

Inmunodeficiencias primarias en España. Datos del Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias. REDIP 1980-1999*

Núria Matamoros Florí, Joan Milá Llambí y Jaume Pons de Ves

Servei d'Immunología. Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca.

Inmunodeficiencias primarias; Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades causadas por alteraciones congénitas de alguno de los componentes del sistema inmune, cuya característica principal es la de presentar una susceptibilidad inusual a las infecciones, que pueden ser provocadas por hongos, bacterias o virus y siempre se caracterizan por su frecuencia y/o gravedad. Hasta hace pocos años las IDP eran enfermedades de difícil diagnóstico y, por lo general, mal pronóstico. Los avances en el conocimiento de los componentes y funcionamiento del sistema inmune y de las técnicas de biología molecular han contribuido a mejorar el conocimiento de estas enfermedades, aún minoritarias, y a facilitar su diagnóstico. La última clasificación de las IDP realizada por un grupo de expertos patrocinados por la IUIS se publicó en 1999¹.

A pesar de todos estos progresos las IDP son enfermedades que, aún con demasiada frecuencia, no se incluyen de forma rutinaria entre los diagnósticos diferenciales al estudiar un paciente con infecciones de repetición. La consecuencia más inmediata de esta situación es una tasa baja de diag-

nósticos y en muchas ocasiones, tal como se demuestra en este trabajo, la existencia de un intervalo de tiempo muy amplio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, lo que produce en muchas ocasiones alteraciones irreversibles que condicionan la evolución posterior del paciente y su esperanza de vida; calculado este intervalo para alguna de las IDP registradas, se ha obtenido una demora media de 30 meses para el déficit de IgA (D IgA), 32 meses para la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) y se eleva hasta los 132 meses para la inmunodeficiencia variable común (IVC) (**tabla 1**). La media de edad al diagnóstico de los pacientes registrados fue de 10 años (3.650 días), el paciente más joven tenía 1 día, al existir historia familiar previa, y el mayor 73 años (**tabla 2**).

Las experiencias previas de registros nacionales de IDP en países como Italia², Suecia³, Suiza⁴, Japón⁵ y Dinamarca⁶ y del realizado en nuestro país en Cataluña⁷, estimularon la idea de iniciar un registro en España (REDIP)⁸, para intentar a través del mismo colaborar a diagnosticar más y mejor las IDP. Así pues, el propósito inicial del Registro Español de Inmu-

TABLA 1

Intervalo síntoma diagnóstico

IDP	Media (días)	Desviación estándar (días)	Mediana (días)	Mínimo (días)	Máximo (días)
Agammaglobulinemia	894	1.456	1.095	1	7.665
Inmunodeficiencia variable común	3.905	5.041	1.825	1	28.105
Deficiencias de células T y combinadas	456	602	146	1	2.920

TABLA 2

Edad al diagnóstico

IDP	Media (días)	Desviación estándar (días)	Mediana (días)	Máximo (días)
Total	4.712	6.307	1.825	29.200
Deficiencias predominantes de anticuerpos	4.979	5.760	2.555	29.930
Agammaglobulinemia	1.226	1.544	730	8.030
Déficit de IgA	3.668	4.252	2.190	28.105
Deficiencias de subclases de IgG	9.337	9.753	2.920	28.835
Inmunodeficiencia variable común	9.665	6.880	8.577	29.930
Deficiencias de complemento	9.873	6.183	9.672	27.740

nodeficiencias Primarias (REDIP) fue el de recoger datos epidemiológicos de las IDP y posteriormente, una vez establecido, utilizar el registro como centro coordinador para ofrecer información a todos los profesionales participantes, de los avances que se producen en el campo de las IDP referida en particular al diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estos pacientes; la información se extiende también a las posibilidades tanto nacionales como internacionales de realización de nuevas técnicas diagnósticas o de aplicación de terapéuticas especiales.

Material, métodos y resultados

En este trabajo se presentan los resultados estadísticos y epidemiológicos obtenidos a través del REDIP de los pacientes con IDP diagnosticados en España entre enero de 1980 y mayo de 1999. En 1992 se diseñó una encuesta con el fin de crear una base de datos que pudiera ser útil para el REDIP. La encuesta recoge el sexo y la edad del paciente, el tipo de IDP según la última clasificación de la OMS y algunos parámetros analíticos que pueden ser relevantes para el diagnóstico y clasificación de la inmunodeficiencia. La historia clínica incluye datos relativos a la heren-

*La lista de los facultativos colaboradores en el REDIP se expone al final del artículo

Correspondencia: Dra. N. Matamoros Florí.
Servei d'Immunología. Hospital Universitari Son Dureta.

Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca.

Correo electrónico: INSAINM@hsd.es

Recibido el 18-6-1999; aceptado para su publicación el 24-11-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 96-100

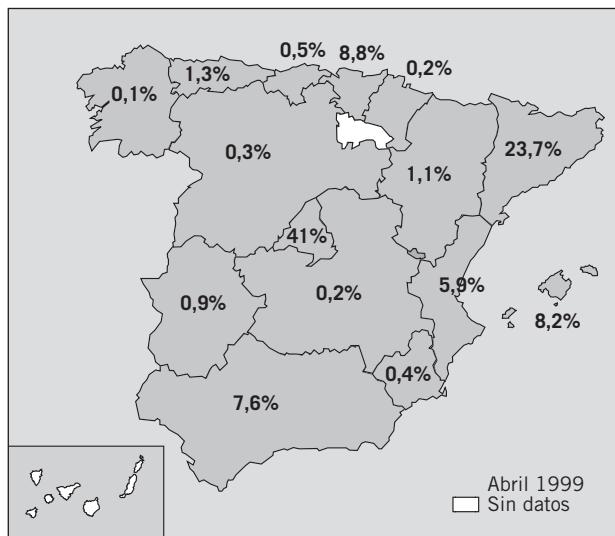


Fig. 1. Contribución por comunidades autónomas al registro.

cia, fecha de inicio de síntomas y fecha de diagnóstico, y en el apartado de manifestaciones clínicas se hace especial referencia a las enfermedades más frecuentemente asociadas a las IDP, como infecciones de repetición, procesos alérgicos, autoinmunidad y cáncer. El estudio de los tratamientos aplicados hace mención especial al trasplante de médula ósea y a la terapéutica sustitutiva con gammaglobulina. Las encuestas del REDIP fueron remitidas entre febrero y marzo de 1993 a un total de 154 hospitales de la red pública o concertados de todo el territorio español; las características de estos hospitales y de los servicios médicos contactados quedan recogidos en la [tabla 3](#).

Con el fin de realizar una primera valoración de la idoneidad de la encuesta diseñada, así como de su aceptación y el grado de respuesta por parte de los servicios contactados, se realizó un primer análisis de las recibidas ($n = 766$) hasta septiembre de 1993. De un total de 154 hospitales contactados, 24 remitieron encuestas. De los hospitales con más de 500 camas se obtuvo respuesta de 16 de un total de 70 contactados, 7 de 39 de los que tenían entre 200 y 500 camas y uno de los 45 con menos de 200 camas. Las encuestas recibidas fueron remitidas, en orden decreciente, por los servicios de inmunología, pediatría y alergia. Por comunidades autónomas destacaron en cifras absolutas de casos remitidos y también en orden decreciente Madrid, Cataluña y Baleares; en las tres comunidades ya existían equipos multidisciplinarios con dedicación especial a las IDP.

A 30 de abril de 1999 se han registrado 1.552 pacientes y la cifra de hospitales que han participado en el REDIP ha pasado de 27 a 52. Inmunología, pediatría y alergia, son las especialidades que han remitido un mayor número de registros y representan cerca del 85% de los recibidos, los restantes han sido remitidos por los servicios de medicina interna, hematología, neumología, gastroenterología y dermatología en proporciones variables. La adscripción geográfica de los pacientes registrados es aún muy heterogénea, y por comunidades autónomas se mantiene el predominio en número de casos remitidos de Madrid, Cataluña y Baleares ([fig. 1](#)). Las IDP más registradas son las que pertenecen al grupo de IDP predominantemente de anticuerpos; en este grupo el DlgA y la IVC son las más numerosas con 603 y 317 casos, respectivamente. Le siguen la ALX, con 58 casos, y la deficiencia de subclases de IgG (DlgG), con 56. Un número

TABLA 3

Descripción de los servicios médicos contactados inicialmente (febrero-marzo 1993)

Hospitales	Número	Servicios médicos	Cuestionarios
> 500 camas	70	Medicina interna, alergia, gastroenterología, pediatría	
200-500 camas	39	Inmunología, hematología, dermatología, neumología, reumatología	
< 200 camas	45	Medicina interna, hematología, dermatología, pediatría, neumología	
Total	154	Medicina interna, pediatría	915

TABLA 4

Número total y porcentaje de inmunodeficiencias primarias registradas en España (enero 1980-abril 1999)

IDP	Número	Porcentaje
1. Agammaglobulinemia	64	4,1
2. Inmunodeficiencia variable común	317	20,4
3. Síndrome de hiper-IgM	33	2,1
4. Deficiencia de IgA	580	37,4
5. Deficiencia de subclases de IgG	56	3,6
6. Deficiencia de IgA + deficiencia de subclases de IgG	23	1,5
7. Deficiencia de anticuerpos específicos	5	0,3
8. Hipogammaglobulinemia transitoria del lactante	15	1
9. Anomalía de Di George	34	2,2
10. Inmunodeficiencia combinada grave	74	4,8
11. Déficit de ADA	5	0,3
12. Déficit de PNP	1	0,1
13. Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X	4	0,3
14. Deficiencia de HLA de clase II	4	0,3
15. Disgenesia reticular	4	0,3
16. Déficit primario de CD4	4	0,3
17. Enfermedad granulomatosa crónica	58	3,7
18. Síndrome de Wiskott-Aldrich	25	1,6
19. Síndrome de Omenn	4	0,3
20. Ataxia-telangiectasia	42	2,7
21. Enanismo de miembros cortos	1	0,1
22. Anesplenía congénita	3	0,2
23. Neutropenia congénita	19	1,2
24. Síndrome de Chediak-Higashi	3	0,2
25. Defecto de adhesión leucocitaria (LAD I)	4	0,3
26. Candidiasis mucocutánea crónica	24	1,6
27. Deficiencia de G6PD	1	0,1
28. Síndrome de hiper-IgE	22	1,4
29. Deficiencias de complemento	104	6,7
30. Otras	19	1,2
Total	1.552	100

ADA: adenosindesaminasa; PNP: purina nucleósido fosforilasa; G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

ro inferior pero importante de casos corresponde a inmunodeficiencias combinadas (IDC) y de células T (DT) con un total de 218; la enfermedad crónica granulomatosa está representada por 44 pacientes. En menor número han sido registradas otras inmunodeficiencias como la ataxia-telangiectasia (AT), el síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA), el de hiper-IgM (SHlgM), la anomalía de Di George, el síndrome de hiper-IgE y la candidiasis mucocutánea crónica; el déficit de Cl inhibidor (DCl-inh) ha sido la deficiencia de complemento más registrada, con 86 casos del total de las registradas en este apartado. En la [tabla 4](#) se sumarizan el número total y frecuencia de todas las IDP registradas en el REDIP.

La comparación de los datos del REDIP a abril de 1999, con los obtenidos por el ESID (Registro Europeo) hasta la misma fecha, no presenta diferencias significativas ([fig. 2](#)) y se con-

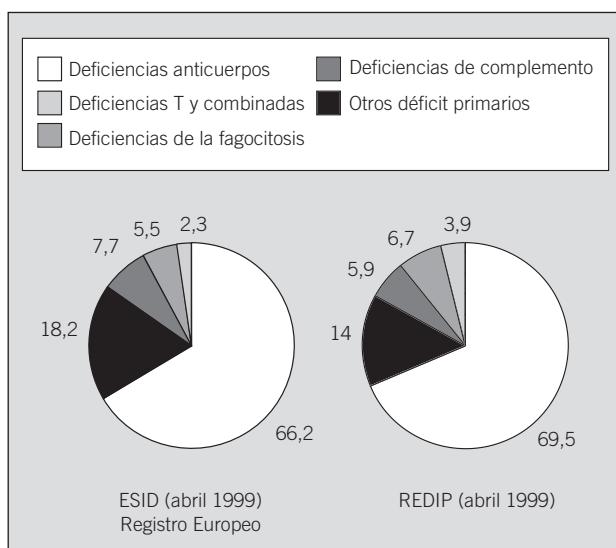


Fig. 2. Comparación de datos entre ESID y REDIP.

TABLA 5

Incidencia de inmunodeficiencias primarias por 10⁶ nacidos vivos y períodos de 5 años en España

IDP	1980-1984	1985-1989	1990-1994
Deficiencias de anticuerpos totales	0,96	1,2	1,4
Deficiencias combinadas totales	0,01	0	0,005
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	0,11	0,06	0,05
Inmunodeficiencia variable común	0,3	0,3	0,4
Síndrome de hiper-IgM	0,05	0,02	0,02
Deficiencia de IgA	0,5	0,7	0,8
Ataxia telangiectasia	0,05	0,04	0,05
Síndrome de Wiskott Aldrich	0,04	0,02	0,01
Total	1,5	1,6	2,0

TABLA 6

Incidencia de inmunodeficiencias primarias por 10⁶ nacidos vivos y períodos de 5 años en las Islas Baleares

IDP	1980-1984	1985-1989	1990-1994
Deficiencias de anticuerpos	4,5	4,4	7,6
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	0	0,005	0,005
Inmunodeficiencia variable común	2,13	0,6	1,7
Síndrome de hiper-IgM	0,6	0	0
Deficiencia de IgA	1,8	3,0	3,4
Total	6,1	5,6	10,4

TABLA 7

Número y porcentaje de neoplasias y autoinmunidad registrados en el REDIP

IDP	Casos	Neoplasias (n)	Neoplasias (%)	Autoinmunidad (n)	Autoinmunidad (%)
Agammaglobulinemia	64	1	1,6	1	1,6
Inmunodeficiencia variable común	317	8	2,5	16	5
Síndrome hiper-IgM	33	1	3	7	21,2
Deficiencia de IgA	601	1	0,2	25	4,2
Deficiencia de subclases de IgG	56	—	—	1	1,8
Anomalía de Di George	34	1	2,9	1	2,9
Ataxia-telangiectasia	42	2	4,8	3	7,1
Síndrome de Wiskott-Aldrich	25	1	4	5	20
Candidiasis mucocutánea crónica	24	—	—	1	4,2
Enfermedad granulomatosa crónica	58	—	—	1	1,7
Deficiencia de C2	10	—	—	1	10
Otros	61	2	3,3	3	4,9
Total	1.552	17	1,1	65	4,2

firma en ambos registros la contribución mayoritaria de las IDP predominantemente de anticuerpos al total de IDP, seguidas por el grupo de las IDP combinadas y de células T. A partir de datos demográficos oficiales de España y las Islas Baleares se ha calculado la incidencia por millón de nacidos vivos y períodos de 5 años (1980-1984, 1985-1989, 1990-1995) del grupo de IDP predominante de anticuerpos, en que se incluyen la ALX, el SH IgM, la IVC, el DlgA y de subclases de IgG. De forma individualizada se ha calculado la incidencia de la IVC, el síndrome de HlgM, la ALX, el SWA y la AT; también se ha estudiado de forma individualizada la incidencia de las IDP clasificadas en el grupo de las IDS (tablas 5 y 6).

Las características geográficas de la comunidad autónoma de las Islas Baleares, con un único hospital de referencia para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades y un servicio dedicado con especial interés al tema de las IDP, permitió asumir que el número casos registrados en esta comunidad podría ser, en estas condiciones, próxima al 100%. Los datos de Baleares se utilizaron como valor de referencia para obtener la razón de incidencia estandarizada (RIE) de las IDP en España en el período comprendido entre 1990 y 1994. La RIE obtenida fue del 20,34% con un error estándar de 1,03 y un intervalo de confianza del 95% de 18,32-22,35. Si esta RIE se aplica a los 390 casos registrados en toda España en el período 1990-1994 se obtiene un total de 1.917 casos esperados para el mismo período de tiempo y población.

Esta cifra puede significar que nos encontramos ante un subregistro de pacientes o bien ante una tasa baja de diagnósticos; datos indirectos, como el consumo e indicaciones terapéuticas de la gammaglobulina en distintos centros hospitalarios del país y la evolución en el número de casos de pacientes registrados diagnosticados *de novo*, a medida que el REDIP se ha ido implantando, parecen apoyar en primer lugar la hipótesis de una tasa baja de diagnósticos y en menor medida la falta de registro de los pacientes una vez diagnosticados.

De las características clínicas de los pacientes destaca que aproximadamente el 60% de los enfermos con deficiencias de anticuerpos presentaron infecciones del tracto respiratorio superior y un 20% infecciones gastrointestinales y cuadros de malabsorción, causadas en la mayoría de los casos por *Giardia lamblia*. Enfermedades autoinmunes se presentaron en 65 pacientes (4,2%). La asociación más frecuente en el DlgA fue la artritis juvenil en 6 pacientes, el lupus eritematoso sistémico en 2 y el vitíligo en 3; otros pacientes presentan en el suero autoanticuerpos de distintas especificidades sin manifestación clínica. Asociados a la IVC, 5 pacientes presentaron anemia hemolítica autoin-

mune, 3 púrpura trombocitopénica idiopática, 2 vitílico, uno artritis reumatoide y uno anemia megaloblástica. Cinco pacientes con SWA (20%) y 7 con síndrome de SH IgM (21,2%) presentaron procesos autoinmunes diversos. Diecisiete de 1.552 pacientes (1,1%) desarrollaron cáncer, 7 pacientes con IVC; 6 padecieron un carcinoma gástrico, uno renal y otro testicular. El resto de enfermedades neoplásicas fueron 8 linfomas con asociación diversa y un paciente con ALX que presentó un carcinoma gástrico. Las IDP asociadas a autoinmunidad o neoplasia quedan recogidas en la [tabla 7](#).

La edad media de diagnóstico ha aumentado de forma considerable, de 6 a 10 años al comparar los datos del REDIP obtenidos en 1997 con los actuales; esta variación es consecuencia del mayor número de pacientes diagnosticados en la edad adulta de IDP predominantemente de anticuerpos, y esta tendencia se mantendrá con toda probabilidad en los próximos años.

Los tratamientos específicos aplicados han sido fundamentalmente dos: el trasplante de médula ósea (TMO) y la gammaglobulina intravenosa. El TMO se ha llevado a cabo en 37 pacientes, 29 (78%) diagnosticados de IDC o DCT. La gammaglobulina intravenosa se aplica actualmente como terapia sustitutiva a 365 pacientes, de los cuales 260 pertenecen al grupo de deficiencias de anticuerpos; el resto comprenden un heterogéneo grupo de pacientes, especialmente del grupo de inmunodeficiencias de células T o combinadas, en que la gammaglobulina se utiliza como terapia coadyuvante.

Consideraciones finales

A lo largo de este trabajo se ha intentado demostrar que el interés de crear un registro de pacientes con inmunodeficiencias primarias no está basado exclusivamente en la obtención de datos epidemiológicos. En el caso de España ha servido para aumentar el conocimiento y el interés entre el colectivo médico por el diagnóstico y tratamiento de las IDP. El número total de pacientes registrados y su incremento paulatino, junto al de los hospitales participantes, parecen confirmar que la cobertura de la encuesta realizada en un principio fue correcta y que el registro mantiene una aceptable vitalidad. A pesar de que el 96% de los registros han sido remitidos por los grandes hospitales con mayor número de camas y recursos diagnósticos, es muy positivo que un 4% de los pacientes (42) hayan sido enviados por hospitales comarcales, lo que confirma el interés de incluirlos en el estudio.

El conocimiento de las frecuencias relativas de distintas IDP pueden tener un interés especial en el momento de planificar las necesidades en el territorio español de unidades de TMO o la cantidad de gammaglobulina endovenosa necesaria para cubrir el consumo de estos pacientes. Los datos obtenidos en la Comunidad Balear extrapolados al resto de España demuestran que el número de IDP debe ser superior al que conocemos actualmente; la validez de estas cifras viene refrendada por la coincidencia de los resultados de incidencia de IVC obtenidos en las Islas Baleares en el período 1990-1994 y las del registro del Reino Unido para el período 1994-1996: 1,7 por millón de habitantes; por el contrario, en el REDIP esta cifra se sitúa en sólo 0,37 por millón de habitantes para el período 1990-1994.

Los datos obtenidos del intervalo existente entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de la enfermedad demuestran la necesidad urgente de rebajarlo; la aplicación precoz de tratamientos puede en ocasiones curar al paciente y, en otras, mejorar drásticamente su calidad y esperanza de vida. Son

cada día más numerosas las IDP en que puede realizarse el estudio molecular en pacientes, posibles portadores o el diagnóstico prenatal. En este sentido es esencial promover y facilitar estos estudios, en ocasiones de difícil acceso o poco conocidos, al mayor número de profesionales, cuestión en la que el REDIP ha demostrado su utilidad al actuar como agencia de información.

La inclusión de nuevas inmunodeficiencias primarias en la clasificación de la OMS, junto con la mejora y el más fácil acceso a técnicas diagnósticas, ha dado lugar a un mayor número de diagnósticos y ha hecho difícil comparar los datos del REDIP con los de otros registros nacionales que fueron publicados en la década pasada. Por esta razón el REDIP ha sido comparado con el registro europeo ESID, que incluye 8.053 pacientes remitidos desde 26 países europeos. Desde el REDIP y hasta marzo de 1999 se han remitido 1.200 registros al ESID. Para facilitar esta comparación las inmunodeficiencias se han dividido en cinco grupos: *a) deficiencias de anticuerpos; b) deficiencias combinadas y de células T; c) alteraciones de la fagocitosis; d) deficiencias del sistema complemento, y e) un grupo de otras inmunodeficiencias que incluyen enfermedades como el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, el síndrome de hiper-IgE, los déficit de interleucinas, las mutaciones en los receptores para interleucinas, la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia y el déficit primario de CD4.*

No existen diferencias significativas entre el ESID y el REDIP en cifras porcentuales entre los registros pertenecientes al grupo de deficiencias de anticuerpos o al de deficiencias combinadas y de células T. Por el contrario, el número de deficiencias del sistema mononuclear fagocítico registradas en el ESID es más del doble que las del REDIP, mientras que el REDIP presenta un número superior de deficiencias del complemento. Los datos confirman, al igual que ocurre en registros previos, la mayor contribución del grupo de deficiencias de anticuerpos, seguido por el grupo de deficiencias combinadas y de células T al total de IDP. Las diferencias observadas para algunos grupos entre el ESID y el REDIP no son estables y en estos momentos son la expresión de la juventud de los registros; en este sentido, el ESID ha sufrido importantes variaciones en la incidencia de distintas IDP como consecuencia de la incorporación de nuevos países con registros parciales. Estas variaciones también se observan en el registro latinoamericano (LAGID) de reciente publicación⁹.

Han sido incluidos en el REDIP 529 pacientes que reciben terapia sustitutiva con gammaglobulina intravenosa; si calculamos una dosis media de 0,4 g/kg de peso y una media de peso de 40 kg por paciente, la cantidad de gammaglobulina consumida cada 21 días es de 8.446 g. Esta cifra puede incrementarse si, tal como se prevé por la evolución del REDIP, aumenta el número de pacientes diagnosticados; es un dato importante, no sólo por las implicaciones económicas que tiene como consecuencia del elevado coste de la gammaglobulina, sino también para poder asegurar la cantidad necesaria de producto, que es limitada, como todos los derivados del fraccionamiento del plasma humano.

En conclusión, el papel de los registros de inmunodeficiencias primarias es fundamental no sólo para dar a conocer especialmente al colectivo médico sus características epidemiológicas, sino también para facilitar el acceso a nuevos diagnósticos y tratamientos y promover la colaboración entre diferentes grupos, todo ello encaminado a ofrecer una mejor atención a los pacientes con inmunodeficiencias primarias¹⁰.

Facultativos colaboradores en el REDIP:

Abad E. (H. Germans Trias-Badalona); Aguinaco R. (H. Zumárraga-Guipúzcoa); Albadalejo A. (H. Virgen del Rosell-Cartagena) Alduan M. (H. Ntra. Sra. Aránzazu-San Sebastián); Alonso C. (H. Reina Sofía-Córdoba); Altés J. (H. Vilafranca del Penedés); Álvarez C. (H. Central-Oviedo); Alzina V. (Clínica Universitaria-Pamplona); Antepara I. (H. Basurto); Antich J.L. (H. General-Palma de Mallorca); Aramburu V. (H. Ntra. Sra. Aránzazu-San Sebastián); Arzellus M. (Centro Salud-San Sebastián); Asensi O. (H. Parc Taulí-Sabadell); Avilés M.^a J. (H. Los Arcos-Santiago de la Ribera); Azofra García J. (I. Nacional Silicosis-Oviedo); Badell M. (H. Sant Pau-Barcelona); Ballester A. (H. Sant Jaume-Calella); Barrero (H. Cruces-Baracaldo); Barrio F. (H. General Básico Aخارquia-Vélez); Basomba A. (H. La Fe-Valencia); Berakoetxea (H. Montetoro-Maó); Berto J. (H. La Fe-Valencia); Bertrán J.M. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); Bilbao A. (H. Cruces-Baracaldo); Bosque M. (H. Parc Taulí-Sabadell); Botey J. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); Buades J. (H. J. March-Buñola); Camacho (H. Ntra. Sra. Aránzazu-San Sebastián); Campos A. (H. La Fe-Valencia); Campos (H. San Carlos-Madrid); Canet R. (H. Can Misses-Eivissa); Capdevila J.A. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); Casas C. (H. Virgen del Rocío-Sevilla); Castellón P. (H. Virgen de Arrixaca-Murcia); Ciria L. (H. Son Dureta-Palma de Mallorca); Cobos (H. Vall d'Hebron-Barcelona); Cordón A. (H. Carlos Haya-Málaga); Cosano A. (H. Reina Sofía-Córdoba); De Gracia J. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); De la Calle O. (H. Sant Pau-Barcelona); De la Torre P. (H. Ntra. Sra. de Aránzazu-San Sebastián); De Paz J.A. (H. San Carlos-Madrid); Dorca J. (H. Bellvitge-Hospital de Llobregat); España P. (H. Galdakao-Galdakao); Español T. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); Etxeberria M. (H. Ntra. Sra. Aránzazu-San Sebastián); Fernández L. (H. S. Pedro de Alcántara-Cáceres); Figueroa M. (H. San Carlos-Madrid); Fontán G. (H. La Paz-Madrid); Franch (H. Monte Toromaó); Gallo F. (H. General Yagüe-Burgos); Galve M. (H. Central-Oviedo); Gamboa P. (H. Basurto-Bilbao); García A.M. (H. Virgen de Arrixaca-Murcia); García J.M. (H. Cruces-Bilbao); García Pintado (Mutua-Terrassa); García Ruiz J.M. (H. León); Gonzalo G. (H. Infanta Cristina-Badajoz); Garmendia A. (H. Ntra. Sra. Aránzazu-San Sebastián); Giner A. (H. La Fe-Valencia); Giraldo P. (H. Miguel Servet-Zaragoza); Gómez R. (H. Cangas de Narcea); González R. (H. Sant Joan-Alacant); Guadarrama (H. Vilafranca del Penedés); Hernández D. (H. La Fe-Valencia); Hernández J. (H. Cáceres); Infante D. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); Jaureguil (H. Basurto-Bilbao); Jiménez (H. San Carlos-Madrid); Latour J. (H. Virgen de Arrixaca-Murcia); Liñán S. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); López C. (H. La Paz-Madrid); Madrazo J.L. (H. Virgen del Rocío-Sevilla); Madroñero A. (Centro de Salud La Vileta-Palma de Mallorca); Malek T. (H. General-Castelló); Manzanares J. (H. 12 de Octubre-Madrid); Marco M.T. (H. Parc Taulí-Sabadell); Marín M. (H. 12 de Octubre-Madrid); Marín Serra J. (H. Gandia); Martín Mateos (H. Sant Joan de Déu-Barcelona); Martínez F. (H. La Paz-Madrid); Matamoros N. (H. Son Dureta-Palma de Mallorca); Meseguer J. (H. General-Castelló); Mir A. (H. J. March-Buñola); Mir I. (H. J. March-Buñola); Molinos L. (H. Central-Oviedo); Morales C. (H. Clínico-Valencia); Moreno F. (H. Puerta del Mar-Cádiz); Muñoz (H. La Fe-Valencia); Nadal S. (H. Son Dureta-Palma de Mallorca); Nieto (H. La Fe-Valencia); Ortega J.J. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); Ortega Calvo (H. Virgen del Rocío-Sevilla); Pérez C. (H. General-Albacete); Peris A. (H. La Fe-Valencia); Picado C. (H. Clínic-Barcelona); Pieltain R. (H. San Carlos-

Madrid); Plaza A. (H. Sant Joan de Déu-Barcelona); Ramos E. (H. Central-Oviedo); Renom F. (H. General-Palma de Mallorca); Ribas M. (H. Central-Oviedo); Rico J. (Ambulatorio Amara); Rocandio (Centro de Salud Lazcano); Roig M. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); Ruiz J. (H. 12 de Octubre-Madrid); Ruiz Contreras (H. 12 de Octubre-Madrid); Sala J. (H. Central-Oviedo); Salas (H. Son Dureta-Palma de Mallorca); Sampaio (H. Cádiz); Sánchez B. (H. Virgen del Rocío-Sevilla); Sánchez J. (H. 12 de Octubre-Madrid); Sánchez Jiménez J. (H. Sant Jaume-Calella); Sebastián D. (H. Carlos Haya-Málaga); Sécu J. (H. Sant Joan de Déu-Barcelona); Sedeño M. (H. Creu Roja-Palma de Mallorca); Sierra J. (H. Sant Joan de Déu-Barcelona); Togores B. (H. Son Dureta-Palma de Mallorca); Tormo R. (H. Vall d'Hebron-Barcelona); Torres C. (H. Clínic-Barcelona); Trias L. (H. Central-Oviedo); Urruzuno P. (H. 12 de Octubre-Madrid); Valencia A. (H. San Carlos-Madrid); Vázquez R. (H. Carlos Haya-Málaga); Vendrell M. (H. Girona); Vidal R. (H. General-Palma de Mallorca); Vidaller A. (H. Bellvitge-Hospital de Llobregat); Villa-Elizagorta I. (Clínica Universitaria-Pamplona); Villalonga C. (H. Son Dureta-Palma de Mallorca); Zabala J. (H. Basurto-Bilbao); Zubay J.M. (H. Gregorio Marañón-Madrid).

Agradecimiento

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los Dres. Gumersindo Fontán, del Hospital La Paz (Madrid), y Teresa Español, del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), miembros fundadores y activos colaboradores del REDIP; a los Dres. Elena Cabeza, Isabel Garau y Juli Rifá por los estudios estadísticos, y a todos los compañeros que han registrado sus pacientes y sin cuya colaboración desinteresada el REDIP no se habría realizado.
El REDIP está subvencionado desde su inicio por la Conselleria de Sanitat i Consum del Govern Balear.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Primary immunodeficiency diseases: report of a IUIS Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (Supl 1): 1-28.
2. Luzzi G, Businco L, Aiuti F. Primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report of the national register in children and adults. *J Clin Immunol* 1983; 3: 316-320.
3. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children. *J Clin Immunol* 1982; 2: 86-92.
4. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 1988; 8: 479-485.
5. Hayakawa Y, Iwata T, Yata J, Kobayashi N. Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndrome. *J Clin Immunol* 1981; 1: 31-39.
6. Hertel T, Koch C. Updating of the Danish registry of primary immunodeficiencies. En: Vossen J, Griscelli C, editores. *Progress in immunodeficiency disease and therapy II*. Amsterdam: Elsevier, 1986; 329-332.
7. Español T, García MR, García JA, Muñoz F, Martín MA, Sierra JI et al. Inmunodeficiencias primarias en Cataluña. *Inmunología* 1985; 4: 50-52.
8. Matamoros N, Milá J, Español T, Raga S, Fontán G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the national registry in children and adults. *J Clin Immunol* 1997; 17: 333-339.
9. Zelazko M, Carneiro-Sampaio M, Cornejo de Luigi M, García de Olarte D, Porras O, Berrón R et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America. First report from eight countries participating in the LAGID. *J Clin Immunol* 1998; 18: 161-166.
10. REDIP. En Internet: <http://www.hsd.es/inm>