

# RESULTADOS DE LA ACTIVIDAD DE LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN SOBRE TERATÓGENOS (SITTE Y SITE) DURANTE EL AÑO 2006 Y ANÁLISIS DE LA EDAD MATERNA Y DEL NÚMERO DE EMBARAZOS PLANEADOS

E. Rodríguez-Pinilla<sup>1,2</sup>, C. Mejías Pavón<sup>1</sup>, P. Fernández Martín<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología Clínica.

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

<sup>2</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

## Summary

**Title: Results of the activity of the Spanish Teratology Information Services (SITTE and SITE) during 2006 and analysis of the maternal age and the number of planned pregnancies.**

We present a summary of the activity of the two Teratology Information Services: SITTE (for health professionals) and SITE (for the general population) during 2006. We also include a comparative analysis on maternal age and number of planned pregnancies between the population of mothers who called to SITE and the mothers of the ECEMC's controls (as a representative group of the general population). The total number of calls received in both services was **4,876 (898)** and **3,978** from SITTE and SITE respectively.

## Introducción

Durante los últimos años hemos venido observando en los datos del ECEMC un incremento en la media de la edad materna situándose, en el año 2002, por encima de los 30 años, frente a una media menor de 27 a principios de los años 80<sup>1</sup>. Este cambio se puede constatar en los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en los que también se ha ido produciendo un incremento de este indicador demográfico<sup>2</sup>. Así, la media de la edad materna en el primer hijo ha pasado de estar entre los 25 y 26 años durante los años 80 a superar los 29 en el año 2004. Este incremento de la edad, que parece estar ocurriendo en la mayoría de los países desarrollados, puede deberse a factores económicos, políticos y socio-culturales entre otros muchos. No obstante, en los países industrializados se va atenuando por el efecto de la inmigración, que aporta una población de mujeres más jóvenes. De hecho, en nuestro país, cuando analizamos la edad de las madres de los recién nacidos controles del ECEMC<sup>3</sup>, observamos que en las extranjeras el porcentaje de mujeres jóvenes (con edades menores de 25 años) es significativamente superior al de las madres españolas (24,19% y 11,82% respectivamente;  $p < 0,000001$ ) y, consecuentemente, el porcentaje de madres más añosas (con 30 años o más) es significativamente menor que en las españolas (46,27% y 60,02% respectivamente;  $p < 0,000001$ ). Asimismo, en ese trabajo se observó que el

porcentaje de embarazos planeados en la población de madres extranjeras es sensiblemente inferior que en las madres españolas (68,61% y 81,73% respectivamente;  $p < 0,000001$ ).

En nuestro país, el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE) lleva casi dos décadas atendiendo todo tipo de consultas sobre factores de riesgo para la gestación, realizadas por la población general (en especial mujeres embarazadas o que planean una gestación). El objetivo del SITE, al igual que el de otros servicios de información sobre teratógenos, es conseguir la prevención primaria de defectos congénitos mediante una información adecuada a la población general. No obstante, es importante tener en cuenta que otro objetivo de los servicios de información sobre teratógenos es la investigación. De hecho, en el momento actual, un alto porcentaje de los trabajos publicados sobre la teratogenicidad o seguridad del uso de medicamentos durante la gestación proviene de análisis de datos procedentes de este tipo de servicios<sup>4-12</sup>. Por ello, es muy importante conocer qué características tiene la población de mujeres que contacta con estos servicios para conocer los potenciales sesgos, o factores de confusión, que podrían alterar los resultados cuando se utilicen estos datos en la investigación sobre posibles teratógenos, y por tanto la necesidad de controlarlos en el análisis.

En este artículo presentamos, en primer lugar, un breve resumen de la actividad durante el año 2006 llevada a cabo en nuestros dos servicios de información sobre terató-

genos, el SITE, que atiende a la población general, y el SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español), que atiende a profesionales sanitarios. En segundo lugar, se realiza un análisis sobre la edad de las mujeres que llaman al SITE junto con la proporción, entre estas mujeres, de embarazos planeados. Estos resultados se comparan con los observados en las madres de los controles del ECEMC, como muestra representativa de la población general de nuestro país.

### Resultados del funcionamiento de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITE y SITTE)

Durante el año 2006 se recibieron un total de 4.876 consultas. De estas, **898** fueron realizadas al SITTE por profesionales de la salud y **3.978** al SITE por la población general.

En la Gráfica 1 mostramos la evolución de las llamadas por años (desde el año 1991 hasta el 2006). Como puede apreciarse en la gráfica, en los dos últimos años se ha producido un descenso en el número de llamadas recibidas en ambos servicios. Este descenso se debe a los frecuentes cortes que se han producido en las líneas telefónicas a lo largo de estos dos últimos años, debidos a las obras que se están realizando en la zona norte de Madrid (muy próximas al Instituto de Salud Carlos III).



### Actividad del Servicio para Profesionales Sanitarios (SITE)

Del total de llamadas recibidas durante el año analizado, 716 (79,73%) fueron realizadas por *médicos*, 144 (16,04%) por *Diplomados Universitarios en Enfermería* (mayoritariamente matronas) y 28 (3,12%) por *farmacéuticos*. El pequeño porcentaje restante (1,11%) corresponde a las llamadas incluidas en "otros profesionales de la salud", tales como biólogos ó psicólogos. Dentro del grupo de profesionales médicos, los ginecólogos / tocólogos fueron los que realizaron un mayor número de consultas (55,68% de las realizadas por médicos), seguidos de los médicos de familia y médicos generales (28,75%), psiquiatras (4,77%) y pediatras (0,84%).

En la Tabla 1 se muestra los motivos de las consultas realizadas al SITE. Dado que en una misma llamada se puede consultar por varios potenciales factores de riesgo en una embarazada (por ejemplo la fiebre y un fármaco antitérmico), el total de esta tabla es mayor que el total de llamadas. Al igual que en años anteriores, los medicamentos fueron el motivo más frecuente de consulta (72,38%), seguidos por las exposiciones a agentes físicos en el ámbito médico

TABLA 1

#### DISTRIBUCIÓN POR MOTIVO DE CONSULTA DE LLAMADAS RECIBIDAS DURANTE EL AÑO 2006

MOTIVO	SITE		SITE	
	Nº	%	Nº	%
Medicamentos .....	705	73,38	1.859	37,41
Enfermedades .....	26	2,67	461	9,28
Agentes físicos médicos .....	49	5,03	158	3,18
Químicos exposición ocasional ..	14	1,44	289	5,82
Físicos exposición ocasional .....	10	1,03	237	4,77
Biológicos exposición ocasional	0	-	25	0,50
Químicos exposición laboral ....	45	4,62	112	2,25
Físicos exposición laboral .....	14	1,44	75	1,51
Biológicos exposición laboral ....	0	-	7	0,14
Alcohol .....	1	0,10	26	0,52
Tabaco .....	3	0,31	14	0,28
Cafeína .....	1	0,10	6	0,12
Drogas .....	5	0,51	9	0,18
Alimentación .....	3	0,31	174	3,50
Edad materna .....	1	0,10	20	0,40
Edad paterna .....	0	-	6	0,12
Exposiciones paternas .....	20	2,05	48	0,97
Problema genético .....	8	0,82	89	1,79
Informe general .....	0	-	15	0,30
Diagnóstico prenatal .....	8	0,82	359	7,22
Lactancia .....	16	1,64	84	1,69
Otros .....	45	4,62	896	18,03
<b>TOTAL .....</b>	<b>974</b>	<b>100.-</b>	<b>4.969</b>	<b>100.-</b>

(5,03%), exposiciones a agentes químicos en el medio laboral (4,62%) y enfermedades maternas (2,67%).

Dentro de las consultas por medicamentos, los psicolépticos y los psicoanalépticos siguen siendo los grupos farmacológicos más consultados por los profesionales de la salud (13,83% y 12,27% respectivamente) (Tabla 2).

TABLA 2

**LLAMADAS REALIZADAS POR MÉDICOS (SITTE):  
GRUPOS TERAPÉUTICOS CONSULTADOS**

GRUPO TERAPÉUTICO	Nº	%
Psicolépticos .....	186	13,83
Psicoanalépticos .....	165	12,27
Vacunas .....	81	6,02
Antibióticos sistémicos .....	65	4,83
Antiepilépticos .....	65	4,83
Antihistamínicos vía sistémica .....	49	3,64
Antiinflamatorios y antirreumáticos .....	39	2,90
Corticosteroides sistémicos .....	37	2,75
Otros analgésicos y antipiréticos .....	36	2,68
Antiulcerosos .....	34	2,53
Antiasmáticos .....	33	2,45
Hormonas sexuales .....	33	2,45
Agentes inmunosupresores .....	30	2,23
Antiinfecciosos oftalmológicos .....	29	2,16
Descongestionantes y antiinfecc. nasales....	27	2,01
Antiprotozoarios .....	21	1,56
Antigripales y antitusígenos.....	19	1,41
Antivirales sistémicos .....	17	1,26
Relajantes musculares .....	15	1,12
Agentes antineoplásicos .....	14	1,04
Antidiabéticos .....	14	1,04
Antiinfecciosos tópicos .....	13	0,97
Betabloqueantes .....	13	0,97
Terapia tiroidea .....	13	0,97
Anticoagulantes .....	12	0,89
Antiinfecciosos ginecológicos .....	12	0,89
Antimicóticos sistémicos .....	12	0,89
Complementos alimentarios .....	11	0,82
Antidiarreicos .....	10	0,74
Cardioterapia .....	10	0,74
Diuréticos .....	10	0,74
Medicamentos contra acné .....	10	0,74
Otros productos para el SNC .....	10	0,74
Otros .....	200	14,86
<b>TOTAL .....</b>	<b>1.345</b>	<b>100.-</b>

### Actividad del servicio para la Población General (SITE)

Del total de las 3.978 llamadas recibidas en el año 2006, el 79,51% fue realizada por mujeres embarazadas en el momento en que realizaban la consulta (un total de 3.163 llama-

das), el 15,03% (598 llamadas) por mujeres no embarazadas (que estaban planeando una gestación, o consultaban por un embarazo anterior), y en el 5,46% restante, por familiares.

En la Tabla 1 se observa que los Medicamentos han sido, al igual que en el SITTE y que en años anteriores, el motivo más frecuente de consulta (37,41%), seguidos de las enfermedades maternas (9,28%), las técnicas de Diagnóstico Prenatal (7,22%) y las exposiciones a Agentes Químicos de forma ocasional (5,82%). Cabe resaltar que se siguen recibiendo un bajo número de consultas sobre los efectos del alcohol, tabaco y otras drogas (0,52%, 0,28% y 0,18% respectivamente).

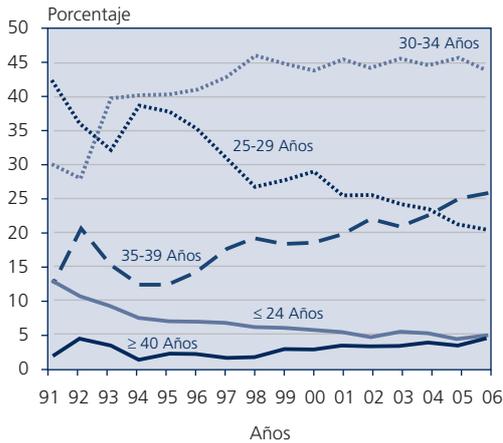
### Edad materna y porcentaje de embarazos planeados: Estudio Comparativo entre las embarazadas que llaman al SITE y las madres de los controles del ECEMC

Utilizando la población de embarazadas que consultan con el SITE y la de las madres de los controles del ECEMC, se ha analizado de forma comparativa la distribución por edad materna y el porcentaje de embarazos planeados en ambos grupos de mujeres. El objetivo de este trabajo es detectar diferencias entre una población de embarazadas muy seleccionada, como es la de mujeres que consultan con el SITE, con las madres de los controles del ECEMC que constituyen una muestra representativa de la población general. El periodo analizado ha sido desde el año 1991, momento en el que comenzó a funcionar el SITE, hasta el año 2006.

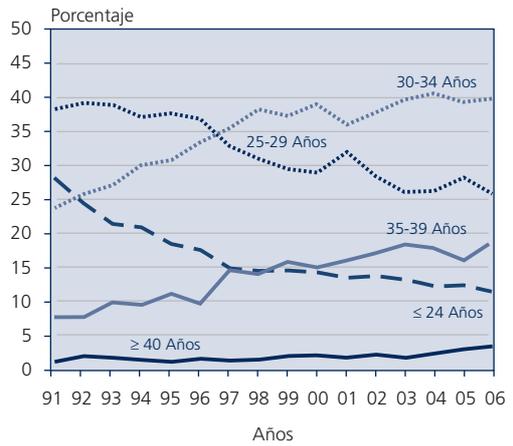
En la Gráfica 2 se distribuye, por grupos quinquenales de edad y por años, la población de mujeres embarazadas que llamaron al SITE. Se puede observar que los porcentajes de los grupos de edades de 30-34, de 35-39 y de 40 ó más, muestran un incremento secular que es estadísticamente muy significativo ( $p < 0,000001$ ). Por el contrario, los porcentajes de los dos grupos de mujeres embarazadas más jóvenes (de 24 años o menos y de 25-29) disminuyen también de forma muy significativa ( $p < 0,000001$  para ambos grupos). Al distribuir, igualmente por años y por grupos quinquenales de edad, la población de madres de los controles del ECEMC, se observa (Gráfica 3) que la evolución en el tiempo de los distintos grupos, muestra una gran similitud a la de la Gráfica 2. Es decir, ha habido un claro incremento de los tres grupos de edades maternas por encima de los 29 años, y un descenso de los dos grupos de madres más jóvenes, siendo estos resultados estadísticamente muy significativos.

No obstante, es importante precisar que aunque la evolución a lo largo de los años de las distribuciones quin-

**GRÁFICA 2**  
**EVOLUCIÓN ANUAL DE LOS PORCENTAJES POR GRUPOS DE EDAD MATERNA DE LAS MUJERES EMBARAZADAS QUE LLAMARON AL SITE**



**GRÁFICA 3**  
**EVOLUCIÓN ANUAL DE LOS PORCENTAJES POR GRUPOS DE EDAD MATERNA EN LAS MADRES DE LOS CONTROLES DEL ECEMC**



queness de edad materna es similar en las dos poblaciones analizadas (SITE y ECEMC), al comparar los porcentajes de los distintos grupos de edad en ambas poblaciones, se observa (tal como se aprecia en la Tabla 3, en la que se analizan los datos del año 2006) que son significativamente diferentes ( $\chi^2_4 = 79,12$ ;  $p < 0,00000001$ ). Esta diferencia se produce fundamentalmente a expensas de un mayor porcentaje de utilización por embarazadas añosas y un menor porcentaje de mujeres jóvenes entre las usuarias del SITE con respecto a la población del ECEMC. De hecho, si se compara cada uno de los grupos de edad de forma independiente, se observa que excepto para el grupo de mujeres de más edad (de 40 años o más) las diferencias son estadísticamente muy significativas ( $p < 0,00000001$ ). En el grupo de mujeres de 40 años o más, aunque la diferencia de los porcentajes es casi de un punto (4,60% en el SITE versus 3,76% en el ECEMC), no alcanza significación estadística ( $p = 0,28$ ).

En la Tabla 4 se presentan los porcentajes de mujeres que afirmaron que habían planeado el embarazo, en cuatro periodos de tiempo. En la población de mujeres que consultaron con el SITE, esos porcentajes han ido disminuyendo a lo largo del tiempo de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,00000001$ ), pasando de un 81,04% en los años 1991 a 1994, a un 70,65% en el periodo 2003 a 2006. Por el contrario, en la población de madres de los controles del ECEMC, el porcentaje de embarazos planeados ha ido incrementán-

dose a lo largo del tiempo, pasando de un 71,86% en el primer periodo (1991 a 1994) a un 80,01% en el último (2003 a 2006). Es importante resaltar que, lógicamente, además de esta tendencia secular invertida, el porcentaje global de embarazos planeados es significativamente diferente en ambas poblaciones (73,56% en las embarazadas del SITE, frente a un 76,35% en las del ECEMC;  $p < 0,00000001$ ). Si se analizan los dos últimos periodos de tiempo (1999-2002 y 2003-2005), esta diferencia se acentúa (71,99% y 79,44% respectivamente;  $p < 0,00000001$ ).

TABLA 3

**DISTRIBUCIÓN DE LAS EMBARAZADAS QUE CONSULTAN CON EL SITE POR GRUPOS DE EDAD MATERNA, Y SU COMPARACIÓN CON LA DISTRIBUCIÓN DE LAS MADRES DE CONTROLES DEL ECEMC (DURANTE EL AÑO 2006)**

EDAD MATERNA	SITE		ECEMC	
	Nº	%	Nº	%
< 25	118	4,89	127	11,64
25 a 29	498	20,64	284	26,03
30 a 34	1.061	43,97	434	39,78
35 a 39	625	25,90	205	18,79
40 ó más	111	4,60	41	3,76
Total	2.413	100	1.091	100

$\chi^2_4 = 79,12$  ;  $p < 0,00000001$

TABLA 4

**DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE LA PROPORCIÓN DE MUJERES QUE PLANEARON LA GESTACIÓN EN LA POBLACIÓN DE EMBARAZADAS QUE CONSULTARON CON EL SITE Y EN LAS MADRES DE CONTROLES DEL ECEMC**

AÑOS	SITE			ECEMC		
	Nº	%	TOTAL	Nº	%	TOTAL
91 - 94	295	81,04	364	3.738	71,86	5.202
95 - 98	3.376	77,02	4.383	3.396	75,70	4.486
99 - 02	4.021	73,46	5.474	3.441	78,89	4.362
03 - 06	4.227	70,65	5.983	3.342	80,01	4.177

b= -323,06  
 $\chi^2 = 63,18$  p<0,0000001

b= 280,39  
 $\chi^2 = 100,91$  p<0,0000001

### Comentarios

La actividad llevada a cabo en los dos servicios de información telefónica (SITE y SITE) durante el año 2006, ha seguido siendo satisfactoria en lo que respecta a la calidad del servicio, si bien el número de llamadas ha disminuido con respecto al año anterior<sup>3</sup>. Este descenso, tal y como se ha comentado anteriormente, se debe a los cortes que en las líneas telefónicas que durante los dos últimos años viene sufriendo el Instituto de Salud Carlos III (en su campus de Chamarín) debidos a las obras que se están realizando en la zona norte de Madrid, que han sido más numerosos durante el año 2006.

Por otra parte, habría que tener en cuenta que los cambios sociodemográficos que se están produciendo en nuestro país pueden afectar también al número de llamadas que se reciben, fundamentalmente en lo que respecta al SITE. Cada vez hay un mayor número de emigrantes que utilizan el servicio, muchas de ellas tienen problemas de comprensión del idioma y además suelen tener un nivel sociocultural bajo, por lo que el tiempo empleado en las llamadas tanto para realizar la entrevista como para responder a la consulta que realizan suele ser superior al que se utiliza para el resto de las llamadas.

Los resultados obtenidos del estudio comparativo de las edades de las embarazadas que han consultado con el SITE y las madres de los controles del ECEMC, muestran que, aunque ambas han seguido un mismo patrón de incremento de madres con edades superiores a los 29 años (con el lógico descenso de las mujeres con edades inferiores a los 30 años), la distribución por edad difiere significativamente entre ambas poblaciones. Estos resultados implican que las mujeres embarazadas más añosas consultan más con el SITE. Este hecho podría estar motivado por diferentes causas. Por un lado, las mujeres añosas consultan más por el

riesgo de su edad para defectos congénitos, así como sobre las posibles técnicas de diagnóstico prenatal. En segundo lugar, las mujeres añosas suelen tener mayor número de patologías crónicas que las mujeres jóvenes, algunas de las cuales podrían complicar el desarrollo de un embarazo tales como hipertensión, diabetes<sup>13-16</sup>, etc. Asimismo, consumen más fármacos que las jóvenes. Por otro lado, las diferencias en las edades jóvenes podrían estar relacionadas con el hecho de que, según se comprobó en un trabajo anterior<sup>3</sup>, es significativamente menor la proporción de mujeres extranjeras que llaman al SITE en comparación con el ECEMC. Como ya se ha comentado anteriormente, una gran proporción de los embarazos de mujeres jóvenes en nuestro país, y en la mayoría de los países industrializados, se producen en mujeres inmigrantes.

Por otra parte, el resultado obtenido de un significativo menor porcentaje de embarazos planeados en la población de embarazadas del SITE es lógico, ya que en aquellos embarazos no planeados hay una mayor probabilidad de que existan potenciales exposiciones de riesgo que pueden preocuparle una vez que la mujer conoce el embarazo. Pero también es importante porque las mujeres inmigrantes son las que menos planifican los embarazos y son, asimismo, las que menos consultan al SITE por motivos tales como el desconocimiento de la existencia del servicio, problemas de idioma, etc. Las diferencias encontradas en los porcentajes de embarazos planeados pueden repercutir, asimismo, en los resultados a la hora de analizar estos grupos de población, ya que puede tratarse de embarazadas con un mayor porcentaje de exposiciones ambientales (fármacos u otros agentes químicos, exposiciones en el ámbito laboral...) de potencial riesgo teratogénico.

Por tanto, cuando se realicen trabajos de investigación, se deben tener en cuenta estas diferencias demográficas de la población de embarazadas que consultan con el SITE a la

hora de analizar e interpretar los datos. Los resultados obtenidos en este artículo apoyan las conclusiones de trabajos previos en los que se discuten los potenciales sesgos y factores de confusión existentes en los artículos publicados en los que se analizaban datos provenientes de servicios de información sobre teratógenos<sup>17,18</sup>.

No obstante, independientemente de la importancia para la investigación, las diferencias observadas entre el SITE y el ECEMC respecto a la edad y a los embarazos planeados pueden ser muy útiles como un "control de calidad" sobre si la difusión del servicio entre la población está siendo la más correcta. Podría ocurrir que determinados sectores de la población (inmigrantes, jóvenes) utilicen poco el SITE porque no lo conocen. Por tanto, se deben plantear las medidas oportunas para que se incremente la difusión del servicio entre estos sectores, no sólo a través de instituciones sanitarias sino también a través de servicios sociales tales como oficinas de atención a los inmigrantes, oficina de la juventud, etc.

## Referencias

- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Cuevas L y Grupo Periférico del ECEMC. Evolución de ciertas características demográficas de las madres de niños sin defectos congénitos a lo largo de los últimos 26 años y por comunidades autónomas. Bol ECEMC: Rev Dismor y Epidemiol (V) 2003; 2: 36-43. (ISSN: 0210-3893).
- Base de Datos INEbase. Instituto Nacional de Estadística. Demografía y Población. Indicadores Demográficos básicos. Natalidad y Fecundidad. Edad media al nacimiento del primer hijo. www.ine.es/inebase/cgi/axi.
- Rodríguez-Pinilla E, Mejías C, Fernández P, Lucas V, Martínez-Frías ML y Grupo de Trabajo del ECEMC. Análisis de la utilización de medicamentos y otros datos demográficos en la población inmigrante (periodo: 2000-2004). Bol ECEMC: Rev Dismor y Epidemiol (V) 2006; 5: 50-55. (ISSN: 0210-3893).
- Pastuszek A, Shick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, Donnerfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C, Gardner A, Hom M, Koren G. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). JAMA 1993; 569:2246-48.
- McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, Vial T, Bellemin B, Mastroiacovo P, Arnon J, Rodríguez-Pinilla E, Schaefer C, and dal Verme S. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996; 10 (4):285-294.
- Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis HM, Robert E, Rodríguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case-registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol* 1996; 69:83-89.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996; 335: 1010-15.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elefant E, Carlier P, Vial T, Garbis HM, Robert E, Bonati M, Ornoy A, Finardi A, Schaefer C, Caramelli L, Rodríguez-Pinilla E, Clementi M. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 1999; 59:7-11.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. 2005. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 20:459 (Abstract).
- Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1289-1296.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354 (6): 579-87.
- Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi M, Rodríguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95(6):949-957.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E. Diagnóstico prenatal temprano del síndrome de regresión caudal asociado a diabetes mellitus. *Prog Obstet Ginecol* 2003; 46 (9): 421-422.
- Ramos-Arroyo MA, Rodríguez-Pinilla E and Cordero JF. Maternal Diabetes: the risk for specific defects. *Eur J Epidemiol* 1992; vol 8, nº 4:503-508.
- Wang R, Martínez-Frías ML, Graham JM Jr. Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: a case-control approach. *J Pediatr* 2002; 141(5):611-617.
- Martínez-Frías ML. Heterotaxia as an outcome of maternal diabetes: an epidemiological study. *Am J Med Genet* 2001; 99(2): 142-146.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. The problems of using data from Teratology Information Services (TIS) to identify putative teratogens. Letter to the editor. *Teratology* 1999; 60: 54-55.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. First-trimester exposure to topical tretinoin: its safety is not warranted. Letter to the editor. *Teratology* 1999; 60:5.

Teléfono del SITTE: **91 822 24 35**  
Teléfono del SITE: **91 822 24 36**