

Antisorgailu hormonalen garrantzi etiopatologiko eta soziala

Etiopathological and social significance of hormonal contraception

Itziar Aldalur¹ eta Igor Horrillo^{2, 3, 4}

¹ Bartzelonako Unibertsitatea, Farmazia Fakultatea. Bartzelona

² Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Farmakologia Saila. Leioa, Bizkaia

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental CIBERSAM

⁴ Biocruces Bizkaia Osasun Ikerketa Institutua

igor.horrillo@ehu.eus

Laburpena

Antisorgailu hormonalak (AH) gure artean aspalditik eskuragai ditugun sendagaiak izan arren, asko dira horien inguruan oraindik kalean detekta daitezkeen zalantzak. Beldur nagusiak albo-ondorioek osasunean duten pisuaren ingurukoak eta generoaren gatazkak sortutakoak direla ikusi da. AHen albo-ondorioei dagokienez, ohikoenak arinak eta iragankorrak dira. Horrekin lotuta, preskripzio-prozesuan hutsune larri bat detektatu da, zeinak eragin kaltegarri larriak pairatzeko arriskua handitzen duen. Horri aurre egiteko arreta eta jarraipen farmakoterapeutikoa gomendatzen da. Horrez gain, generoaren inguruko eztabaidei dagokienez, AHak produktu askatzaileak izan beharrean parekidetasunik ezaren adibide bat gehiago direla baieztatu daiteke. Eskoletan heziketa sexuala sakonago lantzea eta gizonezkoen zuzenduriko kontrazepzio-metodo gehiagoren beharra detektatu da, besteak beste, gizonezkoentzako AHaren merkaturatzearen beharra azpimarratuz.

Gako-hitzak: Antisorgailu hormonalak, preskripzioa, jarraipen farmakoterapeutikoa.

Abstract

Despite the fact that hormonal contraceptives (HC) have long been available medication, there are still many uncertainties that can be detected on the street. Two of the biggest concerns about HC are those related to the side effects they might have and those related to gender conflict. When it comes to the side effects, most of them are usually mild and temporary. Related to the latter, it has been reported that the prescription process is not entirely adequate, which increases the risk of suffering serious adverse effects. In order to deal with this issue, pharmacotherapeutic care and monitoring are recommended. In addition, when it comes to the gender debate, it is claimed that hormonal contraceptives are one more example of gender non-parity. It is advisable to work more deeply on sex education in schools and to increase the supply of contraception directed at men, underlining the need to commercialize male hormonal contraception.

Keywords: Hormonal contraceptives, prescription, pharmacotherapeutic monitoring.

Itziar Aldalur, Igor Horrillo

1. Sarrera eta helburuak

Sexu-harremanak izateko 8 arrazoiz osaturiko zerrenda batean, haurrak izatearen arrazoia gutxien aipatzen dena da. Horrela izan omen da garai guztietan ere. Badirudi historiaren lehen uneetatik planifikazio familiarra egiteko nahia izan dela gizakiaren helburu nagusietako bat, eta, bide horretan, antisorgailu-metodo desberdinak erabili dira milaka urtez, baita historiaurrean ere (1).

Gaur egun, merkatuan eskuragarri dauden kontrazepzioarako produktu farmazeutiko guztietatik kondoia da gehien erabiltzen dena, mundu osoko bikoteen %25ek baino gehiagok kondoia erabiltzen dituelarik. Antisorgailu hormonalak (AH) bigarren postuan aurkitzen dira. Eztabaida sozialari eta gizarte-mailan sortzen duten beldurrari dagokienez, ordea, aurrea hartzen diote preserbatiboari (2).

Antisorgailu hormonalak kontrazepzioarako metodo bat da, zeinak organismoa hormonaz hornitzen duen haurdunaldia eragotziz. Haren aurkikuntzari dagokienez, 1930. urtean Russell Marker-ek aurkitu bazuen ere, ez zen AHrik garatu 1955 arte (1).

1955ean Gregory Pincusek lehen AHa garatu zuen, 150 µg mestranol (estrogeno bat) eta 10 mg noretinodrel (progestageno bat) elkartzean. Bost urte geroago, 1960an jaso zuen aho bidezko antisorgailu gisa saltzeko baimena (3) eta 60ko hamarkadan bertan ohartu ziren estrogeno-kontzentrazioen eta gertakari kardiobaskularren arteko erlazio zuzenaz. Ordutik, eraginkortasun farmakologikoa mantenduz tolerantzia hobetu eta albo-ondorioen kopurua jaitea ahalbidetu duen dosi-jaitiera urteetan zehar gertatu da. Egun, AHen estrogeno-dosia 15-20 µg izan ohi da.

Hamahiru urte geroago, 1973an, progestageno batzuek ere, estrogenoekin konbinatzean, gaixotasun kardiobaskularrak eragiten zituztela ohartu ziren, batez ere 17- α -hidroxieratorriak. Eragindako efektu metabolikoak gutxitzeko, progestageno berriak sintetizatu ziren eta haien kontzentrazioa nabarmenki jaitsi zen (3).

AHen osagai aktiboan egin diren garapenez gain, farmako hauekiko adherentzia hobetzen laguntzen duten forma farmazeutikoetan ere izugarriko aurrerapenak lortu dira. Hasieran konprimatuak merkaturatu baziren ere, gaur egun hainbat forma farmazeutiko aurki ditzakegu merkatuan, hala nola eraztun baginalak, adabaki transdermikoak...(4).

Emakumeen kontrazepzio-metodoei dagokienez aurrerapauso handiak eman diren arren, gizonezkoen kasuan ez da ordeko berririk garatu orain dela 400 urte kondoiaren asmakuntza egin zenetik. Merkaturaturik dauden metodo bakarrak kondoia eta basektomia dira eta biek muga ugari dituzte (5,6).

Urteetan zehar gizonezkoen zuzendutako kontrazepzio-metodoen inguruko ikerketak baztertuta egon diren arren, interesaren igoerak ahalegin berriei lekua egin die. Hasieran tratamendu hormonalak aztertu baziren ere, azken urteotan tratamendu ez-hormonalak nagusitu dira ikerketetan. Horien artean, hodideferenteen buxadura itzulgarria eragiten duten polimeroak eta espermatogenesiaren prozesua oztopatzen duten medikamentuez-hormonalak (7).

2. AHen osagaiak

AHak estrogeno eta progestagenoen konbinazioz edo progestagenoz soilik osaturik egon daitezke (8). Jarraian, bi konposatu horiek aztertuko dira, geroago ekintza-mekanismoa eta organismoan dituzten eraginak ulertzeko.

2.1. Estrogenoak:

Ekintza biologikoa:

Pubertarotik aurrera bigarren mailako ezaugarri femeninoen garapena bultzatzen dute estrogenoek, hala nola ugatzen hazkuntza, gantzaren banaketa eta genitalen garapena, eta umetokia handitu eta haren mukosaren jariaketa areagotzen du. Horrez gain, umetokiaren tutuen hazkuntza gertatzen da eta oxitozinaren kitzikagarritasuna handitzearen ondorioz umetokiaren uzkurdua espontaneoan kopurua handitzen da (9).

Eragin desiragarriak alde batera utzita, beste zenbait ekintza ere aurkezten dituzte. Garrantzitsuenen artean honakoak ditugu: errenina-angiotentsina-aldosterona sistemaren kitzikapena, eragin baso-zabaltzailea duten bitartekarien aktibazioa, II, VII, IX, X eta antitrombina III-aren jaitsiera eta substantzia fibrinolitikoaren zein plasminogenoaren igoera, efektu konpentsatzailea eraginez. Aldaketa biokimiko hauek direla eta, azaleko berotasuna aurpegi eta lepo aldean edota trombosia agertzeko arriskua ager daiteke, besteak beste. Aipatutako horiez gain, plasmako triglizerido-maila ere handitzen dute, batez ere VLDLarena eta bilirubinaren erretentzioa faboratzen dute (10).

AHetan aurkitzen den estrogenoa:

AHen osaketa estrogenikoa etinilestradiolak (EE) osatzen du. Egungo ebidentzia zientifikoak ez du desberdintasunik aurkitzen EE 30, 20 eta 15 µg dituzten aurkezpenen artean. Hala ere, 15 µg dituzten konprimituek hilekoaren zikloan duten kontrola ez da guztiz ona (8).

2.2. Progesterona:

Ekintza biologikoa:

Gorputz luteoak zikloaren bigarren zatian askatzen du progesterona. Batez ere, endometrioan eragiten du eta haurdunaldirako prestatzen du (9).

Estrogenoak egiten duenari kontrajarriz, umetokian gertatzen diren uzkurdua kopurua jaisten du, baita horren zabalera ere. Muki zerbikalaren jariaketa gutxitzen du eta mukia lodiagoa bilakatzen du. Horrek, espermatozoideen umetokirako sarrera galarazten du (9).

Odolaren koagulazioan, substantzia fibrinolitikoaren igoera eragiten du, VII. koagulazio-faktorearen igoera, C proteina errektiboarekiko sentsibilitatea jaitea eta metabolismo lipidikoa eta gluzidikoa eragiten ditu.

AHetan aurkitzen den progesterona:

Progesterona sintetiko mota 2 daude: 17-hidroxiprogesteronaren eratorriak eta 19-nortestosteronaren eratorriak.

Bigarren motakoak gehiago erabiltzen dira. Gainera, gero eta dosi baxuagoak eta eragin androgeniko txikiagoak aurkezten dituzten konposatu berriak agertzen doaz. Egun, lau belaunaldi deskribatzen dira AHenagerpen-garaiaren arabera, azken belaunaldian drospirenona eta nomegestrolazetatoa aurkitzen direlarik.

Belaunaldi berrienerako ezaugarri antiandrogenikoak, progestazionalak eta antimineralokortikoideak dituzte. Azken ezaugarri horri esker estrogenoen zenbait efektu konpentsatzen dira (8).

3. AHen hilekoaren zikloarengako ekintza

Hilekoaren zikloa erregulazio neuroendokrinoaren menpe dago eta hormona hipotalamikoko batek (GnRH), bi hormona hipofisariok (LH, FSH) eta obulutegiko beste bik (estrogenoak eta progesteronak) osatzen dute.

Itziar Aldalur, Igor Horrillo

AHen ekintza-mekanismoaren oinarri orokorra honakoa litzateke: hipotalamoarengan atzera elikadura negatiboa eragitea, gonadotropinen hormona askatzailearen (GnRH) askapena inhibituz. Horrela, hipofisiak gonadotropinak askatzeari uzten dio eta, ondorioz, ez da obulazioa estimulatuko(9). Muki zerbikala loditzen dute eta espermatozoideen sarrera galarazten dute. Endometrioia ez da ezarpenarekiko errezeptibo egongo eta Falopioeren tronpen peristaltismoa eta sekrezioa asaldaten dute.

4. Merkatuan aurki ditzakegun forma farmazeutiko desberdinak

AHen dosiak jaistearekin batera, forma farmazeutiko sofistikatuagoak garatu dira, eta tratamendu farmakologikoekiko atxikipen egokiagoa ahalbidetu dute. Forma berri hauek, aurrez aipatu bezala, hormonon konbinazioz (estrogeno eta progestageno) edo soilik progesteronaz osaturik egoten dira, (ikus 1. taula):

1. taula. AHen forma farmazeutiko desberdinak (2, 4, 8, 10).Taula honetan merkatuan aurki daitezkeen AHen forma farmazeutiko desberdinak zerrendatu eta bakoitzaren ezaugarriak deskribatzen dira.

AH KONBINATUA	PROGESTERONAZ OSATURIKO AHak
<p>Aho bidez (pilula):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erabilienak dira: Espainian, % 22ko erabilera-tasa dute. - Hilabetean zehar jasotzen den hormona-dosiaren arabera monofasikoa,bifasikoa edo trifasikoa. 	<p>Aho bidez (minipilula):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espainian, % 1eko erabilera-tasa dute. - AH konbinatuek baino eraginkortasun baxuagoa; ugalkortasun baxuko emakumeei, estrogenoekiko kontraindikazioen bat dutenei edo edoskitze-garaian dauden emakumeei zuzendua.
<p>Eraztun baginala:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espainian, % 6ko erabilera-tasa du. - Gardena eta malgua. - Hormonen askapen uniforme ahalbidetzen du estaldura-mintzetik. - Askapen luzatua 3 astetan zehar. 	<p>Umetoki barneko gailua (UBG):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espainian, % 2ko erabilera-tasa du. - T itxurako polietilenoazko markoa. - Gailuaren lepoan zeharreko hormona-askapena. - Askapen luzatua 5 urtetan zehar.
<p>Adabaki transdermikoak:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espainian, % 1eko erabilera-tasa dute. - Hormonen gordailua den polimerodun matrize batez osaturik daude. - Azalaren menpeko xurgatze-erritmoa. - Astero adabaki berri bat 3 astetan zehar eta astebetetz atsedean hartu. 	<p>Inplantetransdermikoak:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espainian, % 1eko erabilera-tasa dute. - Ospitaleko diagnostikorako indikazioa dute. - Progestageno-askapen gradual eta iraunkorra 5 urtetan zehar.
<p>Injektagarri muskularra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espainian < % 1eko erabilera-tasa dute. - Gantz-ehun bidezko administrazioa. - Hilabeteko askapen luzatua. 	<p>Injektagarri muskularra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Espainian <% 1eko erabilera-tasa. - Hiru hilabeteko askapen luzatua.

5. Hilekoaren zikloarekin zerikusirik ez duten eraginak

Hilekoaren zikloarekin zerikusia duten eraginez gain, beste hauek estrogeno eta progesteronak organismoko ehun desberdinetan duten eraginaren ondorio dira jarraian datozenak.

5.1. Onuragarriak

Ikerketa gehienak aho bidezko antisorgailuekin egin diren arren, jarraian aipatzen diren eragin onuragarriak AHak edozein bidetatik administratuta ematen direla onartzen da, guztien ekintza-mekanismoa berdina baita (14).

Hasteko, AHek endometrioko sare baskularraren garapena gutxitzen dutenez, hilekoaren bolumena % 40-50 jaitea lortzen dute, horrela, anemiaren prebentzio eta tratamenduan lagunduz (15,16). Gainera, progesteronak umetokian gertatzen diren uzkurdua kopurua gutxitzearen ondorioz, dismenorrea tratatzeko baliagarria da, eta muki zerbikala loditzearen ondorioz, berriz, pelbiseko hantura-gaixotasunen prebentzian ere lagungarria da. Horrez gain, ezaugarri antiandrogenikoei esker, aknea eta hirtsurtismoa ere hobetzen ditu (17,18).

Obario eta endometrioko minbizien zein heste-uzkietako minbizien prebentzian ere eragiten dute. Lehenengoaren kasuan, babes global estimatua % 30 ingurukoa da eta 20 urtetan zehar mantentzen da (19). Bigarren kasuan, ordea, % 40ko arrisku-jaitsiera dago eta 15 urtetan zehar mantentzen da (19,20). Azkenik, heste-uzkiko minbiziari dagokionez, AHen erabilera gaitz hori pairatzeko arriskuaren alderantziz proportzionala da, babeslea izanik, (arrisku erlatiboa=0,6) (21).

5.2. Kaltegarriak

Jarraian azaltzen diren eragin kaltegarriak gizartean AHek sortzen duten itzalaren arduradun nagusiak direla esan daiteke. Bi talde nagusitan bana ditzakegu: bihotz-hodietako gaixotasunak eta neoplasiak.

Gaixotasun kardiobaskularrak

Gaixotasun kardiobaskularren barruan albo-ondoriorik ezagunena zainetako tronbo-ebolismoa da. Maiztasun txikikoa da (% 0,06) (22, 23), baina larria. AHei lotutako arrisku-faktoreak honakoak dira: AHen karga estrogenikoa, AHen dosia, GMla (gorputz-masaren indizea), tabakoa erretzea, beste farmako batzuen administrazioa eta karga tronbofilikoa.

Albo-ondorio horiek gehienbat egun erabiltzen ez diren estrogeno-dosi altuei loturik daude. Hala ere, beharrezko preskripzio eta tratamenduaren jarraipena egin ezean, kontraindikazioetan erortzeko arriskua dago, albo-ondorio hau pairatzeko arriskua handituz. Progesteronaz soilik osatutako AHetan tronbosi-arriskua ez dago areagotuta (22, 23, 24).

Horrez gain, miokardioko infartua eta garun-hodietako istripua ere deskribatu izan dira albo-ondorio gisa. Lehenaren kasuan, arriskua areagotuta ikusi da aurretik odol-presioa neurtu ez zaien pazienteetan (beharrezkoa den kontrol eta jarraipena ahalbidetzen ez dutelako) (25). Bigarrenean, berriz, arrisku nagusia 50 µg-tik gorako estrogeno-aurkezpenetan dagoela ikusi da, aurkezpenik seguruena 30 µg estrogeno eta levonorgestrela duen prestakina izanik (26).

Amaitzeko, albo-ondorio gisa hipertentsioa ere deskribatu izan den arren, erabiltzailea osasuntsua den kasuetan gertatzen den tentsio-igoera esanguratsua ez dela ikusi da (27).

Neoplasiak

Hiru neoplasia motaren agerpena handituta dagoela deskribatu izan da AHak erabiltzen dituztenengan. Neoplasia horiek bularrekoa, umetokiaren idunekoa eta hepatikoa dira.

Itziar Aldalur, Igor Horrillo

Bularreko minbiziari dagokionez, AHen erabilerak hori pairatzeko arriskua denborarekin handitu egiten duela ikusi da (28). Zerbixeko minbiziaren kasuan, berriz, AHen tratamenduan zehar arriskua areagotuta dagoela ikusi bada ere, bada AHen eta minbizi mota horren arteko loturarik deskribatu ez duen ikerketarik ere (29). Azkenik, hepatokartzinoma 5 urtetik gora eta egun erabiltzen ez diren estrogeno-dosi altuko AHen administrazioari lotuta dago (30).

Beste albo-ondorio batzuk

Intzidentzia-tasarik handiena duen taldea da. Ez dira AHen erabilera ez aholkatzeko bestekoak, baina, hala ere, metodo hori erabiltzeari uztearen arrazoi nagusia izaten dira.

Tratamendua hartzeari uztearen arrazoi nagusia hilekoaren zikloan gertatzen diren asaldurak izaten dira. Estrogeno-maila baxuak batzuetan ez dira gai izaten endometrioaren osotasuna mantentzeko eta progestagenoak, berriz, odoljario irregularrak eragin ditzakete. Hori dela eta, *spotting-a*, hileko baten eta hurrengoaren artean agertzen den odoljariora, edo disrupzioa gerta litezke.

Hilekoaren zikloaren asaldurekin batera, eraginik ugariak pisu-aldaketak eta zefaleak dira. Lehenengoaren kasuan, oraindik ez dago AHak pisu-igoerarekin erlazionatzen dituen ebidentziarik, ez eta erlazio kausalik ere (31,32). Zefaleak, bestalde, lehen zikloetan agertzen dira eta erabileraren jarraipenarekin desagertzen dira (31,33). Berdin gertatzen da goragale eta gorakoekin ere, zeinak erabileraren jarraipenarekin desagertzen diren.

Gutxiagotan agertzen dira, berriz, mastalgia (% 3-5), kloasma (% 5), libidoaren aldaketak (% 5-30) eta depresioa (% 5-15) (34, 35, 36). Horiez gain, umore-aldaketak eta eguzki-orbanen agerpena ere deskribatu izan dira. Azpimarragarria da, 2016an argitaraturiko ikerketa baten arabera, AHen erabilera, batez ere nerabeen artean, etorkizuneko antidepresiboen erabilerarekin erlazionatzen dela (36).

6. Nori, zer eta nola

Beharrezkoa da emakume bakoitzaren profila ezagutzea tratamenduan jarri aurretik, kontraindikazioak eta arrisku-faktore posibleak baztertzeko. Horretarako, tratamenduan jarri aurretik honako pauso hauek eman beharko dira (8,11):

Anamnesia: AHen erabilera kontraindikatu dezaketen faktoreak bilatzeko eta 50 urte baino gutxiagoko senideen artean miokardioko infartu, garun-hodietako istripu edo/eta zainetako tronboenbolismoaren aurrekaririk dagoen aztertze.

Behaketa fisiko eta analitikoa: Alde batetik, tentsio arterialaren, pisuaren (GMI) eta azalaren (hirsutismoa, aknea...) kontrola egingoa da, baita esplorazio ginekologikoa ere. Bestetik, 45 urtetik gorakoei glukosa-, kolesterol- eta triglizerido-mailak zehaztuko zaizkie. Gazteagoen kasuan balorazioa arrisku-faktoreen bat duten pazienteetan egingo da soilik. Horrez gain, tronboenbolismo idiopatikodun aurrekari familiar edo pertsonala duten erabiltzaileen kasuan hiperkoagulabilitatearen behaketa egingo da.

Erabiltzaileari loturiko faktoreak: Egoera sozial, ekonomiko edo kulturalaz gain, garrantzitsua da adina kontuan izatea. Izan ere, nerabeetan aho bidezko antisorgailuaren kasuan tratamenduaren betetze-tasa baxua da, ahazte-tasa % 60 izanik (12). Aktibitate sexuala ere ebaluatu beharko da gaixotasun sexualak transmititzeko arriskua dela eta. Kasu batzuetan metodo bikoitza gomendatzen da: AHa eta kondoia (13).

Jarraipenaren kontrolak: Lehen kontrola 3-6 hilabete pasatu ondoren egiten da. Bertan, albo-ondorioak, farmakoarekiko adherentzia eta erabilera zuzena ebaluatu, tentsio arteriala neurtu eta informazio sanitarioa emango da. Urtero anamnesia eta esplorazio-probak berriro beharko dira. Azkenik, 3 urtetik behin azterketa abdominala, behaketa pelbikoa eta zitologia egingo dira. 35 urtetik gora izanez gero, komenigarria da lehen mamografia 40 urterekin egitea (8).

Erabileraren luzapena: Egun, arrisku-faktorerik gabeko emakume osasuntsuek AHa (estrogeno-dosi baxua eta 2. edo 3. belaunaldiko progestagenoduna) denbora eta adinari dagokionez mugarik gabe har dezaketela uste da. Pazienteak hala nahi izanez gero, erabilera menopausiaraino luzatu daiteke (8).

2. taula. AHen kontraindikazio erlatibo eta absolutuak(8).Taula honetan AHak preskribatzeko orduan kontuan hartu behar diren kontraindikazio absolutu eta erlatiboak zerrendatzen dira.

ABSOLUTUAK	ERLATIBOAK
Tronboflebitis, enbolia edo garun-hodietako istripuen aurrekariak edo patologia koronarioa	Depresioa
Aktibitateko hepatopatiak	Migrainak
Haurdunaldiko ikterizia edo prurito larriaren aurrekariak	Epilepsia
Hormona menpeko tumoreak	Umetokiko miomatosisa
Bularreko minbizia	Otosklerosisa
Estenosi mitral konpentsatu gabea	Barizeak
Diagnostikatu gabeko genitaletako hemorragia	Obesitatea
Haurdunaldia	Nefropatia
Afektazio baskularreko insulina menpeko diabetesa	Haurdunaldiko diabetesa edo prediabetesa
Hiperlipoproteinemia	Kolitis ultzeraduna, Crohn gaixotasuna
Odol-diskrasia	Medikamentuekiko elkarrekintzak
Gibeleko tumoreak	Edoskitzea
Zelula faltziformeen anemia	Galaktorrea
Lupuseritematosisa	Adenomahipofisarioak
Hipertentsio arteriala	
35 urtetik gorako erretzaileak	

7. Antisorgailuen alderdi etiko eta soziala

Ezjakintasuna eta zalantzak direla medio, AHen inguruan hainbat mito sortu izan dira gizartean. Horrek hainbat kezka eragin du osasunean izan ditzaketen ondorioen inguruan zein generoaren gatazkaren inguruan.

7.1. “Edozeini preskribatzen zaizkio”

Madriren buruturiko ikerketa baten emaitzen arabera, erabiltzaileen % 40k uste du AHak medikuaren preskripziorik gabe erabil daitezkeela (37).

Farmako hauek preskribatu ahal izateko jarraitu beharreko pausoak protokolizaturik egon arren (ikus “Nori, zer eta nola” atala), farmazietatik egindako ikerketa desberdinetan kontraindikazio erlatiboak

Itziar Aldalur, Igor Horrillo

zein absolutuak pairatzen dituzten emakumeak detektatu izan dira. Esaterako, Alacanteko farmazia komunitario batean buruturiko ikerketaren arabera, pazienteen % 69,1ek arazo kardiobaskularrak pairatzeko arrisku gehigarri bat zeukan (17). Madrileko beste farmazia batean, aztertu ziren emakumeen % 57,1ek zuen arrisku gehigarri hori (37), eta Valladolideko farmazia batean egindako ikerketan, berriz, aztertu ziren emakumeen ia erdiek (% 43) (16).

Arazo horien agerpenaren kausa aztertzeke orduan erabiltzaileek jasotako osasun-aholkuak, preskripzio-prozesuan jarraitu beharreko pausoak eta tratamenduaren jarraipena nahikoak ez direla ikusi da. Horren adibide da, Kontrazepzioaren Espainiako Elkartearen 2012ko argitalpena, non erabiltzaileen % 8ak AHen terapan zehar inolako kontrolik ez zuela argitaratu zen (2).

Datu hauek preskripzio-prozesuan eta tratamenduaren jarraipenean dagoen hutsunearen adierazle dira. Hori dela eta, gure gizartean AHen preskripzio-erraztasunarekiko dagoen irudia baieztatu daiteke.

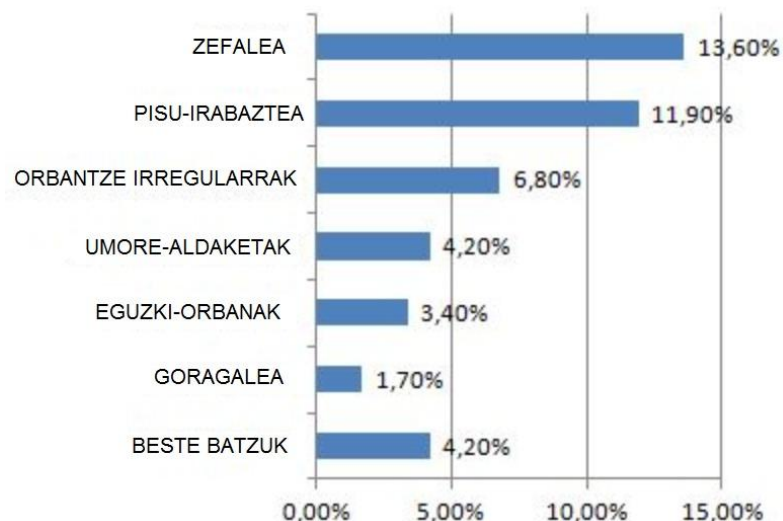
7.2. Erabilera segurua bermatzen al dute?

Eragin kaltegarrien agerpenaren oinarrian lau faktore garrantzitsu daudela esan daiteke: AH mota eta haien estrogeno-dosia, tratamenduari eragin diezaioketen gaixotasunen agerpena, erabiltzeko era eta erabiltzaileari loturiko beste ezaugarri batzuk (38).

Preskripzio egoki bat eta tratamenduaren kontrol bat egiten duten 3 erabiltzailetik 1ekalbo-ondorioren bat pairatzen du, eragin horiek arinak eta iragankorrak izanik (31). Horien artean sarrien agertzen direnak zefalea, pisu-igoera eta odoljario irregularrak dira, besteak beste (ikus 1. Irudia).

Hala ere, ikerketa desberdinetan farmako hauekiko adherentzia baxua detektatu izan da. Esaterako, Valladolideko farmazia batean egindako ikerketan erabiltzaileen % 70ek era desegoki batean hartzen dituela detektatu zen (39). Adherentzia baxua den kasuetan farmakoarekin erlasionaturiko arazoaren prebalentziak gora egin ohi du eta eraginkortasuna eta segurtasuna aztertzen dituzten ikerketek balioa galtzea eragiten diete.

1. irudia. AHen albo-ondoriorik ugarienen irudi honetan AHek eragindako albo-ondoriorik ugarienen ehunekoak azaltzen dira



7.3. Ziurtatu al daiteke epe luzera eraginik ez dutela?

Epe luzeko eraginak aztertzeke helburuarekin 1968. urteko maiatzean ikerketa bat hasi zen. Horrek 14.000 mediku batu zituen eta AHen erabiltzaile ziren 23.000 emakume eta erabiltzaile ez ziren beste 23.000 emakume aztertu zituzten. Kohorte-lan horretako datuak erabiliz, 2010. urtean Hannafor eta

lagunek analisi estatistiko bat argitaratu zuten eta bertan AHen erabilera ez zen epe luzeko heriotza-arriskuarekin erlazionatu (40,3). AHen 70. urteurrenetik gertu gauden honetan, esan daiteke, momentuz, aipaturiko minbizien agerpena alde batera utzita, ez dela epe luzeko eraginik deskribatu. Horrek ez du esan nahi eragin horiek existitzen ez direnik. Hala ere, urteek aurrera egin ahala, dosien jaitsiera egin da eta, beraz, arriskuak oraindik eta baxuagoa izan beharko luke (3).

7.4. AHen menpeko hormona-mailek, norbanakoa definitzen al dute?

Estrogeno-mailek emakumeei atxikiriko ezaugarrien garapena bultzatzen dute, hala nola bularrak handitzea eragiten dute edo gorputzeko ilea galtzea. Androgenoak, bestalde, gizonezkoei atxikiriko ezaugarrien garapenean hartzen dute parte, gorputzeko ilea haztea eragitean, besteak beste. Beraz, esan dezakegu gorputzeko hormona-mailek norbanakoaren ezaugarriak definitzen dituztela hein batean.

AHen administrazioa ematean, gure hormonen maila fisiologikoak baztertu eta kanpotik finkaturiko mailak eskuratuko dira. Farmako hauen osagai estrogenikoa dela eta, orain arte sozialki emakumeari atxiki izan zaizkion ezaugarri fisikoen garapena gertatzen da. Hori dela eta, generoen arteko desberdintasuna markatzen dute eta borroka feministarako mehatxu gisa identifikatu izan dute askok, produktu honekiko bazterketa sortuz.

7.5. Zergatik emakumeei zuzenduak? Ba al dago gizonezkoei zuzendutako ikerketarik?

Gizonezko batek egunero du ernaltzeko ahalmena, emakumeek, ordea, hilean egun zehatz batzuetan. Hala ere, haurdunaldia emakumeen gorputzean gertatzen denez, emakumearen ardura gisa kalifikatzen da. Ondorioz, kontrazepzioaren ardura emakumeari atxikitzen zaio gizartearen hein handi batean, prebentzio-metodo gehienak genero horri zuzenduz. Aipatutakoaren adibide dira atzera bota diren gizonezkoei zuzenduriko AHen ikerketak.

Gizonezkoei zuzenduriko AHak, ikerketan daudenak, testosteronaren administrazioan oinarritzen dira. Emakumezkoei zuzenduriko AHetan gertatzen den bezala, hipofisiko hormona luteinizatzailearen (LH) eta hormona folikulu-estimulatzailearen (FSH) askapena inhibitzen dute. Modu horretan, barrabilek ez dute espermatogenesisirako beharrezko seinale kitzikagarririk jasoko, espermaren eliminazioa eta, honenbestez, antzutasuna eraginez.

Ikerketei dagokienez, erabilitako hormonen arabera, bi lerro desberdindu ditzakegu. Alde batetik, soilik testosteronaren administrazioa helburu dutenak, eta, bestetik, testosteronaren eta progesteronaren arteko konbinazioan oinarritzen direnak.

Dagoeneko merkaturatua dago testosteronaz hornituriko gel bat, baina soilik hipogonadismoa tratatzeko du indikazioa. Farmako horretan oinarriturik espermatogenesisia oztokatzen saiatu dira hainbat ikerketa. Hala ere, entsegu klinikoetan deskribaturiko albo-ondorioak argudiotzat harturik industriak interes falta agertu izan du. Eragin kaltegarri nagusiak pisu-igoera eta HDL kolesterol-mailen jaitsiera izan ziren, akneak, azalaren koipeztatze-mailaren igoerak, libidoaren jaitsierak eta gogo-aldartearen aldaketak jarraiturik. Emakumezkoei zuzendutako AHetan ere, beste zenbait eragin artean, horietako asko ere deskribatzen direnez, esan daiteke industriaren parteko interes falta arrazoitzeko pisu gutxiko argudioa dela.

Testosteronaz osaturiko gel horri progesterona-gordailu bat gehituz emaitza hobekoak eskuratu dira azken urteotan. Oraindik progesteronak espermaren eliminazioan duen papera guztiz deskribaturik ez dagoen arren, lortutako emaitzak direla medio, badirudi klinikoki eskuragarri izateko gertuen dagoen aurkezpena dela. Testosterona eta nestorone daramatzen gel transdermiko batekin egindako entseguetan, espermaren eliminazioari dagokionez <1 milioi/mL-ko eraginkortasuna deskribatu da pazienteen % 88,5ean, inolako albo-ondorio larririk gabe. Progesterona gisa, depomedroxiprogesterona azetatoa erabiliz, ordea, pazienteen % 90 oligospermiko bihurtu zen (41).

Itziar Aldalur, Igor Horrillo

Lan batzuek gizonezkoei zuzendutako AHen merkaturatzearen atzerapausoa eraginkortasun-arazoei lotu badiete ere, emakumeei zuzenduriko hainbat produkturen antzeko emaitzak lortu izan direla konproba daiteke. Horrela, gaur egun arte argitaratu diren ikerketa desberdinetan %96ko eraginkortasuna neurtzera iritsi dira gizonezkoen entseguetan, kasu batzuetan inolako albo-ondorio larririk azaldu gabe gainera (5,6). Emakumeen kasuan, nahiz eta eraginkortasun teorikoa %99,5 ingurukoa izan, errealitatean neurtzen diren eraginkortasun-datuak %92-98koak dira(8).

Azken urteotan, gizonezkoei zuzendutako tratamendu ez-hormonal berritzaileen inguruko ikerketak azaltzen hasi dira. Horietako batzuk konduktu deferenteen buxadura fisikoan oinarritzen dira, horretarako, polimero ezberdinak erabiliz. Beste batzuk, ordea, semenaren askapena inhibitzen duten muskuluen uzkuertzean. Azkenik, badaude hartzaile nuklearren bitartez espermatogenesisa inhibitzea helburu duten proteinak ere. Hala ere, tratamendu hauetako bat bera ere ez da oraindik entsegu klinikoetatik haratago iritsi, eta, gainera, horietako batzuk baztertuak izan dira finantzaketa faltagatik (7).

8. Ondorioak

Aurtengo 2021. urtea, AHen 66. urteurrena bada ere, polemika oraindik ere kalean antzeman daiteke. Polemika horren sortzaile nagusiak bi taldetan bana ditzakegu: albo-ondorioek osasunean duten pisuaren inguruko gatazkak eta generoari lotutakoak.

Osasunari dagokionez, AHen erabiltzaileetan deskribatzen diren albo-ondorio nagusiak arinak eta iragankorrak direla ikusi da, eta, hori, urteetan zehar gertatu den estrogeno-dosien beherakadaren ondoriozkoa da. Izan ere, estrogeno-dosiak jaitsiz eta eragin farmakologikoak mantenduz albo-ondorio larrienak desagerraraztea lortu da. Paracelsori aipua eginez, kasu honetan esan daiteke “dosiak bilakatzen duela sendagaia pozoiz”.

Hala ere, preskripzioari lotutako hutsune larri bat deskribatu da. Asko dira beharrezko kontrol guztiak pasatu gabe AHak preskribatzen dituzten profesionalak, eta hori dela eta, handitu egiten da albo-ondorio larriagoak pairatzeko arriskua. Horri aurre egiteko, komunitate-farmazietatik egin daitekeen erabiltzaileen arreta eta jarraipen farmakoterapeutikoa gomendatzen da.


Hala ere, preskripzio egoki bat jaso duten erabiltzaileentzat medikamentu seguruak direla esan daiteke. Honenbestez, gizartearen segurtasun falta eta ezjakintasunari aurre egiteko, beharrezkoa izango da osasun-kanpainak egitea, bai herritarrei zein osasun-profesionalei zuzendutakoak.

Generoari lotutako gatazkari dagokionez, ez da gizonezkoen AHen komertzializazioaren atzerapausoa justifikatzeko pisuzko argudiorik topatu. Eskuragarri dauden ikerketetan lortutako eraginkortasun-emaitzak emakumezkoen eraginkortasun-tasa errearen antzekoak dira eta deskribaturiko albo-ondorioak, ordea, emakumezkoetan agertzen direnen parekoak, kasu batzuetan baita arinagoak ere.

Amaitzeko, gizonezkoei zuzendutako kontrazepzio-metodoen merkaturatzea handiagoa bilakatzeko beharra dago, genero horri zuzendutako AHak merkaturatuz, besteak beste. Soilik orduan izango lirateke AHak askatzaileak, bai gizonezkoek zein emakumezkoek erabiltzeko askatasuna eskuratzen denean.

9. Erreferentzia bibliografikoak

1. Knowles J. (Petit S. eta Cohen S.-ekitzulia). Historia de los métodos anticonceptivos. New York:Planned Parenthood Federation of America; 2012. 1-19 or.
2. SEC: Preservativo (56%), píldora (22%), vasectomía (12%) y anillo vaginal (6%), los métodos más usados por las españolas [Internet]. Sociedad Española de Contracepción (SEC).; 1997-2014 [Kontsulta 2018-4-3] Eskuragarri: <http://sec.es/preservativo-56-pildora-22-vasectomia-12-y-anillo-vaginal-6-los-metodos-mas-usados-por-las-espanolas/>
3. Galán G. 50 años de la píldora anticonceptiva. RevChilObstetGinecol. 2010;75(4): 217 – 220.

- 
4. AgirrezabalaJR, Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Bengoa A, Etxeberria A., Fernández J, Fernández S, Giménez A, Iglesias JJ, Iribar J, Iturralde J, Jaio N, Lekue I, Martínez J, Meana J, Mozo C, Olloquiegui E, Ruiz de Velasco E, Sainz de Rozas R, Valverde E. Anticonceptivos: ¿Qué hay de nuevo? *Infac*. 2004; 12 (8): 35-40.
 5. Roth MY, Page ST, BremnerWJ. Male hormonal contraception: looking back and moving forward. *Andrology*. 2016; 4(1): 4-12.
 6. Kanakis GA, Goulis DG. Male contraception: a clinically-oriented review. *Hormones (Athens)*. 2015; 14(4):598-14.
 7. Khomasuridze A, Barbakadze L. Contraception. What is new?. *Translational and Clinical Medicine-Georgian Medical Journal*. 2020; 5(1): 7-10.
 8. Garcia P, Martinez F, Pintor A, Caelles N, Ibáñez J. Anticonceptivos hormonales: Hemen: Martínez Martínez F; FausDáderMJ, editors. *Guía de utilización de medicamentos*. Granada: Universidad de Granada; 2007. 53-6 or.
 9. TresguerresMaga JAF, Castillo C. Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Hemen: TresguerresJAF, editor. *Fisiología Humana*. 3. edizioa. Mexico: McGraw-Hill; 2005.1007-15or.
 10. Amado JA, Flórez J. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. Hemen: Flórez J, editor. *Farmacología Humana*, 4.edizioa. Bartzelona: Masson; 2003.887-911or.
 11. Zuleta Tobón JJ. Anticoncepción: ¿Cuál método seleccionar? *IATREIA*. 2008; 21(3):280-291.
 12. Molina R, Elegibilidad del método anticonceptivo desde el punto de vista de la usuaria. *Medwave* 2002; 2(8): e1293.
 13. Soriano H, Rodenas L, Moreno D. Criterios de elegibilidad de métodos anticonceptivos. *Nuevasrecomendaciones. Rev Clín Med Fam* 2010; 3(3): 206-16.
 14. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(5):640-51.
 15. Adeyemi-FowodeOA, Santos XM, Dietrich JE, Srivaths L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: Single Institution Review. *J PediatrAdolesc Gynecol*. 2017; 30(4):479-83
 16. Graziottin A . Contraception containing estradiolvalerate and dienogest--advantages, adherence and user satisfaction. *Minerva Ginecol*. 2014; 66(5):479-95.
 17. Amiri M, Kabir A, Nahidi F, Shekofteh M, RamezaniTehrani F. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J ContraceptReprod Health Care*. 2018; 23(1):64-77.
 18. Palacio-Cardona J, Caicedo Borrero DM. Clinical behavior of a cohort of adult women with facial acne treated with combined oral contraceptive: ethinylestradiol 20 µg/dienogest 2 mg. *Int J Womens Health*. 2017; 16; 9:835-42.
 19. Jareid M, ThalabardJC, Aarflot M, Bøvelstad HM, Lund E, Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *GynecolOncol*. 2018; 149(1):127-32.
 20. Ma AY, Xie SW, ZhouJY, Zhu Y. Nomegestrol Acetate Suppresses Human Endometrial Cancer RL95-2 Cells Proliferation In Vitro and In Vivo Possibly Related to Upregulating Expression of SUFU and Wnt7a. *Int J Mol Sci*. 2017; 22:18(7). pii: E1337.
 21. Murphy N, Xu L, Zervoudakis A, Xue X, Kabat G, RohanTE, Wassertheil-Smoller S, O'Sullivan MJ, Thomson C, Messina C, Strickler HD, Gunter MJ. Murphy N, Xu L, Zervoudakis A, Xue X, Kabat G, RohanTE. Reproductive and menstrual factors and colorectal cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study. *Br J Cancer*. 2017; 3; 116(1):117-25.
 22. Tepper N, Whiteman M, Marchbanks P, James A, Curtis K. Progestin-only contraception and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2016; 94 (6):678–700.
 23. Ziller M, ZillerV, HaasG, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 289:413–19.

Itziar Aldalur, Igor Horrillo

24. Lidegaard O, Løkkegaard E, Jensen A, Wessel Skovlund C, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med*. 2018; 366(24): 2257-66.
25. Tepper N, Curtis K, Steenland M, Marchbanks P. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. *Contraception*. 2013; 87: 631-38.
26. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (8):CD011054.
27. Park H, Kim K. Associations between oral contraceptive use and risks of hypertension and prehypertension in a cross-sectional study of Korean women. *BMC Womens Health*. 2013;13:39.
28. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-2239.
29. Ogbonna L, Ogwuegbu C, Chukwuma B, Chimezie T, Olisaemeka P. Is there any association between hormonal contraceptives and cervical neoplasia in a poor Nigerian setting? *OncoTargets and Therapy*. 2015; 8: 1887-92.
30. Ning A. Oral Contraceptives Use and Liver Cancer Risk. *Medicine*. 2015; 94:43.
31. García L, Arranz E. Estudio de las reacciones adversas de los anticonceptivos hormonales desde la farmacia comunitaria. *Pharm Care Esp*. 2014; 16(3):98-109.
32. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; Issue 1. Art. Zenb.:CD003987.
33. MacGregor E. Contraception and Headache. *Headache*. 2013; 53:247-76.
34. Malmborg A, Persson E, Brynhildsen J, Hammar M. Hormonal contraception and sexual desire: A questionnaire-based study of young Swedish women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016; 21(2):158-67.
35. Mark, KP, Leistner, CE, Garcia, JR. Impact of contraceptive type on sexual desire of women and of men partnered to contraceptive users. *The Journal of Sexual Medicine* 2016; 13: 1359-68.
36. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(11):1154-62.
37. Molinero Crespo AM, de Diego Martínez C, Esteso P, García Valiente P, González A, Méndez Mora Figueroa P, Peiró Martínez A, Pérez Martín V. Características de la utilización de anticonceptivos hormonales orales a través del servicio de dispensación en la farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios* 2010; 2 (2): 56.
38. Arrate M, Linares M, Molina V, Sánchez N, Arias M. Efectos secundarios de los anticonceptivos hormonales en usuarias del método asistentes a las consultas de planificación familiar. *MEDISAN* 2013; 17(3): 415-27.
39. García L, Lobato S. Dispensación de anticonceptivos hormonales en una farmacia comunitaria de Valladolid. *Ars Pharm*. 2013; 54(2): 12-9.
40. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ*. 2010;340:c927.
41. Frankiewicz M, Polom W, Matuszewski M. Can the evolution of male contraception lead to a revolution? Review of the current state knowledge. 2018;71(1):108-13.