guglielmino A, editors. *Management of Infertility: A Practical Approach*. London (UK): Academic Press; 2023. p. 145-154. doi: 10.1016/B978-0-323-89907-9.00037-5.
95. Rambhatla A, Atmoko W. Hypogonadism in infertile men: a clinical minefield. In: Agarwal A, Saleh R, Boitrelle F, Shah R, editors. *Current and Future Advances in Male Infertility: A Compendium for Clinicians and Researchers*. Cham (CH): Springer Nature Switzerland; 2024. p. 283-302. doi: 10.1007/978-3-031-62648-7_14.
96. Desai A, Minhas S. Management of male factor infertility. In: *Clinical Andrology*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2025. p. [capítulo de 17 páginas].
97. Clark R, Newman R, Silverberg B, Partin M. Male Sexual Disorders: Infertility and Low Libido. *FP Essent*. 2025 May;552:7-12. PMID: 40377950.
98. Albright JA, Lou M, Rebello E, Ge J, Testa EJ, Daniels AH, Arcand M. Testosterone replacement therapy is associated with increased odds of Achilles tendon injury and subsequent surgery: a matched retrospective analysis. *J Foot Ankle Res*. 2023;16:76.
99. Echater S, Hasnaoui M, Elghazouani. Rare Case of Hypomania Induced by Testosterone Replacement in a Hypogonadal Patient. *Ann Clin Case Rep*. 2023;8:2420.
100. Sethumadhavan N. Causes, diagnosis and management of male infertility: Phytocompounds as natural SERMs—A review. *J Adv Sci Res*. 2021;12(03):29-34. doi: 10.55218/JASR.202112304.

Anexos

Evaluación del riesgo de sesgo en ensayos clínicos (RoB 2)

Nota: no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados elegibles dentro del conjunto final de estudios incluidos en esta revisión sistemática. Por lo tanto, la herramienta Cochrane RoB 2 no fue aplicable.

AMSTAR 2 – Revisiones sistemáticas / meta-análisis / network meta-análisis

Tabla A. Calidad metodológica de revisiones (AMSTAR 2)							
Revisión (año)	Tipo	Protocolo previo	RoB de estudios primarios	Sesgo publicación	Lista exclusiones	Conflictos de interés	Confianza global AMSTAR 2
Puia (2022) ¹⁸	Meta-análisis	Parcial/No claro	Sí/Parcial	No claro	No claro	Sí/No claro	Moderada-baja
Santi (2025) ⁵⁰	Network MA	No claro	Sí/Parcial	No claro	No claro	Sí/No claro	Baja
Desai (2022) ⁶	Revisión narrativa/clínica	No	No	No aplica	No	No claro	Críticamente baja*
Luther (2024) ⁴	Revisión clínica	No	Parcial	No aplica	No	No claro	Baja
Corona (2024) ⁵	Revisión	No claro	Parcial	No claro	No claro	Sí/No claro	Baja-moderada
Grande (2024) ²⁸	Revisión	No claro	Parcial	No claro	No claro	Sí/No claro	Baja
Esteves (2025) ¹⁷	Revisión clínica	No claro	Parcial	No aplica	No claro	No claro	Baja

Tabla B. Calidad Newcastle–Ottawa Scale (NOS) – Observacionales (cohortes/retrospectivos/casos y controles)

Estudio (año)	Diseño	Selección (0–4)	Comparabilidad (0–2)	Desenlace/Exposición (0–3)	Total /9	Interpretación sugerida*
Ferguson (2026) ³⁴	Cohorte	3	1	2	6	Moderada
Panner Selvam (2023) ¹⁹	Retrospectivo	2	1	2	5	Moderada–baja
Ledesma (2023) ⁹	Cohorte/observacional	3	1	2	6	Moderada

Notas. **Cohorte:** Ferguson (2026). **Retrospectivo:** Panner Selvam (2023). **Cohorte/observacional fertilidad post–AAS:** Ledesma (2023)

Criterios de interpretación:

- 7–9 = Alta calidad
- 5–6 = Calidad moderada
- <5 = Baja calidad

Limitaciones comunes identificadas:

- Ajuste incompleto por factores de confusión (edad, IMC, duración TRT/AAS).
- Seguimiento variable.
- Ausencia de desenlaces reproductivos duros (embarazo/nacido vivo).