

Contracepción

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados de baja dosis

The mechanism of action of low dose combined oral contraceptives

Martinez F.

Instituto Universitario Dexeus. Barcelona

Ponencia presentada en el VI Congreso de la Sociedad Española de Contracepción, Valencia, 6-8 Marzo, 2002

Resumen

Los Anticonceptivos Orales Combinados (AOC) de baja dosis (< 35 µg de Etil Estradiol -EE- y un gestágeno de 2ª o 3ª generación) actúan protegiendo eficazmente del embarazo mediante la supresión de la ovulación, principalmente, junto con el espesamiento del moco cervical y la atrofia endometrial. El gestágeno es el principal responsable de la inhibición de la descarga preovulatoria de LH, mientras que el estrógeno inhibe principalmente la FSH, y contribuye al control del sangrado endometrial. La disponibilidad de tecnologías más avanzadas para el estudio de la fisiología reproductiva y la progresiva reducción de las dosis de EE de los AOC justifican una revisión del mecanismo de acción. Los AOC de baja dosis presentan una buena eficacia anticonceptiva y buena aceptación. Los mecanismos de acción anticonceptivos pueden ser múltiples. El más importante es la supresión de la ovulación, aunque se observa cierto grado de actividad ovárica en el 11-21% de los ciclos. Complementan el efecto anticonceptivo la presencia de endometrio no receptivo a la implantación y moco desfavorable a la penetración de los espermatozoides. Es importante profundizar en el conocimiento de los mecanismos de acción de los AOC a nivel endometrial

Palabras Clave: Anticonceptivos orales combinados. Baja dosis. Mecanismo de actividad ovárica. Efecto endometrial.

Recibido: 20-02-02

Aceptado: 28-02-02

Correspondencia: Dra. Francisca Martínez

Instituto Universitario Dexeus

Pº Bonanova, 69

08017 Barcelona

pacmar@iudexeus.uab.es

Summary

Low dose (< 35 µg Ethinyl Estradiol -EE- and gestagen of 2nd or 3rd generation Combined oral contraceptives (AOC) act effectively protecting from pregnancy by suppressing ovulation, mainly, jointly with thickening cervical mucus and suppressing endometrium. Gestagen is responsible of LH surge suppression while estrogens act suppressing FSH, and controlling endometrial bleeding. The availability of modern technology to study reproductive process and progressive reduction in estrogen dose deserve to update our knowledge of the mechanism of action of modern low dose AOC. They present high contraceptive efficacy and good tolerance profile. Mechanism of action is multiple. The most important is ovulation inhibition, although some degree of ovarian activity has been detected (11-21% of cycles). Other contraceptive mechanisms are endometrial suppression and unfavourable mucus to sperm migration. It is important to study further these mechanisms

Key Words: Oral contraceptives. Low dose. Ovarian function. Endometrial effect.

INTRODUCCIÓN

Los anticonceptivos orales combinados(AOC) actúan protegiendo eficazmente del embarazo mediante la supresión de la ovulación, principalmente, junto con el espesamiento del moco cervical y la atrofia endometrial. Estos efectos se manifiestan por la ausencia de crecimiento folicular y la marcada reducción de la secreción ovárica de estrógenos y progesterona. La inhibición de la ovulación se debe a la acción combinada de los AOC sobre la producción y secreción hipofisaria de FSH y LH, especialmente sobre la descarga periovulatoria de estas dos hormonas. La inhibición de las gonadotropinas hipofisarias se efectúa a nivel hipotalámico, bloqueando la producción normal de hormona liberadora de gonadotropina(GnRH). Aunque la respuesta hipofisaria de FSH y LH a la GnRH parece conservarse durante la toma de AOC, ésta se halla disminuida, por lo que parece producirse un efecto inhibitorio directo de los AOC también a nivel hipofisario (1). Tanto los estrógenos como los gestágenos por sí solos son capaces de inhibir la FSH y la LH de manera suficiente para evitar la ovulación. Sin embargo, la administración combinada de ambos compuestos refuerza su efecto anovulatorio. El componente gestagénico de los AOC es especialmente responsable de la inhibición de la ovulación, al bloquear la descarga preovulatoria de LH. El Etinil Estradiol(EE) de los AOC potencia el efecto antigonadotrópico del gestágeno y evita la descamación irregular del endometrio (1).

La progresiva reducción de las dosis de estrógeno y gestágeno que se ha producido en los ACO en la última década ha llevado al empleo generalizado de preparados que han demostrado ampliamente en los diferentes estudios su eficacia anticonceptiva. Sin embargo, se ha planteado preocupación por una posible reducción del margen de seguridad del efecto an-

ticconceptivo y por si se mantienen los efectos beneficiosos no contraceptivos, especialmente los atribuidos a la supresión de la actividad ovárica (posible riesgo aumentado de escape de ovulación asociado a incumplimiento, aumento de quistes funcionales, disminución del efecto protector frente al cáncer de ovario, etc) y a la supresión endometrial (posible efecto en los sangrados, posible disminución del efecto gestagénico-antiestrogénico protector de la proliferación y del cáncer de endometrio) (2).

Se están realizando avances importantes en el conocimiento de la fisiología del ciclo reproductivo, debido a los avances en las técnicas de estudio (ecografía de alta resolución; biología molecular; conocimiento de los receptores hormonales y sus mecanismos moduladores,etc) y su aplicación en las Técnicas de Reproducción Asistida(TRA), que justifican una revisión actualizada de nuestros conocimientos sobre los posibles modos de actuación de los AOC modernos (3).

LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS DE BAJA DOSIS

Se consideran AOC de baja dosis los que llevan <35 mcg de EE en su composición(35, 30, 20 ó 15 mcg). En esta revisión no se hará referencia a la combinación 35mcg EE-Acetato de ciproterona, por merecer capítulo aparte. Se analizarán los mecanismos de acción directamente relacionados con el efecto anticonceptivo, aunque los AOC son compuestos esteroideos que actúan en múltiples tejidos y sistemas.

La reducción progresiva de la dosis de EE que se ha producido en la última década junto a la incorporación de los gestágenos de 3ª generación, a los que se les atribuye mayor potencia gestagénica, parece que no se traduce en pérdida de eficacia anticoncepti-

va, aunque los mecanismos por los cuales los AOC de baja dosis protegen del embarazo merecen ser revisados. El grado de supresión de la FSH parece depender de la dosis de estrógeno, y parece que 20 mcg de EE son suficientes para inhibir la FSH de manera que no se produzca crecimiento de un folículo preovulatorio.

El gestodeno(GTD), Desogestrel(DSG) y Norgestimato(NGT)(gestágenos de 3ª generación) han demostrado en estudios bien controlados una buena eficacia anticonceptiva, buen control del ciclo y aceptación, junto con una buena eficacia en el tratamiento del acné moderado y del hirsutismo (4). Pueden presentar diferencias en sus efectos sobre variables metabólicas, probablemente moduladas por la farmacocinética y la selectividad de los componentes progestogénicos.

INHIBICIÓN DE LA OVULACIÓN DE LOS ACO DE BAJA DOSIS

Se ha utilizado el grado de actividad ovárica durante el uso de ACO como parámetro indirecto para el estudio de la eficacia teórica del método como anticonceptivo. Asumiendo que el crecimiento folicular observado durante el uso de ACOs se corresponde con el crecimiento observado en un ciclo espontáneo, se pueden aplicar los mismos criterios de actividad ovárica. Puesto que la ecografía no proporciona información histológica, es más adecuado hablar de estructuras tipo folículo (FLS: follicle like structures), que pueden ser folículos o quistes, atendiendo a su patrón de crecimiento y las variaciones en las determinaciones plasmáticas de estradiol y progesterona. La introducción de la ecografía ha permitido unificar los criterios de evaluación de la actividad ovárica(5) durante el uso de AOC (Tabla 1)

Combinando la información proporcionada por el

control ecográfico y las determinaciones plasmáticas de estradiol y progesterona se ha demostrado que, a pesar de su elevada eficacia anticonceptiva, los AOC de baja dosis no suprimen totalmente la actividad ovárica (6). Se han detectado diferentes grados de actividad (entre 11 y 21%) tanto para los preparados monofásicos como para los multifásicos, así como para los diferentes gestágenos(7, 5,8, 9, 10). Se ha demostrado que dosis decrecientes de sólo DSG de 75mcg, 50 mcg y 30 mcg muestran un efecto inhibitor de la ovulación cada vez menos efectivo. También es importante la dosis de EE, observándose menor supresión de la FSH con 20 mcg que con 30 mcg. En la Tabla 2 se recogen los estudios más relevantes sobre el grado de supresión de la actividad ovárica que se observa durante la toma de AOC de baja dosis.

Podría resumirse diciendo que el grado de actividad ovárica detectada en usuarias de AOC de baja dosis guarda relación con:

-El intervalo libre de toma (6, 11, 12, 13).

-Dosis de estrógeno (14).

-Tipo y dosis de gestágeno (15, 6, 16, 17, 18).

-Para la misma dosis de estrógeno, la supresión es mayor con los AOC monofásicos de mayor dosis de gestágeno que con los de menor dosis o con los compuestos trifásicos(15, 14). Otros autores encuentran un grado similar de supresión en preparados trifásicos y monofásicos de 30 mcg y de EE (10), incluso mayor supresión para preparados combifásicos o monofásicos con DSG que con GTD y 20 mcg de EE (17).

-El grado de supresión de la actividad ovárica y de los niveles de estrógeno y gonadotropinas es mayor en el primer ciclo de toma de ACO que en el segundo ciclo (19), 10).

Diversos autores han observado ciclos en los que no han podido detectar ovulación mediante la aplicación de los criterios descritos y sin embargo se ha producido embarazo (8). Mientras que otros han identifi-

Tabla 1

Grado de actividad ovárica , Hoogland & Skouby, 1993

Grado	Actividad ovárica	FLS(follicle like structure)	Estradiol	Progesterona
0	No actividad	≤10 mm		
1	Actividad potencial	>10 mm		
2	FLS- no activo	>13 mm	≤0,1 nmol/l	
3	FLS activo	>13 mm	>0,1 nmol/l	≤5 nmol/l
4	LUF	>13 mm persistente	>0,1 nmol/l	>5 nmol/l
5	“Ovulación”	>13 mm, estallado	>0,1 nmol/l	> 5 nmol/l

Tabla 2

Grado de supresión de la actividad ovárica que se observa durante la toma de AOC de baja dosis por diferentes autores

AUTOR	EE	GESTÁGENO	COMPARACIÓN	ACTIVIDAD OVÁRICA
Young, 1992	30µg	1,5 mg NET	Trifásico vs monofásico	Similar
Hoogland, 1993	30µg	75 µg GTD	Criterios ecográficos	13 %
Grimes, 1994	35µg	0,5 mg NED 1 mg NED Trifásico NED	Monofásico vs trifásico Dosis de gestágenos	en trifásicos y baja dosis
Fitzgerald, 1994	20µg	75µg GTD 150µg DSG	Tipo de gestágeno	11-21% en 2º ciclo
Egarter, 1995	20µg 35µg	150µg DSG 250µg NGT	Tipo y dosis de gestágeno	14% mejor con DSG
Teichmann, 1995	20µg 30µg	150µg DSG 75µg GTD	Tipo de gestágeno Dosis de estrógeno	5% vs 1.9%
Teichmann, 1996	20µg	100µg LNG	Control ecográfico y niveles hormonales	Diferentes tipos de ciclos
Spona, 1996 ¹	20µg	75µg GTD	21días vs 24 días de toma	Menor en 24 días
Spona, 1996 ²	20µg	100µg LNG	100µg LNG	Buena supresión
Crosignani, 1996	20µg	150µg DSG Combifásico 75µg GTD	Monofásico Combifásico Tipo de gestágeno	13% 11% 7%
Lete&Morales, 1997	30µg	75µg GTD trifásico	Monofásico vs trifásico	15%, no diferencias
Rabe, 1997	20µg 30µg	150µg DSG 150µg LNG 75µg GTD Trifásicos	Varios AOC baja dosis	7,3% mejor supresión con monofásicos
Rossmannith, 1997	20µg	500µg NET 150µg DSG	Tipo de gestágeno	9,2% vs 2,8%
Sullivan, 1999	15µg	60µg GTD	21 días vs 24 días	5% vs 0%

NED: Noretindrona; GTD: Gestodeno; DSG: Desogestrel; LNG: Levonorgestrel;
NET: Noretisterona

cado ovulación durante de la toma de ACO teniendo en cuenta además los niveles de progesterona (18, 15).

Es interesante señalar que los folículos grandes que se desarrollan al prolongar el intervalo libre de toma tienen la capacidad de ovular en respuesta a la hormona gonadotropina humana coriónica (HCG) exógena; también responden con rotura folicular a la administración de un análogo de GnRH y la consecuente descarga de LH endógena, por lo que el efecto anticonceptivo dependería de la supresión de la descarga de LH y/o de la disrupción del ciclo endometrial (13). Este autor sugiere que, al prolongar el intervalo libre de toma se desarrollan folículos que alcanzan los 16 mm, y que pueden llegar a ovular con las pautas de ACO actuales. Por otra parte, reciente-

mente Schleussner et al. (20) han demostrado que los ACO de baja dosis permiten conservar el patrón pulsátil de la secreción de las gonadotropinas, aunque se disminuye la frecuencia y la intensidad de los pulsos y aumenta la amplitud de los mismos.

De los avances en el conocimiento de la fisiología del folículo, especialmente en el terreno de la reproducción asistida, se sabe que es muy importante que se produzca una determinada secuencia durante la fase folicular en los diferentes cambios hormonales que conducen a la maduración y liberación final de un ovocito maduro potencialmente fecundable (21). A parte del control de la FSH y LH de la función ovárica, se conocen otros múltiples sistemas reguladores de las interacciones célula-célula entre las células fo-

liculares a través de numerosas moléculas: se han descrito diferentes tipos de interacción célula-célula, tanto autocrinas como paracrinas, que pueden intervenir en cada uno de los estadios de la foliculogénesis, bien actuando por sí mismos o modificando las múltiples funciones de la FSH y LH (21). También se sabe que el crecimiento folicular que se observa mediante control ecográfico puede corresponder a líquidos foliculares en los que no se obtiene ovocito, ni se aprecian células de granulosa, a pesar de adecuados niveles de estrógeno.

Estos datos sugieren que la actividad ovárica que se puede observar durante la toma de AOC de baja dosis probablemente no se correlaciona con una correcta ovulación y riesgo de embarazo, y que deben estar actuando otros mecanismos, todavía por dilucidar, que complementan el eficaz efecto anticonceptivo.

EFFECTO ENDOMETRIAL DE LOS ACO DE BAJA DOSIS

Los estrógenos sintéticos y los gestágenos sintéticos de los ACO producen cambios en el endometrio que tradicionalmente se han considerado como inadecuados para la implantación.(1).

El efecto de los ACO de baja dosis sobre el endometrio se ha estudiado mediante:

1. Ecografía: determinando el grosor endometrial (22) que se encuentra adelgazado (3,3-4,6 mm), en comparación con los ciclos sin tratamiento(10 mm).

2.histología:

-mediante el microscopio óptico se han observado tres tipos de cambios histológicos:

a.endometrio débilmente secretor:

-disminución de las células ciliadas del epitelio superficial,

-disminución de la actividad de las glándulas,

-reducción del número y el diámetro de las glándulas

-disminución de la altura del epitelio glandular

-glándulas más o menos rectas con vacuolas de glucógeno distribuidas aleatoriamente(2, 22)

b.endometrio atrófico: glándulas pequeñas rodeadas por una sola capa de epitelio inactivo, con células estrómicas en forma de huso sin evidencia de cambios fibróticos ni deciduales(2, 22)

c.endometrio proliferativo irregular durante el sexto ciclo de tratamiento con un compuesto trifásico(22) o con 60 mcg GTD/15 mcgEE (23)

3. estudio morfométrico: se trata de una valoración cuantitativa de los elementos histológicos. Se

determina el número de glándulas por mm², el número de mitosis por 1000 glándulas, número de mitosis por 1000 células estrómicas, número de glándulas basales vacuolizadas por 1000, diámetro glandular (µm) y altura del epitelio glandular (µm). Se ha observado: disminución de la altura y el grosor endometrial; disminución del diámetro glandular; ausencia de mitosis (22).

4.Microscopía electrónica: La mayoría de las imágenes se correlacionan con la fase proliferativa tardía y fase secretora inicial hasta fase secretora tardía (22). El estudio fue realizado en biopsias de endometrio de mujeres que tomaban un compuesto trifásico, y las imágenes observadas se correspondieron en la mayor parte con la fase del ciclo .

5.Estudio inmunohistoquímico de las integrinas: marcadores de la receptividad endometrial

Se conoce que la implantación en humanos ocurre aproximadamente en los días 20-24 del ciclo menstrual, y al periodo en el que es posible la implantación se le conoce como "ventana de implantación". En este periodo ocurren, entre otros, una serie de cambios en las diferentes integrinas endometriales que deben presentar un patrón de expresión característico, para que el endometrio sea receptivo (23). La expresión de las integrinas $\alpha v \beta 3$ y $\alpha 4 \beta 1$, más estrechamente relacionadas con la receptividad endometrial, se encuentra alterada en el epitelio glandular y en el estroma de las mujeres que toman ACO, sugiriendo que la disminución de la receptividad uterina es uno de los mecanismos por los cuales ejercen sus acciones anticonceptivas (24).

Es importante profundizar en el conocimiento de los mecanismos de acción de los ACO a nivel endometrial para ayudar a comprender el efecto protector que presentan frente al cáncer de endometrio y también poder manejar mejor el sangrado, frecuente con los AOC de baja dosis. De momento, se ha observado que la presencia de sangrado no se correlaciona con los niveles plasmáticos de estradiol y progesterona ni con el grosor endometrial (18).

¿SON ANTIESTROGÉNICOS LOS AOC DE BAJA DOSIS ACTUALES?

Los clásicos tests de evaluación de la potencia gestagénica han sido considerados obsoletos, y hoy son meramente orientativos (4). Por ejemplo, se sabe que no hay correspondencia lineal entre los niveles plasmáticos y la dosis diaria, si no que reflejan diferencias en la farmacocinética: aunque la dosis diaria

de GTD es menor que la de DSG, la AUC (area under the curve) del GTD es 2-3 veces mayor que la AUC del 3-keto-DSG. Además, las concentraciones de gestágeno libre cerca del tejido diana pueden diferir considerablemente, y en última instancia, la actividad biológica va a depender de la concentración de esteroide cerca del tejido diana y de la afinidad individual por su receptor (4). Por otra parte se está conociendo más la relativa actividad estrogénica de los nuevos gestágenos, considerados hasta hace poco como potentes antiestrogénicos (25). En 1983 se consideraba que los metabolitos de las hormonas esteroideas anillo-A reducidos eran inactivos (26), mientras que recientemente se ha demostrado que este tipo de metabolitos (3-beta-GTD y su alcohol isomérico 3-alfa) se unen al receptor de estrógeno (RE) y poseen una actividad intrínseca débilmente estrogénica, lo que explicaría los efectos ligeramente estrogénicos observados para el GTD (27). Este mismo mecanismo se ha demostrado para la actividad estrogénica que presenta el levonorgestrel (LNG), que está mediada por un mecanismo de receptor, aunque el LNG no se une al RE, pero sí su metabolito 3-beta,5-alfa reducido (28).

Los estudios histológicos del endometrio mencionados más arriba sugieren que los ACO de baja dosis, especialmente la combinación 60mcg GTD/15 mcgEE, aunque inhiben el crecimiento endometrial, y pueden producir un endometrio no apto para la implantación, no impiden totalmente la presencia de endometrio proliferativo (23). Esto podría influir en la capacidad de estos ACO de proteger frente al cáncer de endometrio.

Curiosamente, a pesar del interés obvio del efecto protector del cancer de endometrio que presentan los ACO de manera consistente en los múltiples estudios epidemiológicos, no se conocen los mecanismos por los que se produce. La hipótesis más ampliamente aceptada es que los gestágenos inhiben el efecto del estrógeno sobre el endometrio. En un intento de estimular la síntesis de receptores endometriales de progesterona y de aumentar la supresión de la FSH, (29) se diseñó un régimen de ACO con 20µg de EE y 150µg de DSG durante 21 días (1-21), seguido de dos días de placebo (22-23) y cinco días de 10µg de EE (24-28). Con esta pauta se observó endometrio secretor o inactivo en todas las biopsias realizadas a partir del día 11 del ciclo 13 de tratamiento, concluyendo que los cambios eran similares a los observados para los ACO de baja dosis y los trifásicos (22).

Se ha estudiado el mecanismo por el que el SIU-LNG puede proteger al endometrio del efecto proliferativo de los estrógenos, que podría estar mediado por el aumento de la expresión de IGF-BP1 y se ha

sugerido como marcador del efecto gestagénico sobre el endometrio durante el tratamiento con estrógenos (30). No se han realizado estudios similares para los ACO.

Por último, recientemente se ha demostrado que los gestágenos sintéticos presentan un efecto estimulador de la actividad de RE-dosis dependiente. Entre ellos, Noretisterona (NET), Noretinodrel (NED) y DSG manifestaron un efecto estimulador de la expresión del RE- α más potente. Sólo Norgestrel, LNG, NED y NET indujeron funciones activadoras del RE- β de manera dosis dependiente. Los autores concluyen que los gestágenos sintéticos estudiados presentan diferentes efectos sobre las actividades de los RE- α y RE- β (31).

Todos estos estudios sugieren que, a pesar de que los ACO de baja dosis producen una inhibición del crecimiento endometrial y manifiestan un efecto predominantemente gestagénico, no se puede descartar totalmente un efecto estrogénico. Es importante profundizar en el estudio de los mecanismos de acción a nivel endometrial.

EFFECTOS SOBRE EL MOCO CERVICAL

La calidad del moco cervical empeora con los ACO de baja dosis. En el estudio de Rosmanith (18) se evaluó la modificación de la calidad del moco cervical que producían 20 mcg de EE con 150mcg de DSG ó 500mcg de NET mediante la valoración de la cantidad, filancia y cristalización del moco y la abertura del orificio cervical externo. Se observó reducción y espesamiento del moco con disminución de la permeabilidad a la penetración de los espermatozoides en el 95% de los ciclos. Este efecto se atribuye a la acción del gestágeno.

También Sullivan y cols (12) observaron disminución de la calidad del moco cervical, utilizando preparados de 15 mcg EE/ 60 mcg GTD, más intensa en la pauta de 24 días que en la pauta de 21 días.

COMENTARIO FINAL

La evidencia disponible actualmente permite afirmar que los AOC de baja dosis presentan una buena eficacia anticonceptiva y buena aceptación. Los mecanismos de acción anticonceptivos pueden ser múltiples, siendo el más importante la inhibición de la ovulación. El grado de supresión de la actividad ovárica no es total, detectándose con criterios ecográficos y determinaciones plasmáticas entre 11 y 21% de

actividad, que probablemente no se relacionan con una adecuada ovulación. Parece que adquiere mayor importancia con los preparados anticonceptivos actuales la duración del intervalo libre de toma. Otros mecanismos que complementan el efecto anticonceptivo son la presencia de endometrio inadecuado para la implantación y de moco cervical desfavorable para la penetración de los espermatozoides. Los AOC de baja dosis producen inhibición del crecimiento endometrial y manifiestan un efecto predominantemente gestagénico, aunque se observa algún caso de efecto estrogénico. Es importante profundizar en el estudio de los mecanismos de acción a nivel endometrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Rivera R, Yacobson I, Grimes D.:** The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181:1263-9.
2. **Coenen CMH, Holanders JMG, Rolland R, Spielmann D, Bulten J.:** The effects of a low-dose gestodene-containing oral contraceptive on endometrial histology in healthy women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1996; 1:325-329
3. **ESHRE Capri workshop Group:** Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod*, 2001; 16(7):1527-1535.
4. **Newton JR.:** Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation of oral contraceptives containing new generation progestogens. *Hum Reprod Update*, 1995; 3:231-263.
5. **Hoogland HJ, Skouby SO.:** Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. *Contraception*, 1993; 47:583-590.
6. **Fitzgerald C, Feichtinger W, Spona J, Elstein M, Lüdicke F, Müller U, Williams C.:** A comparison of the effects of two monophasic low dose oral contraceptives on the inhibition of ovulation. *Adv Contracept*, 1994; 10:5-18.
7. **Young RL, Snabes MC, Frank ML, Reilly M.:** A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the impact of low-dose and triphasic oral contraceptives on follicular development. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 167:678-682
8. **Teichmann AT, Brill K, Albring M, Scnitker J, Wojtynek P, Kustra E.:** The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth. *Gynecol Endocrinol*, 1995; 9:299-305.
9. **Teichmann A, Maryens H, Bordasch C, Petersen G, Lorkowski G.:** The effects of a new low-dose combined oral contraceptive containing levonorgestrel on ovarian activity. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1996; 1(3):245-256.
10. **Lete I, Morales P.:** Inhibition of follicular growth by two different oral contraceptives (monophasic and triphasic) containing ethinylestradiol and gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1997; 2:187-191.
11. **Spona J, Elstein M, Feichtinger W, Sullivan H, Lüdicke F.:** Shorter Pill-free Interval in Combined Oral Contraceptives Decreases Follicular Development. *Contraception*, 1996; 54:71-77.
12. **Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M.:** Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene(60(g) and ethinyl estradiol (15(g) on ovarian activity. *Fertil Steril*, 1999; 72:115-120.
13. **Elomaa K, Lähteenmäki P.:** Ovulatory Potential of Preovulatory Sized Follicles During Oral Contraceptive Treatment. *Contraception*, 1999; 60:275-279.
14. **Rabe T, Nitsche DC, Runnebaum B.:** The effects of monophasic and triphasic oral contraceptives on ovarian function and endometrial thickness. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1997; 2:39-51.
15. **Grimes DA, Godwing A, Rubin A, Smith JA, Lacarra M.:** Ovulation and Follicular Development Associated With Three Low-Dose oral Contraceptives: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*, 1994; 83:29-34
16. **Egarther MP, Strohmmer H, Speisser P, Wenzl R, Huber J.:** Ovarian Function During Low-Dose Oral Contraceptive Use. *Contraception*, 1995; 51:329-333.
17. **Crosignani PG, Testa G, Vegetti W, Parazzini F.:** Ovarian Activity During Regular Oral Contraceptive Use. *Contraception*, 1996; 54:271-273.
18. **Rossmannith WG, Steffens D, Schramm G.:** A Comparative Randomized Trial on The Impact of Two Low-Dose Oral Contraceptives on Ovarian Activity, Cervical Permeability and Endometrial Receptivity. *Contraception*, 1997; 56:23-30.
19. **Spona J, Feichtinger W, Kindermann Ch, Wünsch C, Brill K.:** Inhibition of Ovulation by an Oral Contraceptive Containing 100 (g Levonorgestrel in Combination with 20(g Ethinylestradiol. *Contraception*, 1996; 54:299-304.
20. **Schleussner E, Brueckner T, Brautigam J, Michels W.:** Influence of two low-dose oral contraceptives on pulsatile gonadotropin secretion. *Gynecol Endocrinol*, 2001; 15:259-264.
21. **Gougeon A.:** Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypothesis. *Endocrin Rev*, 1996; 17:121-55.
22. **Rabe T, Leppien G, Fossman WG, Hessing E, Vladescú E, Runnebaum B.:** A study of the influence of a gestodene-containing triphasic oral contraceptive on endometrial morphology. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1997; 2:193-201.

23. **Lessey BA.:** The use of integrins for the assessment of uterine receptivity. *Fertil Steril*, 1994; 61:812-4.
23. **Oosterbaan HP.:** An open-label study of the effects of a 24-day regimen of gestodene 60(g/ethinylestradiol 15(g on endometrial histological findings in healthy women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 1999; 4(Suppl 2):3-8.
24. **Somkuti SG, Sun S, Yowell ChW, Fritz MA, Lessey BA.:** The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril*, 1996; 65:684-8.
25. **Kuhl H, Jung-Hoffmann C, Wiegratz I.:** Gestodene-containing contraceptives. *Clin Obstet Gynecol*, 1995; 38(4):829-40.
26. **Bokkenheuser VD, Winter J, Cohen BI, O'Rourke S, Mosbach EH.:** Inactivation of contraceptive steroid hormones by human intestinal clostridia. *J Clin Microbiol*, 1983; 18:500-504.
27. **Lemus AE, Zaga V, Santillan R, García GA, Grillasca I, Damian-Matsumura P, Jackson KJ, Cooney AJ, Larrea F, Peres-Palacios G.:** The oestrogenic effects of gestodene, a potent contraceptive progestin, are mediated by its A-ring reduced metabolites. *J Endocrinol*, 2000; 165(3):639-702.
28. **Santillan R, Perez-Palacios G, Reyes M, Damian-Matsumura P, García GA, Grillesca I, Lemus AE.:** Assessment of the oestrogenic activity of the contraceptive progestin levonorgestrel and its non-phenolic metabolites. *Eur J Pharmacol*, 2001; 14:427(2):167-74.
29. **Archer D.:** Endometrial Histology During Use of a Low-Dose Estrogen-Desogestrel Oral Contraceptive With a Reduced Hormone-Free Interval. *Contraception*, 1999; 60:151-154.
30. **Suvanto-Luukkonen E, Sundstrom H, Penttinen J, Kauppila A, Rutanen EM.:** Insulin-like growth factor-binding protein-1: a biochemical marker of endometrial response to progestin during hormone replacement therapy. *Maturitas*, 1995; 22(3):255-62.
31. **Rabe T, Bohlmann MK, Rehberger-Schneider S, Prifti S.:** Induction of estrogen receptor - and - β activities by synthetic progestins. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:118-126.