



FORMACIÓN CONTINUADA - RECOMENDACIONES DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Pautas de prevención de defectos congénitos con especial referencia a los niveles primario y secundario. Guías de actuación preventiva desde la atención primaria

M.L. Martínez-Frías^{a,*}, E. Rodríguez-Pinilla^b, E. Bermejo^c y M.L. Martínez-Fernández^d

^a Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Dirección del ECEMC y del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Dirección de los Servicios de Información Telefónica SITTE y SITE, Grupo del CIAC en el CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

^b Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información Telefónica sobre Teratógenos (SITTE/SITE), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

^c Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), Sección de Epidemiología, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

^d Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), Sección de Citogenética Molecular, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

Recibido el 3 de febrero de 2011; aceptado el 2 de marzo de 2011

Disponible en Internet el 26 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Prevención;
Defectos congénitos;
Patología;
Diagnóstico precoz

Resumen La prevención de defectos congénitos (DC) no difiere en esencia de la que se sigue para cualquier otra enfermedad. En el primer nivel, el de la prevención primaria, se trata de impedir que se produzca el trastorno. El segundo nivel se aplica cuando el DC ya se ha producido, y consiste en curar la enfermedad o, cuando ello no es posible, como en la mayoría de los DC, evitar que se agrave. Este nivel se basa en el diagnóstico precoz y correcto de la enfermedad, y en instaurar inmediatamente el tratamiento adecuado y las medidas correctoras o paliativas. El tercer nivel se instaura una vez que han fracasado los 2 anteriores y se centra en medidas que mejoren la autonomía y la calidad de vida del paciente (integración social y laboral de los afectados, supresión de barreras arquitectónicas, etc.). Por último, existe un «cuarto nivel de prevención» que consiste en evitar toda sobreactuación médica, en la que se someta al paciente a pruebas innecesarias que no sólo no le ayudan sino que, además, pueden generarle efectos adversos añadidos incluyendo problemas psíquicos. En este artículo se resumen las medidas más relevantes que se deberían implantar desde el colectivo de médicos de atención primaria, para conseguir todos los niveles de prevención de DC y, especialmente, de prevención primaria.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlmartinez.frias@isciii.es (M.L. Martínez-Frías).

KEYWORDS

Prevention;
Congenital defects;
Pathology;
Early diagnosis

Guidelines for the prevention of congenital defects, particularly at primary and secondary level. Prevention guidelines from Primary Care

Abstract There is essentially no difference in the prevention of congenital defects (CD) from that of any other disease. Primary prevention consists of preventing the causes that produce the disease. Secondary prevention is applied when the CD has already occurred, and consists of curing the disease, or when this is not possible, as in the majority of CD, to prevent it getting worse. This level is based on the early and correct diagnosis of the disease, and initiating immediate and appropriate treatment and corrective or palliative measures. The third level is started when the previous ones fail, and is focussed on measures that improve independence and quality of life (social and occupational integration of those affected, removal of architectural obstacles, etc.). Lastly, there is a "fourth level of prevention", which consists of avoiding over-medication, in which the patient is subjected to unnecessary tests, which not only do not help the patient, but can also produce added adverse effects, including psychiatric problems. This article summarises the most important measures that Primary Care doctors should introduce to achieve all levels of CD prevention, and particularly primary prevention.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L.

Prevención de defectos congénitos

¿Es necesario establecer medidas generales para la prevención de los defectos congénitos?

Como ya hemos comentado en otros capítulos de este curso, la gran mayoría de los diferentes tipos de defectos congénitos (DC) tienen frecuencias tan bajas que son paradigma de las enfermedades raras (ER). Con este término se hace referencia a aquellas enfermedades cuya frecuencia sea menor de 5 por cada 10.000 personas de la población. Hemos mostrado también que muchos de los tipos de defectos congénitos tienen frecuencias de un caso por cada 100.000 recién nacidos e, incluso, por cada millón. Esta baja frecuencia no implica que sean trastornos para los que no se deban establecer medidas sanitarias generales, incluyendo las preventivas. Por otra parte, y sin entrar en la consideración de los derechos de las personas afectadas (independientemente de que sean muchas o pocas), es necesario tener presente que los DC en conjunto tienen una frecuencia alta, ya que se presentan en alrededor del 6-7% de los nacimientos. Suponen, además, una causa importante de abortos espontáneos, y son la principal causa de morbimortalidad infantil en los países desarrollados. Es decir, constituyen un auténtico problema de salud pública. Un problema que, además de implicar un gran sufrimiento para las personas afectadas y sus familias, supone un extraordinario gasto sanitario, social y familiar. Muchos de los pacientes van a necesitar atención sanitaria de diferentes especialistas y, en general, durante muchos años, siendo en una gran proporción de los casos, personas dependientes durante toda su vida.

Este resumen muestra claramente que no sólo es necesario establecer medidas de prevención, sino que ello debería ser una acción prioritaria.

¿Qué tipo de medidas preventivas se pueden aplicar?

La prevención de DC no difiere en esencia de la que se sigue para cualquier otro trastorno. Por tanto, también se

establece en los 3 niveles clásicos de prevención. En el primer nivel, se trata de impedir que se produzca la enfermedad que, en el caso de los DC, consiste en propiciar que el desarrollo embrionario y fetal no se altere y que el niño nazca sano. Un ejemplo para este nivel de prevención puede ser el de las campañas de vacunación no sólo infantil, sino también en determinados grupos de riesgo, como la población inmigrante.

El segundo nivel se aplica cuando la enfermedad (o el DC) ya se ha producido, por lo que se intenta evitar que se agrave el problema y, cuando es posible, curar la enfermedad. En el caso de los DC en los que, para la inmensa mayoría, no existe cura (exceptuando los que puedan ser corregidos con cirugía, y algunas alteraciones metabólicas), se trataría de disminuir al máximo sus efectos adversos en el paciente que los presenta. Para ello se deben realizar las siguientes acciones:

- Un diagnóstico precoz correcto, lo que permitirá en muchos casos establecer un pronóstico y un adecuado manejo clínico del niño.
- Instaurar los tipos de medidas y tratamientos paliativos (o curativos si es posible) necesarios y anticipatorios.
- Ofrecer a la familia una información correcta sobre el problema del niño, su tratamiento, su causa (si se conoce), y si existe, o no, riesgo de repetición en otros hijos y familiares.

En el tercer nivel la situación es derivada de no haberse cumplido los dos niveles anteriores. Por tanto, es aquel que trata de aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. En el caso de los DC, se trata de paliar al máximo sus efectos, integrar social y funcionalmente a las personas afectadas, y proporcionarles una mayor autonomía y la mejor calidad de vida posible. Algunos ejemplos de este nivel pueden ser la incorporación al trabajo de personas afectadas por diferentes DC, como ya ocurre con las que tienen trisomía 21 (síndrome de Down), personas invidentes o pacientes con determinadas displasias óseas, entre otros muchos, así como evitar que existan barreras arquitectónicas de cualquier tipo.

Por último, desde hace unos años se viene hablando de un «cuarto nivel de prevención», un nivel que es especialmente relevante en los DC. Éste hace referencia a evitar una sobreactuación médica, en la que se someta al paciente, tanto en la fase diagnóstica, como en la terapéutica o preventiva, a pruebas innecesarias que no sólo no le ayudan sino que, además, pueden generarle efectos adversos añadidos incluyendo problemas psíquicos¹. En el caso de los DC, los problemas incluidos en este cuarto nivel tienen especial repercusión en los niños con síndromes malformativos muy poco frecuentes. Esta baja frecuencia suele dificultar el diagnóstico precoz y correcto, ya que son poco conocidos, incluso en el ámbito especializado; aspectos que pueden derivar en que el niño sea sometido a múltiples pruebas, muchas de ellas innecesarias y dolorosas, para confirmar un diagnóstico que en la mayoría de las ocasiones no es el adecuado, tal y como hemos descrito en un reciente trabajo sobre el síndrome de Alström².

Como es lógico, para el primer nivel, el de prevención primaria de DC, no se deberían escatimar esfuerzos, porque éste es el único que evita la patología y, por tanto, el sufrimiento. Además de ser el más costo-efectivo de los que se pueden abordar en las actividades de salud pública.

¿Cuáles son los sistemas para establecer las medidas de prevención primaria?

Como para cualquier otro problema de salud, en el caso de los DC estas medidas se pueden establecer tanto a nivel poblacional como individual.

En el nivel poblacional, se trata de medidas dirigidas a toda la población, aunque se pueden distinguir 2 tipos:

- Medidas que llegan a todos los individuos de la población y en las que no influye la voluntad individual para que se ejerza la prevención; como ejemplos para prevención de DC podemos destacar la fortificación obligatoria de ciertos alimentos, como se ha hecho con el ácido fólico y las harinas en diferentes países (EE. UU., Chile, China, entre otros muchos), o yodar toda la sal para consumo humano, excepto una pequeña proporción para personas que no pueden ingerir yodo.
- Campañas que llegan también a toda la población, pero en las que el factor individual tiene gran influencia para que la prevención tenga lugar o no. Entre éstas podemos enumerar las campañas informativas sobre los efectos del alcohol, tabaco, estilos de vida saludables, entre otras muchas. Sin embargo, está claro que, aunque necesarias, son menos eficaces que las comentadas anteriormente, en las cuales el efecto preventivo se produce independientemente del factor individual. Esa falta de eficacia se debe, por una parte, a que es el propio individuo quien decide su aplicación, y por otra, a la dificultad que entraña que en la difusión no sea posible mostrar claramente las bases que sustentan las distintas recomendaciones, así como su importancia. Una dificultad que siempre lleva implícita la ausencia de equidad, ya que en la decisión individual influye la comprensión y evaluación del mensaje. Una dificultad que afecta fundamentalmente a los niveles socioculturales más bajos de la población. Aspectos cuyo efecto para los DC suelen ser considerables.

Está claro que, siempre que sea posible, se deben establecer medidas que lleguen en forma adecuada a *toda* la población, sin que estén mediadas por otros intereses que no sean los sanitarios. Porque ésta es la mejor medida de prevención, la más eficaz y más coste-efectiva. Analicemos, como ejemplo, el tabaco, con respecto al cual, en un momento en que se acaba de establecer un sistema poblacional de protección para los no fumadores y los niños, ya han empezado a surgir voces críticas e intentos de que no se mantenga la prohibición. En la actualidad, no existe duda alguna sobre su implicación en el cáncer de pulmón y otras enfermedades, así como que también supone un gran riesgo para las personas no fumadoras expuestas al humo de los fumadores. Sólo con estos conocimientos existe una base suficiente para que sea considerado un problema de salud pública grave y para establecer unas fuertes medidas de protección de las personas no fumadoras en los lugares públicos, sean del tipo que sean. Además, y esto es más importante aún, ahora sabemos que el tabaco altera mecanismos epigenéticos (que pueden causar enfermedad, incluso a largo plazo), y que también altera la formación y maduración de los gametos (tanto masculinos como femeninos), el desarrollo embrionario y fetal, incluso en mujeres embarazadas con exposiciones indirectas (fumadoras pasivas). Es más, también se ha observado que la exposición al tabaco y sus humos durante el embarazo no sólo causa alteraciones fetales, sino que también puede inducir alteraciones o enfermedades que se pueden transmitir a las siguientes generaciones, es decir, a los hijos de los hijos de las madres expuestas. Incluso puede afectar al desarrollo del sistema nervioso central de los niños durante los primeros 2 años de vida (periodo durante el que se terminan los procesos de organización celular del cerebro y la mielinización del sistema nervioso). Por tanto, cumple todos los requisitos para que sea objeto de una fuerte regulación para la protección de la salud de todos, incluyendo la de los no fumadores, los niños, las mujeres y hombres en edad reproductiva (para proteger sus gametos).

Por otra parte, hay medidas de prevención primaria que deben aplicarse individualmente, a mujeres o parejas en concreto. Aspectos como derivar a un departamento de genética para asesoramiento genético, en casos de parejas con antecedentes de defectos congénitos, consanguinidad, etc., o hacer un uso racional de medicamentos tanto en mujeres en edad fértil con enfermedades crónicas o infecciosas, como durante la gestación.

¿Qué medidas de prevención primaria se pueden aplicar a los defectos congénitos?

Tras lo expuesto a lo largo de nuestra reciente serie de artículos, es fácil deducir que hoy día disponemos de una gran cantidad de información que nos permite establecer medidas preventivas para DC, en todos los niveles de prevención. Pero también hemos esbozado brevemente las dificultades que existen para trasladar esos conocimientos a las poblaciones diana; y mucho más de manera que sean completamente efectivos.

Para la prevención primaria deberían aplicarse todas aquellas medidas poblacionales que se conocen como efectivas. Por ejemplo, no fumar (y mucho menos durante la

gestación), así como proteger a la población no fumadora de los humos de los fumadores, yodar la mayoría de la sal, y aplicar la fortificación obligatoria de las harinas con ácido fólico. En la actualidad, en España y otros países de la Comunidad Europea, existen múltiples alimentos fortificados, sin que existan unas normas establecidas de uso. Esta es una situación grave por los siguientes motivos: *a)* porque los alimentos fortificados con ácido fólico (y otros productos) se están anunciando como beneficiosos para prevenir defectos congénitos (y otras enfermedades), y la población general, o determinados grupos, pueden considerar que consumir este tipo de alimentos es suficiente para conseguir el efecto preventivo o de salud; *b)* porque de esta forma no se controlan las dosis que se ingieren, ya que si las mujeres utilizan esos alimentos fortificados y, además, están tomando un suplemento farmacológico con ácido fólico porque planean un embarazo, superarán las dosis recomendadas de ácido fólico sintético. Un aspecto que ha creado preocupación, porque no se sabe si las dosis altas (superiores a 0,4 mg) del ácido fólico sintético pueden tener algún efecto adverso a largo plazo, lo que supondría un grave problema si esas dosis las ingiere toda (o gran parte) de la población¹².

Sin embargo, todas las formas de prevención que hoy se conocen han de ser trasladadas a la población, y suelen realizarse mediante difusión de información basada en campañas que, como ya se ha comentado, no suelen ser bien comprendidas por todos los individuos, lo que les resta eficacia. Sobre todo para los grupos de población menos favorecidos socialmente, que además podrían ser los que tengan mayor riesgo. No obstante, como hemos indicado previamente³, los médicos de atención primaria constituyen el grupo de profesionales médicos que puede realizar la mejor y más eficaz prevención primaria de DC, dentro de toda la estructura sanitaria de nuestro país. Esto es así porque pueden transmitir a su población las medidas necesarias de prevención de DC que hoy se conocen, incluyendo las de prevención primaria, secundaria y terciaria y, en cierta medida, la cuaternaria, ya que su área de actuación incluye a todas las mujeres en edad fértil y sus parejas, que es la población diana para las medidas de prevención primaria. Además, y aunque algunos podrían pensar que son los neonatólogos y los pediatras los profesionales encargados del diagnóstico y detección precoz de los DC, esto no siempre es posible. Hay que tener en cuenta que muchos tipos de DC son evolutivos, lo que implica que no van a ser detectados al nacimiento, ni tampoco durante el periodo de los primeros años de vida. De ahí la gran importancia que tiene que los médicos de atención primaria dispongan de las pautas que les permitan detectar lo antes posible la existencia de algún problema congénito en los pacientes de diferentes edades de su área sanitaria. Porque, de lo precozmente que se produzca la sospecha del correspondiente diagnóstico, y su correcto encauzamiento, va a depender la calidad de vida de ese paciente. Además, son los profesionales sanitarios que más conocen a las personas de su área, por lo que pueden explicar y dar a conocer las medidas de prevención primaria a la población de edad reproductiva.

Por lo tanto, y aunque necesitaríamos hacer varios artículos para exponer otros datos, creemos que con lo resumido en éste y en los artículos previos de esta serie³⁻¹¹, y las guías que se ofrecen a continuación, los médicos de aten-

ción primaria pueden realizar una prevención eficaz tanto primaria como secundaria de DC, favoreciendo que nuestros hijos nazcan sanos. Pero, incluso si presentan alguna patología, sea o no evolutiva, de su actuación puede depender que se diagnostique y se trate al paciente lo más precozmente posible.

Guías de actuación preventiva desde la atención primaria

Los médicos de atención primaria deberían tener presentes las siguientes recomendaciones para todos sus *pacientes en edad reproductiva*, con objeto de reducir su riesgo para DC (que como ya hemos comentado en este curso, es de alrededor del 6% en cada embarazo), así como para los casos en que el paciente tiene algún defecto congénito.

Prevención primaria

1. *Planear los embarazos a edades adecuadas.* Las mujeres deben saber que si se quedan embarazadas a partir de los 35 años tienen un mayor riesgo para anomalías cromosómicas en el recién nacido (o feto). Los hombres, también deben saber que a partir de los 35-40 años, se incrementa el riesgo de mutaciones y la aparición de patologías autosómicas dominantes en la descendencia.
2. *Realizar una planificación del embarazo.* El médico de atención primaria debería informar a sus pacientes en edad reproductiva de los siguientes aspectos: tanto el hombre como la mujer deben modificar ciertos hábitos de su estilo de vida, al menos desde 3 meses antes de abandonar el método anticonceptivo (o de iniciar las relaciones sexuales sin protección), en la siguiente forma: *a)* no ingerir bebidas alcohólicas ni consumir ningún tipo de drogas; *b)* no fumar ni estar expuestos al humo de otros fumadores; *c)* limitar el consumo de cafeína a un máximo de 3 tazas diarias o cantidad equivalente de otras bebidas que la contengan (té, bebidas de cola, mate, etc.); *d)* evitar exposiciones a sustancias químicas tóxicas, extremando las normas de prevención en el medio laboral; *e)* seguir una dieta sana y equilibrada (la mejor es la mediterránea) que garantice un aporte nutritivo adecuado; *f)* seguir una suplementación diaria con ácido fólico (no mayor de 0,4 mg) prescrita por su médico, y *g)* no automedicarse y, ante cualquier problema de salud, consultar al médico. De esta forma, se está favoreciendo que tanto el esperma como el óvulo se formen adecuadamente y sin alteraciones inducidas por esos factores.
3. *Realizar una consulta preconcepcional.* En ella el médico de atención primaria debe llevar a cabo las siguientes acciones preventivas:
 - Realizará una analítica general, para valorar el estado de salud de la mujer, descartando anemias, alteración de la función tiroidea, alteraciones de la glucemia, presencia de procesos infecciosos, etc.
 - Realizará asimismo una analítica para comprobar el estado inmunitario de la mujer para enfermedades de riesgo para DC, como la rubéola, varicela, toxoplasmosis y citomegalovirus, entre otras. Además, se comprobará el estado inmunitario de la mujer y su

pareja para enfermedades infecciosas con riesgo de transmisión, tanto sexual, como vertical maternofetal (hepatitis C, sida, etc.).

- Indicará la vacunación en todos los casos necesarios, así como otras medidas preventivas en los casos de las parejas con infecciones de transmisión sexual.
- Identificará pacientes (tanto hombres como mujeres) que deseen planear un embarazo, y que tengan enfermedades crónicas que conlleven tratamientos farmacológicos crónicos, y les informará de la importancia que tiene esta consulta preconcepcional. Así se podrán evitar exposiciones, tanto paternas como maternas, que incrementen el riesgo para DC cuando actúan durante la gestación o durante el proceso de maduración de los gametos y se podrán valorar las alternativas farmacológicas que, controlando la enfermedad, conllevan un menor riesgo reproductivo. En esta consulta pregestacional, el médico evaluará, en el caso de la mujer que desea quedarse embarazada, el tipo de enfermedad y el tipo de medicación, con objeto de saber si está expuesta o no a medicamentos de riesgo para DC. Dependiendo de la enfermedad de la que se trate, y de las posibles alternativas, el médico de atención primaria derivará a la paciente a su especialista para que éste valore el tratamiento más adecuado durante la gestación (por ejemplo, al neurólogo en caso de pacientes epilépticas, etc.). El objetivo es elegir un tratamiento que controle eficazmente la enfermedad materna y que no conlleve riesgo (o el que menos riesgo suponga) para el embrión o feto.
- Informará a las mujeres que si tienen fiebre alta estando embarazadas, en cuanto la confirmen deben tomar un antitérmico (por ejemplo, paracetamol, si no es alérgica al mismo) y acudir sin demora a su médico.
- Indagará si existe consanguinidad entre la pareja, así como patologías congénitas en la familia del padre o de la madre y derivará a la pareja a un departamento de genética en los casos que lo requieran, para un adecuado asesoramiento genético.
- Por último, el médico de atención primaria derivará a la mujer a su ginecólogo, para que éste, y también previamente a la gestación, le realice un reconocimiento que descarte infecciones u otros problemas ginecológicos.

Ante cualquier duda sobre el potencial riesgo de una enfermedad, un tratamiento farmacológico o cualquier otro factor ambiental, los médicos de atención primaria de nuestro país pueden consultar con el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) (tel.: 918 222 435). En el SITTE el médico recibirá información especializada e individualizada por las características de la paciente objeto de la consulta, sobre el factor o factores por los que consulte. Dicha información se le dará por teléfono, y si lo desea, mediante un informe escrito enviado por correo.

Pacientes con defectos congénitos

1. *Cuando el problema ya se ha diagnosticado previamente.* En estos casos, el paciente llega a la consulta de atención primaria con las medidas y programa de seguimiento

ya establecidos. En estos casos, la consulta de atención primaria es fundamental para la detección precoz de cambios en la evolución del paciente que pudieran hacer necesaria una variación en los tratamientos o pautas de seguimiento.

2. *Cuando el problema no se ha detectado (sobre todo en procesos evolutivos).* Aunque las guías que se expusieron en el capítulo relacionado con los síndromes de microdelección son también válidas para los pacientes que inician cualquier proceso patológico evolutivo durante la infancia, es necesario insistir en lo siguiente. El nivel sanitario de atención primaria es fundamental para la detección precoz de cualquier desviación de la normalidad o incluso retroceso en el desarrollo. Precisamente esa detección precoz redundará en un gran beneficio para el paciente, evitando los efectos indeseados que pudiera tener la falta de valoración de ciertas características patológicas bien por su levedad, o por atribuir las a otros factores. Por tanto, siempre que un paciente, sobre todo durante la infancia y la pubertad, presente alguna alteración del desarrollo en cualquiera de sus manifestaciones (sean físicas, psíquicas, funcionales, sensoriales o motoras), por pequeñas que sean, hay que mantenerse alerta para observar si se mantienen o progresan. En este caso, el paciente debe ser derivado sin mucha demora al servicio correspondiente de atención especializada, incluyendo un servicio de genética si se estima conveniente o necesario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. González de Dios J. Aproximación al concepto de prevención cuaternaria en Genética y Dismorfología Clínica. Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol. 2005;4:40-6. Disponible en: <http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC.04.pdf>.
2. Mendioroz J, Bermejo E, Marshall JD, Naggert JK, Collin GB, Martínez-Frías ML. Presentación de un caso con síndrome de Alström: Aspectos clínicos, moleculares y guías diagnósticas y anticipatorias. Med Clin (Barc). 2008;131:741-6.
3. Martínez-Frías ML. Editorial: La prevención de defectos congénitos en Atención Primaria. Semergen. 2010;36:119-20.
4. Martínez-Frías ML. Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas. Semergen. 2010;36:135-9.
5. Martínez-Frías ML. Actualización de conocimientos sobre formación de los gametos. Procesos de meiosis y fecundación. Semergen. 2010;36:216-20.
6. Martínez-Frías ML. Estructura y función del ADN y de los genes. I Tipos de alteraciones de la función del gen por mutaciones. Semergen. 2010;36:273-7.
7. Martínez-Frías ML. Estructura y función del ADN y de los genes. II Tipos de alteraciones de la función del gen por procesos epigenéticos. Semergen. 2010;36:332-5.
8. Bermejo Sánchez E. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal y por comunidades autónomas. Causas de las variaciones de las frecuencias. Semergen. 2010;36:449-55.
9. Martínez-Fernández ML, Sánchez-Izquierdo MD, Martínez-Frías ML. Resumen de la evolución de las técnicas de citogenética y genética molecular para la identificación de las

- alteraciones genéticas del desarrollo embrionario. *Semergen*. 2010;36:520-5.
10. Martínez-Fernández ML, Bermejo E, Martínez-Frías ML. Ejemplos clínicos de alteraciones crípticas del ADN, y guías para sospechar que un niño pueda tener alguna alteración críptica o molecular. *Semergen*. 2010;36:573-8.
 11. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Tratamiento farmacológico de la mujer embarazada: fármacos contraindicados durante el embarazo. *Semergen*. 2010;36:579-85.
 12. Martínez-Frías ML, Grupo de trabajo del ECEMC. Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:609-16.