

El tratamiento del varón estéril a la luz de la medicina basada en la evidencia

The treatment of male infertility according to the evidence based medicine

Matorras R.

Unidad de Reproducción Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco.

Resumen

Se efectúa un metaanálisis de los principales tratamientos que se han empleado en la esterilidad masculina. En general existen escasos estudios prospectivos aleatorizados y controlados. Del meta-análisis realizado se advierte que no aumentan la posibilidad de embarazo los tratamientos con andrógenos, clomifeno, bromocriptina, gonadotropinas, antibióticos o corticoides ni tampoco la cirugía del varicocele. Existen otros tratamientos en los cuales los resultados preliminares parecen interesantes, pero, habida cuenta las limitaciones metodológicas de los estudios correspondientes o del escaso número de ellos, se recomienda la realización de ensayos clínicos adicionales, como con la vitamina E ó la kalikreina

Palabras clave: Metaanálisis. Esterilidad masculina. Tratamiento médico. Varicocele. Cirugía.

Summary

A metaanalysis is performed on the main male infertility therapies. There are few prospective randomized controlled trials. Our metaanalysis revealed that there were a number of therapies without no demonstrated effect on the pregnancy rate such as medical treatment with androgens, bromocriptine, clomiphene, gonadotropins, antibiotics or corticosteroids, and such varicocele surgery. There were other areas where the prospective randomized trials were few or had methodological shortcomings, and since preliminary results seem of interest, additional studies are needed, such as with vitamin E or kallikrein.

Key words: Meta-analysis. Male infertility. Medical treatment. Varicocele. Surgery.

Recibido: 30-10-01
Aceptado: 10-12-01
Correspondencia: Dr. D. Roberto Matorras
Unidad de Reproducción Humana
Hospital de Cruces
48903 Baracaldo (Vizcaya)

INTRODUCCIÓN

El término "Medicina basada en la evidencia" corresponde a una mala traducción del inglés cuyo significado más correcto sería "Medicina basada en las pruebas". Consiste en realizar un análisis de aquellos estudios que han sido realizados con determinados criterios de selección y con una especial metodología, que en general corresponde a la realización de estudios prospectivos aleatorizados controlados (EPAC). En estos EPAC se efectúa un tratamiento a una parte de los pacientes y a la otra parte -determinada aleatoriamente- no se efectúa tratamiento ó se administra placebo (los estudios con placebo son de superior calidad metodológica que aquellos sin placebo). Dichos estudios son buscados (han de definirse los criterios de búsqueda: periodo de tiempo, idioma, revistas, congresos, datos no publicados), y analizados para ver si cumplen los criterios metodológicos y de inclusión y posteriormente los seleccionados son analizados conjuntamente. Es decir se realiza un análisis estadístico de todos los casos que han sido objeto de un tratamiento con todos aquellos que no han recibido dicho tratamiento o han recibido placebo. Finalmente se obtienen varios indicadores importantes. Además de la existencia o no de significación estadística (probabilidad de que las diferencias observadas se deban al azar) se calcula la "odds ratio" - OR-, o factor de incremento del resultado (en este caso de la consecución de un hijo). Así una OR de 2 significa que la tasa de logro de embarazo es doble con tratamiento que sin él. Una OR menor que 1 implica que el resultado es peor con tratamiento que sin él.

Tiene si cabe, mayor trascendencia el concepto de intervalo de confianza (IC). Si el límite inferior del intervalo de confianza se encuentra por encima de la unidad la OR calculada es estadísticamente significativa, mientras que si está por debajo de 1, no lo es.

Es importante señalar que el resultado final a analizar ha de ser un parámetro clínico de incuestionable interés. En el caso que nos ocupa de la esterilidad masculina el resultado objeto de análisis ha de ser la consecución de embarazo (o de un hijo). No resultan apropiados otros objetivos como pudieran ser la mejoría de determinados parámetros seminales, hormonales o bioquímicos. Otro concepto interesante es el llamado NNT ó número de casos que resulta necesario tratar para conseguir el objetivo. Dicho NNT es independiente de la significación estadística. Cuanto mayor resulte el NNT en principio menos atrayente resulta un tratamiento, aunque forzosamente se ha de

considerar otros aspectos como el coste y los riesgos asociados.

DIFICULTADES METODOLÓGICAS DEL ESTUDIO DE LA ESTERILIDAD MASCULINA

El estudio de la esterilidad masculina a la luz de la medicina basada en la evidencia plantea una serie de problemas adicionales. En primer lugar, la fertilidad depende en gran medida del factor femenino, el cual resulta difícil de estandarizar. Por otra parte depende igualmente del tiempo de seguimiento. Además tomar como referencia los datos del seminograma 1) es incorrecto ya que no se trata de un objetivo clínico 2) es metodológicamente muy complejo, habida cuenta la variabilidad seminal y lo que se conoce como el fenómeno de regresión a la media.

Finalmente numerosos casos de esterilidad masculina tienen un diagnóstico idiopático, mientras que bastantes de los tratamientos empleados en andrología son objeto de controversia (varicocele, leucocitospermia). Además el ciclo relativamente largo de la espermiogénesis dificulta la definición de los periodos de seguimiento y de tratamiento.

Por otra parte cuando se analizan trabajos referentes a un mismo tratamiento se advierte como hay notables diferencias en cuanto los criterios diagnósticos y de inclusión, al tipo de fármaco, su dosis y duración, y si se trata de una intervención, al tipo de cirugía e incluso la pericia del cirujano. No se debe olvidar la posibilidad de embarazo sin tratamiento, incluso en casos de sémenes muy patológicos. Así nosotros hemos descrito, en una población de 285 mujeres en lista de espera para inseminación artificial con semen de donante (IAD) por factor masculino muy severo, una tasa de embarazo espontaneo del 3,2% anual (1). Mientras dicha tasa fue del 0% en los casos de azoospermia, se encontró entre el 6 y el 8% en los diferentes grupos seminales analizados (< 0,1 millones de espermatozoides móviles / cc; de 0,1 a 1 y de 1 a 2).

ANÁLISIS DE EFECTIVIDAD

Generalidades

A continuación efectuaremos un meta-análisis de aquellos tratamientos más comúnmente empleados en la esterilidad masculina. Se advertirá como la mayor parte de los tratamientos, a pesar de ser bien conocidos desde hace décadas, han sido objeto de escasos

estudios prospectivos aleatorizados. Como hemos explicado previamente, existe una gran heterogeneidad en la naturaleza de los diferentes estudios considerados. Así algunos trabajos consideran la opción de reproducción asistida tras el tratamiento, otros no son propiamente estudios prospectivos aleatorizados, y en otros los criterios de inclusión son confusos ó discordantes con los demás trabajos. Por ello los criterios de inclusión del presente análisis no han podido ser muy restrictivos. Las fuentes de los datos reproducidos en el meta-análisis proceden parcialmente de la base de datos Cochrane (2-6) y de los meta-análisis realizados por Kamiske y Nieschlag (7), complementadas con una revisión personal .

Hipogonadismo hipogonadotropo

Probablemente el tratamiento mas exitoso en la esterilidad masculina sea el del hipogonadismo hipogonadotropo. Con la administración de gonadotropinas cabe esperar la inducción de la espermatogénesis y la consecución del embarazo en el 80-88% de los casos, generalmente en el primer año de terapia (8, 9). La gran eficacia del tratamiento sustitutivo con gonadotropinas ha hecho que no se planteen estudios prospectivos controlados al respecto. Tampoco se han comparado las gonadotropinas urinarias con las recombinantes.

Eyacuación retrógrada

La eyacuación retrógrada ha sido objeto de diversos tratamientos farmacológicos (α -adrenérgicos, anticolinérgicos, imipramina). Con ellos se ha comunicado una frecuencia de eyacuación del 28-83%, con

una tasa de embarazo del 40-50% (7). Sin embargo todos estos datos proceden de estudios observacionales, ninguno de los cuales analiza más de 20 casos. No existe ningún estudio randomizado al respecto.

Varicocele

Probablemente el tratamiento del varicocele representa uno de los aspectos más polémicos en medicina reproductiva. Representa además un modelo paradigmático de las limitaciones de los enfoques clínico y fisiopatológico tradicionales, frente a la rotundidad de los argumentos de la medicina basada en pruebas. El varicocele ha recibido una gran atención en la bibliografía científica, como se desprende de las 2396 publicaciones que aparecen en Medline (hasta Agosto 2001) en que figura la palabra varicocele, ó las 1443 en las que figura varicocele y "treatment". En cambio, los estudios prospectivos aleatorizados controlados han sido tremendamente escasos: únicamente 5 en Medline en el mismo periodo de búsqueda (10-14). Por lo tanto la valoración de la eficacia del tratamiento del varicocele en la esterilidad masculina puede hacerse sólo a partir de estos 5 mencionados trabajos. En realidad en nuestra revisión incluimos uno más que sólo se ha publicado en forma de resumen de actas de Congreso (15) (Tabla 1)

Mordel en una revisión de 50 trabajos sobre el varicocele, que incluían en total 5471 parejas reseñó una tasa de embarazo media del 36%, oscilando entre el 0% y el 50% (16). Parecía pues que del tratamiento del varicocele se derivaba un efecto claramente beneficioso. Sin embargo, Taylor y Collins (1992), en una revisión de 20 trabajos con esterilidad idiopática que incluyen 2026 parejas, encuentran sin realizar ningún

Tabla 1

Cirugía del varicocele. Resultados obtenidos en los estudios prospectivos aleatorizados controlados

Primer autor	Año	Obtención de hijo tras cirugía de varicocele (%)	Obtención de hijo sin tratamiento (%)
Nilsson	1979	7,8(4/51)	17,8 (8/45)
Breznik	1993	34,2 (18/43)	53,7 (17/36)
Madgar	1995	60 (15/25)	10 (2/20)
Yamamoto	1996	6,7 (3/45)	10 (4/10)
Hargreave (*)	1997	34,0 (16/47)	16,7 (7/42)
Nieschlag	1998	29 (18/62)	25.4 (16/63)

* = Datos no publicados en una revista con revisión por pares

tratamiento una tasa de embarazo del 33% (17), susceptible a la referida por Mordeltras la cirugía del varicocele.

En numerosos congresos se ha hecho referencia a un amplio estudio prospectivo multicéntrico coordinado por la OMS (Proyecto 84902: Estudio controlado de la ligadura espermática en varones estériles, OMS, 1997). Dicho estudio se inició en 1984, y sus resultados no han sido publicados en ninguna revista sometida a "peer-review".

Algunos autores han expresado sus dudas en relación con que vean la luz alguna vez (6). Si bien diferentes investigadores participantes en el mencionado estudio multicéntrico han reseñado que la investigación se hallaba "en curso", se desconocen los motivos por los cuales no ha sido publicado.

Precisamente dos de los trabajos que aparecen en nuestro meta-análisis (los únicos que refieren diferencias significativas favorables al tratamiento) son una parte del mencionado estudio multicéntrico (10,15) (Tabla 1). Podría especularse que los autores cuyos resultados fueran más favorables podrían ser más proclives a la publicación de estos que aquellos con resultados desfavorables.

Con las mencionadas limitaciones metodológicas, se advierte como la tasa de embarazo entre los operados de varicocele es del 27,1% frente al 25% sin tratamiento, careciendo las diferencias de significación estadística (OR= 1,08, IC = 0,42 -1,13). El número de pacientes que sería necesario tratar para conseguir un embarazo sería de 47,6. (tabla 2).

Por todo ello son numerosos los autores que concluyen que en la actualidad no se puede recomendar ni la cirugía del varicocele ni la oclusión angiográfica de la vena espermática (6,7,18,19).

Tratamiento con andrógenos

Los andrógenos han sido utilizados como tratamiento de la esterilidad masculina bien por su supuesta acción directa estimulando la espermatogénesis, como por su presunta acción rebote sobre la misma. Los trabajos que han servido de base del metaanálisis corresponden a las referencias 20 a 28. Los diferentes metaanálisis no han evidenciado utilidad alguna de los mismos. La OR para los andrógenos es de 1, 1 siendo el intervalo de confianza de 0,75 a 1,61, y el NNT de 111.

Tratamiento con bromocriptina y clomifeno

El tratamiento de la subfertilidad masculina con bromocriptina ha sido analizado mediante EPAC en

los trabajos cuyos números de referencia son de 29 a 32. Si bien el tratamiento con bromocriptina se asoció a una reducción de los niveles de prolactina, careció de influencia en los parámetros seminales así como en la tasa de embarazo. La odds ratio fue de 0,70, siendo los IC de 0,15 a 3,24.

El estudio de efectividad del clomifeno se basa en las referencias 28 y de 33 a 42. El clomifeno y otros antiestrógenos si bien han demostrado tener una evidente acción endocrinológica incrementando los niveles de testosterona, tienen un efecto menos claro sobre la consecución de embarazo. Del meta-análisis parece desprenderse una ligera acción positiva sobre la tasa de embarazo. Su odds ratio fue de 1,26, siendo su intervalo de confianza de 0,99 a 1,56, y el NNT de 34,5. Dado que la fuerza de la asociación es leve, que la significación estadística es limítrofe, y que existe la posibilidad teórica de los efectos secundarios, tampoco parece que el tratamiento con clomifeno sea una práctica a recomendar.

Tratamiento con Kalikreina y farmacos relacionados con el sistema de las quininas

El tratamiento con kalikreina y fármacos relacionados con el sistema de las kininas ha sido objeto de diferentes estudios (43-57). El metaanálisis de la efectividad de la kalikreina sugiere cierta eficacia de la misma. A pesar de que la odds ratio es de 2,39, siendo sus intervalos de confianza significativos (1,43- 3,98), la calidad metodológica de la mayoría de los estudios que evidenciaron diferencias fue pobre. Por lo tanto se ha recomendado que el empleo de la kalikreina se haga en el contexto de ensayos clínicos .

Tratamiento con gonadotropinas de la subfertilidad masculina idiopática

Existen diferentes trabajos que analizan los aspectos de laboratorio del tratamiento del varón con esterilidad idiopática, así como otros que analizan parámetros clínicos de una manera no controlada. Hasta el momento se dispone únicamente de 3 EPAC que analicen el tratamiento con gonadotropinas en el varón con esterilidad idiopática (59-60), uno de ellos de nuestro grupo (60). A diferencia de lo que sugerían los trabajos no controlados, del metaanálisis de los 3 citados trabajos no se demuestra un efecto significativo del tratamiento con gonadotropinas. La "odds ratio" fue de 1,45, siendo el intervalo de confianza de 0,78 a 2,70, con un valor de NNT de 22.

Debe señalarse que en el citado meta-análisis, co-

Tabla 2*Meta análisis del tratamiento de la infertilidad masculina .Datos tomados en parte de las referencias 2-7*

Procedimiento	Número de estudios	Número de casos	% Consecución de hijo en tratados	%Consecución de hijo en no tratados	Odds ratio	Intervalos de confianza	Significación estadística	Número que es necesario tratar para conseguir un hijo (NNT)
Tratamiento del varicocele	6	385	27,1	25 0	1,08	0,42-1,13	no	47,6
Andrógenos	8	908	14,8	13,9	1,1	0,75-1,61	no	111
Bromocriptina	3	112	5,2	7	0,7	0,15-3,24	no	PRCT
Clomifeno	5	423	15,4	12,5	1,26	0,99-1,56	no	34,5
Kalitreina	7	523	18,3	8,2	2,39	1,43-3,98	si	9,9
Inhibidores de la ACE	1	54	19,2	28,6	0,61	0,18-2,09	no	PRCT
Gonadotropinas	3	223	14,5	10	1,45	0,78-2,70	no	22
Antibióticos	4	187	11,4	6,1	1,87	0,70-4,46	no	19
Tratamiento inmunológico	4	190	DND	DND	2,02	0,88-4,61	no	190
Vitamina E	2	104	17,9	5,1	4,04	1,36-11,96	si	7,8

DND: datos no disponibles

PRCT: peores resultados con tratamiento

mo en los anteriores hay una gran heterogeneidad metodológica. Mientras un estudio se dirige a la inseminación intrauterina, otro lo hace a la FIV/ICSI y otro a la reproducción no asistida.

Tratamiento con antibióticos

El tratamiento antibiótico de la leucocitospermia ha sido objeto de 4 estudios susceptibles de análisis por su naturaleza de EPAC o su posibilidad de asimilarse a estos EPAC (61-64). El meta-análisis tampoco demostró una eficacia significativa: odds ratio = 1,87, intervalo de confianza 0,70- 4,47, siendo el NNT de 19.

Tratamiento inmunológico

Existen 4 estudios cuyas características metodológicas pueden asimilarse a las de un EPAC (65-68). En ocasiones el tratamiento inmunológico se combinó con la reproducción asistida y en otras no. Del metaanálisis se desprende que la odds ratio es de 2,02, con un intervalo de confianza de 0,88 a 4,61. Al hallarse el límite inferior del intervalo de confianza próximo a la unidad, podría plantearse que tal vez se tratase de

una terapia cuya utilidad pudiera quedar de manifiesto al incrementarse la casuística. Sin embargo la constatación del elevado NNT (190) hace que pierda todo interés clínico, habida cuenta de la posibilidad de efectos secundarios. Por ello en la actualidad la propuesta terapéutica en los varones con elevados niveles de anticuerpos antiespermáticos debiera ser la ICSI (7).

Tratamiento con vitamina E

En el tratamiento de la esterilidad masculina idiopática se han empleado diferentes antioxidantes tales como las vitaminas C y E, y el glutatión. Si bien existen numerosos estudios experimentales y fisiopatológicos que hablan a favor de su empleo, únicamente se dispone de dos EPAC al respecto, ambos referentes a la vitamina E (69,70). Del meta-análisis de ambos se desprende que la terapia con vitamina E tiene un efecto significativo sobre la fertilidad masculina. La odds ratio es de 4,04, siendo el intervalo de confianza de 1,36 a 11,96, con un NNT de 7,8. A pesar de dicha significación estadística, el resultado del meta-análisis debe aceptarse con cierta reserva, porque el efecto positivo se debió a que no hubo ningún embarazo en

el grupo control de un estudio (70), mientras que en el otro no hubo diferencias (69). En cualquier caso, parece que se trata de una terapia potencialmente interesante, por lo que debieran emprenderse estudios adicionales para comprobar el efecto positivo que se advierte en este metaanálisis preliminar de 104 casos.

CONCLUSIONES

Se advierte cómo gran parte de las terapias empleadas desde hace décadas en el tratamiento de la esterilidad masculina carecen de eficacia demostrada. A excepción del tratamiento con gonadotropinas del hipogonadismo hipogonadotropo, se carece de tratamientos claramente eficaces, que se asienten en unas bases fisiopatológicas incuestionables. Se insiste en la necesidad de perfeccionar los instrumentos diagnósticos en la esterilidad masculina. Se destaca la conveniencia del desarrollo de EPAC adicionales tanto en las áreas sin EPAC previos (como el tratamiento de la eyaculación retrógrada) como con escaso número de estos (como en el tratamiento con vitamina E), como en aquellos campos en los que los estudios previos tienen deficiencias metodológicas (Kalikreina, antibióticos). Se hace hincapié en el hecho, común a toda la medicina clínica de que si se ha generalizado el empleo de una terapia cuya eficacia no ha sido demostrada, una vez que se ha demostrado su ineffectividad resulta muy difícil desterrar dicha práctica. Por ello se resalta la importancia del diseño de EPAC de calidad y en suficiente número de las nuevas terapias, antes de su generalización.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Matorras R, Diez J, García JM, Corcóstequi B, Gutierrez de Terán G, Pijoan JL, Rodríguez-Escudero FJ.**: Spontaneous pregnancy in couples waiting for artificial insemination donor. *Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod* 1996; 70: 175-8.
2. **Vandekerckhove P, Lilhord R, Vail A, Hughes E.**: Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligo/asthenospermia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
3. **Vandekerckhove P, Liltord R, Vail A, Hughes E.**: Bromocriptine for idiopathic oligo/asthenospermia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000; Oxford: Update Software.
4. **Vandekerckhove P, Lilhord R, Vail A, Hughes E.**: Kinin-enhancing drugs for unexplained subfertility in men (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000; Oxford: Update Software.
5. **Vandekerckhove P, Lilhord R, Vail A, Hughes E.**: Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000; Oxford: Update Software.
6. **Evers JL, Collins JA, Vandekerckhove P.**: Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men (Cochrane Review). En: *The Cochrane Database Syst Rev* 2, 2001; Oxford: Update Software.
7. **Kamischke A, Nieschlag E.**: Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod* 1999; 14 (supl 1): 1- 23.
8. **Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E.**: Pulsatile GnRH or hCG/hMG as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 298-303.
9. **Burgues S, Calderón MD and the Spanish Collaborative Group on male hypogonadotropic hypogonadism.**: Subcutaneous self-administration of highly purified follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotrophin for the treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Reprod* 1997; 12: 980- 986.
10. **Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld s, Karasik A, Goldwasser B.**: Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril*. 1995; 63:120-4.
11. **Nieschlag E, Herde L, Fishedick A, Abshagen K, Sehre HM.**: Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod*.1998;132147-50
12. **Breznik R, Vlajsavljevic V, Borko E.**: Treatment of varicocele and male fertility *ArchAndrol*. 1993; 30:157-60.
13. **Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B.**: Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction?. *Br J Urol* 1979 ;51:591-6.
14. **Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y.**: Effects of varicolectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol* 1996; 155: 299-307.
15. **Hargreave TB.**: Varicocele: Overview and commentary on the results of the World Health Organisation trial. En: Waites GMH, Frick J, Baker GW (eds). *Current Advances in Andrology (Proceedings of the 6~ International Congress of Andrology)*, Monduzzi Editore, Bologna, Italia, 1997; pp: 31-44.
16. **Mordel N, Mor-Yosef S, Margalioth EJ, Simon A, Menashe M, Berger M, Schenker JG.**: Spermatic vein ligation as treatment for male infertility.

Justification by postoperative semen improvement and pregnancy rates. *J Reprod Med.* 1990; 35: 123-7.

17. **Taylor J, Collins S (1992). Citados en Evers IL, Collins JA, Vandekerckhove P.:** Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2; 2001. Oxford: Update Software.
18. **Kamischke A, Nieschlag E.:** Varicocele treatment in the light of evidence-based andrology. *Hum Reprod Update* 2001;7 :65-9
19. **Silber SJ.:** The varicocele dilemma. *Hum Reprod Update.* 2001;7:70-7.
20. **Aaf es J, Van Der Vijver J, Brugman F, Schenck P.:** Double-blind cross-over treatment with mesterolone and placebo of subfertile men. Value of testicular biopsy. *Andrologia* 1983;15:531-5.
21. **Bhathena R, Jassawalla M, Patel D.:** The effects of mesterolone on sperm count in idiopathic oligospermia. *Int J Fertil* 1987; 32:306-8.
22. **Comhaire F.:** Treatment of idiopathic testicular failure with high-dose testosterone undecanoate: a double-blind pilot study. *Fertil Steril* 1990; 54:689-93.
23. **Gerris J, Comhaire F, Hellemans P, Peeters K, Schoonjans F.:** Placebo-controlled trial of high-dose Mesterolone treatment of idiopathic male infertility. *Fertil Steril* 1991; 55:603-7
24. **Mauss J.:** Ergebnisse der Behandlung von Fertilitätsstörungen des Mannes mit Mesterolone oder einem Placebo. *Arzneim Forsch* 1974; 24: 1338-41.
25. **Push H.:** Oral treatment of oligozoospermia with testosterone-undecanoate: results of a double-blind-placebo-controlled trial. *Andrologia* 1989; 21 :76-82.
26. **Scottish Infertility Group:** Hargreave T, Kyle K, Baxby K, Rogers A, Scott R, Tolley D, Abel B, Orr P, Elton R. Randomised trial of mesterolone versus vitamin C for male infertility. *Br J Urol* 1984; 56:740-4.
27. **World Health Organisation Task Force on the diagnosis and treatment of infertility.** Mesterolone and idiopathic male infertility: a double-blind study. *Int J Androl* 1989; 12:254-64.
28. **Wang C, Chan C, Wong K, Yeug K.:** Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983; 40:358-65.
29. **Ainmelk Y, Belisle S, Kandalaf N, McClure D, Tetreault L, Elhilali M.:** Bromocriptine therapy in oligozoospermic infertile men. *Arch Androl* 1982; 8: 135-41
30. **Glatthaar C, Donald R, Smith R, McRae C.:** Pituitary function in normoprolactinaemic infertile men receiving bromocriptine. *Clin Endocrinol* 1980; 13:455-9.
31. **Hovatta O, Koskimies I, Ranta T, Stemnan U, Seppala M.:** Bromocriptine treatment of oligospermia: a double blind study. *Clin Endocrinol* 1979; 11: 377-82.
32. **Luaglmayr G, Maier U, Spona J.:** Therapie der idiopathischen Oligozoospermie mit Bromokriptin. Resultate einer prospektiv kontrollierten Studie. *Andrologia* 1983; 15:548-53.
33. **Ainmelk Y, Belise S, Carmel M, Tetreault JP.:** Tamoxifen citrate therapy in male infertility. *Fertil Steril* 1987; 48:113-6
34. **Hargreave T, Sweeting V, Elton R.:** Randomised trial of tamoxifen versus vitamin C for male infertility. In: Ratman S, Teoh E and Anandakumar, editor(s). *Advances in Fertility and Sterility Series: Infertility, male and female.* Vol. 4. Partenon Publishing Group, 1986: 51-7.
35. **Kotoulas I, Cardamakis E, Michopoulos J, Mitropoulos D, Dounis A.:** Tamoxifen treatment in male infertility. I.Effect on spermatozoa. *Fertil Steril* 1994; 61:911 -4.
36. **Krause W, Holland-Moritz H, Schramm P.:** Treatment of idiopathic oligozoospermia with tamoxifen - a randomized controlled study. *Int J Androl* 1992; 15: 14-8.
37. **Micic S, Dotlic R.:** Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. *J Urol* 1985; 133:221-2.
38. **Romberg L.:** The effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men: a controlled double-blind cross-over study. *Int J Androl* 1980; 3:479-86
39. **Scottish Infertility Group - Abel BJ, Carswell G, Elton R, Hargreave TB, Kyle K, Rogers A, Baxby K, Yates A.:** Randomised trial of clomiphene citrate treatment and vitamin C for male infertility. *Br J Urol* 1982; 54:780-4.
40. **Sokol RZ, Steiner BS, Bustillo M, Petersen G, SwerdloffRS.:** A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil Steril* 1988; 49:865-70.
41. **Torok L.:** Treatment of oligozoospermia with tamoxifen (open and controlled studies). *Andrologia* 1985; 17:497-501.
42. **World Health Organization.:** A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 1992; 15 :299-307.
43. **Bedford N, Elstein M.:** Effects of kallikrein on male subfertility - a double-blind cross-over study. En: Insler V, Bettendorf G. Elsevier, editor(s). *Advances in Diagnosis and Treatment of Infertility.* New York-Amsterdam-Oxford: North Holland Inc, 1981:339-43.
44. **Bedford N, Elstein M.:** The effects of kallikrein on male subfertility - a double-blind cross-over study. In: Haberland GL and Rohen JS, editor(s). *Kininogenases. Kallikrein 5.* Stuttgart: Schattauer, 1981:27-32.
45. **Glezerman M, Lunenfeld E, Potashnik G, Huleihel**

- M, Soffer Y, Segal S.:** Efficacy of kallikrein in the treatment of oligozoospermia and asthenospermia: a double-blind trial. *Fertil Steril* 1993; 60:1052-6
46. **Izzo P, Canale D, Bianchi B, Meschini P, Esposito G, Menchini Fabris G, Fasani F Ohameis H.:** The treatment of male subfertility with kallikrein. *Andrologia* 1984;16: 156-61.
 47. **Keck C, Behre H, Jockenhovel F, Nieschlag E.:** Ineffectiveness of kallikrein in the treatment of idiopathic male infertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 1994; 9:325-9.
 48. **Maier U, Hienert G.:** Tamoxifen and kallikrein in therapy of oligoasthenozoospermia: results of a randomized study. *Eur Urol* 1990; 17:223-5.
 49. **Meyhofer W, Krause W.:** Therapeutische Erfahrungen mit Kallikrein bei Astheno und Oligozoospermie. *Fortschritte der Andologie* 1978; 6:49-51.
 50. **Micic S, Bila S, Ilic V, Sulovic V.:** Treatment of men with oligoasthenozoospermia and asthenospermia with kallikrein. *Acta Eur Fertil* 1985; 16:51-4.
 51. **Micic S.:** Kallikrein and antibiotics in the treatment of infertile men with genital tract infections. *Andrologia* 1988; 20:55-9.
 52. **Micic S, Tulic C, Dotlic R.:** Kallikrein therapy of infertile men with varicocele and impaired sperm quality. *Andrologia* 1990; 22:179-83.
 53. **Nuroberger F, Grassow J.:** Orale kallikreintherapie bei Oligozoospermie und Asthenospermie im Doppelblindversuch. *Hautarzt* 1977; 28(Suppl2):308-12.
 54. **Schill WB.:** Kallikrein im doppelblindversuch bei idiopathischer Oligozoospermie. *Hautarzt* 1978; 29:319-22.
 55. **Schill WB.:** Treatment of idiopathic oligozoospermia by kallikrein: results of a double blind study. *Arch Androl* 1979; 2:163-70.
 56. **Parsch EM, Schill WB.:** Captopril - a new approach for treatment of male subfertility? *Andrologia* 1988; 20:537-8.
 57. **Schill WB, Parsch EM, Miska W.:** Inhibition of angiotensin-converting enzyme - a new concept of medical treatment of male infertility? *Fertil Steril* 1994; 61:1123-8.
 58. **Comodo F, Vargiu N, Farina M.:** Double blind FSH-HP / Placebo treatment of severe male factor related infertility: effect on sperm parameters and IVF/ICSI outcome. *ESHRE* 1996, Poster S 41.
 59. **Kamischke A, Bebre HM, Bergmann M.:** Recombinant human FSH for treatment of male idiopathic infertility: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Hum Reprod* 1998; 13: 596-603.
 60. **Matorras R, Perez C, Corcóstegui B, Pijoan JI, Ramón O, Delgado P, Rodriguez-Escadero FJ.:** Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study. *Hum Reprod* 1997; 12: 24-8.
 61. **Branigan EF, Muller CH.:** Efficacy of treatment and recurrence rate of leukocytospermia in infertile men with prostatitis. *Fertil Steril* 1994; 62: 580-2.
 62. **Harrison RF, Blades M, DeLouvois J, Hurley R.:** Doxycycline treatment and human infertility. *Lancet* 1975; 1: 605-7.
 63. **Maton RA, Edgell LM, Andrews BE.:** A double blind cross-over study of the effect of doxycycline on mycoplasma infection and infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 379-83.
 64. **Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM.:** The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl* 1986; 9: 91-8.
 65. **Haas HG, Mangianello P.:** A double blind, placebo controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm associated immunoglobulins. *Fertil Steril* 1987; 47: 295-301.
 66. **Bals-Pratsch M, Doren M, Karbowski B.:** Cyclic corticoid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility: a controlled study. *Hum Reprod* 1992; 7: 99- 104.
 67. **Latheumaki A, Rasanen M, Hovatta O.:** Low-dose prednisolone does not improve the outcome of in-vitro fertilization in male immunological infertility. *Hum Reprod* 1995; 10: 3124-9.
 68. **Omu AE, Al-Qattan F, Hamada BA.:** Effect of low dose continuous corticosteroid therapy in men with antisperm antibodies on spermatozoal quality and conception rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 129-34.
 69. **Kessepoulou E, Powers HJ, Sharma KK.:** A double-blind randomized placebo controlled trial using antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril* 1995; 64: 825-31.
 70. **Suleiman SA, ElaminAli M, Zaki ZMS.:** Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996; 17: 530-7.