

Derrame pleural en enfermedad de Milroy (Pleural effusions in Milroy's disease)

Juan José Celis-Jiménez¹✉, María Daniela Barrios-Morales¹, Lorena Verónica Martínez-Zamora¹, Sara Inés Briceño-Berbesi¹, José David Betancourt-Salinas¹, Francisco Cammarata-Scalisi²

¹ Estudiante de Pregrado de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

² Profesor de la Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes

[CASO CLÍNICO]

Recibido: 06 de Junio de 2012. Aceptado: 10 de Octubre de 2012.

Resumen

La enfermedad de Milroy, también conocida como linfedema congénito primario, fue descrita inicialmente en 1892 por William Forsyth Milroy. Es una afección que se presenta generalmente en el nacimiento, o bien durante la infancia, de origen genético con patrón de herencia autosómico dominante, causada por un defecto en el receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular *VEGFR3*, lo que conlleva a hipoplasia o aplasia de vasos linfáticos, mayormente de miembros inferiores hecho que se manifiesta por aumento de volumen de las mismas. Esta condición en ocasiones extraordinarias se complica con derrame pleural, motivo por el cual reportamos el caso de paciente femenino, de 39 años de edad, diagnosticada a través de clínica y paraclínica, y revisión de la literatura con el propósito de establecer formas de presentación, complicaciones presentes, diagnóstico diferencial y terapéutica

Palabras clave

Enfermedad de Milroy, *VEGFR3*, derrame pleural, complicación.

Abstract

Milroy's disease, also known as primary congenital lymphedema, was described in 1892 by William Forsyth Milroy, and is an affection, that usually occurs at birth, or during the infancy, genetic with autosomal dominant inheritance, caused by a defects in caused by mutation in vascular endothelial growth factor receptor 3 (*VEGFR3*), leading to aplasia or hypoplasia of lymphatic vessels, mainly in the lower limbs, fact manifested by swelling thereof. This entity sometimes extraordinary complicated with pleural effusion, which is why we report a case of a Female patient, 39 years old, diagnosed through clinical and paraclinical, review the literature in order to establish ways of presentation, present complications, differential diagnosis and therapy

Keywords

Milroy disease, *VEGFR3*, differential diagnosis, pleural effusion, complication.

Introducción

La enfermedad de Milroy (EM, OMIM 153100), también conocida como linfedema hereditario IA, enfermedad de Nonne-Milroy, descrita inicialmente en 1892, por William Milroy, es un trastorno autosómico dominante, que se presenta desde el nacimiento y se acompaña de historia familiar (1) Su incidencia es de 1 en 6000 y se presenta con

más frecuencia en el sexo femenino con una relación mujer: hombre 3:1 (2).

La causa de esta entidad tiene su origen en una mutación del gen *FLT4*, también llamado *VEGFR3* cuyo locus se encuentra en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35.3) (1-3) Este gen codifica un receptor de tirosin quinasa 4, específico para vasos linfáticos y es responsable de participar en procesos esenciales de la angiogénesis y linfangiogénesis, por lo que, su defecto lleva a la hipoplasia o aplasia de vasos linfáticos, principalmente de miembros inferiores.

Cuando esta condición se presenta de forma unilateral, la pierna no afectada puede continuar en estado de latencia durante años antes de expresar dicho fenotipo, lo mismo aplica para el linfedema a nivel de miembros superiores. Clínicamente se caracteriza por un aumento de volumen, debido al paso de proteínas al espacio extracelular, causando por ende extravasación de líquidos hacia el mismo y suele cursar sin dolor (4,5) Existe un signo patognomónico de Linfedema, positivo cuando hay incapacidad para pellizcar un pliegue de piel entre el segundo y tercer dedo en el dorso del pie, denominado signo de Kaposi-Stemmer, que no ha reportado falsos positivos (2).

Con la cronicidad, es común que se presente hipertrofia del tejido y fibrosis, que puede complicarse con celulitis (1). En otras ocasiones, puede acompañarse de ascitis y/o derrame pleural, como resultado del drenaje defectuoso de los vasos linfáticos por hipoplasia de los mismos.

El presente trabajo reporta el caso de paciente femenino, de 39 años de edad, con enfermedad de Milroy (EM) complicada con derrame pleural, diagnosticada a través de clínica y paraclínica, y hacemos revisión de la literatura con el propósito de establecer formas de presentación, complicaciones presentes, diagnóstico diferencial y terapéutica

Caso clínico

Paciente femenino de 39 años de edad, quien acude a la institución por sintomatología respiratoria de una semana de evolución, dada por dolor torácico de predominio izquierdo, y disnea a medianos esfuerzos que evoluciona a ortopnea. Como antecedentes personales refiere aumento de volumen en miembros inferiores desde el nacimiento, que a lo largo del tiempo continuó con aumento de volumen progresivo lento, jamás tratado; lo cual ocasionaba problemas sólo en la estética de la paciente además de en la compra de calzado y en algunas oportunidades dolor moderado que dificulta la deambulación. Niega asma o afecciones respiratorias consecutivas. Antecedentes ginecoobstétricos presentó menarquía a los 11 años de edad; gestación simple, sin complicaciones a los 32 años de edad, en la que se obtuvo a través de cesárea segmentaria a recién nacido masculino a término. Actualmente con 7 años de edad, quién presenta un examen físico dentro de límites normales, extremidades eutróficas sin edema. No refirió ningún

otro caso similar en la familia, conformada por 11 hermanos, todos aparentemente sanos.

Al examen físico de ingreso, se encuentra en regulares condiciones generales, afebril, hidratada, tórax asimétrico, hipoexpansibilidad a predominio izquierdo, murmullo vesicular audible en hemitórax derecho y en tercio superior de hemitórax izquierdo, disminuido en dos tercios inferiores izquierdo; extremidades: aumento de volumen de ambos miembros inferiores que abarca pie, tobillo y pierna, regiones glúteas simétricas (figura 1a); genitales femeninos sin alteraciones. A la exploración cambios tróficos de "piel de naranja", las mediciones circunferenciales reportaron: tobillo izquierdo 17 cm; tobillo derecho 21 cm; pierna izquierda 35cm; pierna derecha 42 cm; además de pulsos pedios, poplíteos y femorales presentes; llenado capilar digital normal y uñas sin alteraciones; signo de Hoffmann negativo, presencia de signo de Kaposi-Stemmer. (Figura 1b).

Entre los exámenes complementarios: hemograma con aumento de la fórmula blanca $15.4 \times 10^3/\text{mm}^3$ a expensas de segmentados 77.4%, radiografía de tórax que muestra derrame pleural en hemitórax izquierdo, (Figura 2), el estudio de líquido pleural obtenido por toracocentesis mostró exudado rico en triglicéridos y bacilos Gram negativos, polimorfonucleares moderados por campo, y desarrollo moderado de *Pseudomona aeruginosa* en el cultivo de dicho exudado, se realiza bioquímica, inmunoglobulinas, perfil tiroideo, proteinograma, orina, filarias en sangre, radiografía de miembros inferiores, ECO-Doppler de región poplíteo y ecocardiograma dentro de la normalidad.

Por las características del cuadro clínico se efectuó diagnóstico presuncional de quilotórax y elefantiasis.

Discusión

El linfedema puede ser primario o secundario, el primario de aparición espontánea o tras un desencadenante, por ausencia congénita del tejido linfático o anomalía en el desarrollo del mismo. Puede ser hereditario, enfermedad de Milroy, presente desde el nacimiento y asociado a herencia autosómica dominante con historia familiar; o no hereditario, linfedema precoz, que se presenta después del nacimiento pero antes de los 35 años de edad, con inicio en la adolescencia, en relación con la menarquía; linfedema tardío, que ocurre después de los 35 años (6); y linfedema secundario, causado por obstrucción o interrupción del sistema linfático. La

causa más frecuente es posquirúrgica. Otras causas son las neoplasias, el flebolinfedema y las infecciones.

En nuestro caso se hace una historia clínica completa indagando antecedentes tanto personales,



Figura 1. Linfedema de miembros inferiores (a), más evidente en miembro izquierdo, con cambios tróficos en piel (b)

Fisiopatológicamente el linfedema primario, se caracteriza, por desdiferenciación de los vasos linfáticos, produciendo una dilatación y tortuosidad, lo cual lleva a aumento de volumen del tejido blando debido a la obstrucción del drenaje linfático, principalmente por el incremento de proteínas extravasculares en el espacio intersticial, proliferando fibroblastos, y desarrollando la sensación de madera e hinchazón de la extremidad. Las bacterias entran al espacio subcuticular debido a que se abren canales intertegumentarios disminuyendo las defensas del huésped mientras que aumenta el riesgo de celulitis en la extremidad (6).

En la génesis de la enfermedad de Milroy se ha reportado defecto de un receptor específico de tirosinquinasa en los vasos linfáticos, la cual no puede ser fosforilada de manera correcta. El gen de esta enfermedad es un factor del receptor 3 de crecimiento endotelial vascular (*VEGFR3*) siendo expresado en el endotelio de los vasos linfáticos de adultos normales. Es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta (7). La mayoría de los pacientes con linfedema pueden ser diagnosticados a través de la historia clínica completa, examen físico y paraclínica; los parámetros de interrogatorio familiar, personal, epidemiológicos y las modificaciones clínicas concretas son suficientes para el diagnóstico, sin necesidad de recurrir a pruebas complementarias, sin embargo, es relevante mencionar que la realización de PCR y de la secuenciación directa del gen *VEGFR3*, darían con el diagnóstico definitivo de esta entidad (8).

como familiares, se realizó historia genética, la cual no refiere ningún otro caso similar en la familia, una revisión hasta la segunda generación ascendente donde ambos abuelos, maternos y paternos, padres de la paciente y hermanos de estos no fueron considerados con anomalías en extremidades superiores e inferiores, por lo que la genealogía es relevante de un caso debutante. Si bien la historia familiar y las características fenotípicas desempeñan un rol importante en el diagnóstico de la EM, la detección del gen *VEGFR3* ayudaría a establecer si se trata de un caso de novo, de herencia dominante o incluso recesiva, lo primero descrito por



Figura 2. Radiografía PA de tórax. Derrame pleural

Ghalamkarpour y col en el 2006, reportaron el caso de cuatro pacientes con linfedema congénito esporádico (7), y este mismo autor descubrió en el 2009 que

algunas alteraciones del gen *VEGFR3* pueden dar casos aislados de linfedema congénito recesivo (9).

Se concluye que el linfedema se presenta desde el nacimiento, se presenta en miembros inferiores por debajo de la rodilla de manera bilateral, jamás fue tratado y tiene evolución progresiva por lo que encaja en el diagnóstico. Es importante descartar patología secundaria que puede causar linfedema. Para descartar patología vascular se efectuó ecosonograma dúplex venoso de miembros inferiores, el cual reportó no haber evidencia de trombosis venosa superficial o profunda además de reportar insuficiencia venosa superficial en ambos miembros inferiores, para rechazar la posibilidad de patología infecciosa se realizó prueba para filarias linfática, obteniendo resultados negativos.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales de origen genético se descarto el síndrome de Turner, que puede presentarse con linfedema al nacer en el sexo femenino, en vista de que la paciente no presenta las anomalías fenotípicas características de la entidad, tal como: fascie peculiar, cuello ancho, implantación posterior baja del cabello, ni tórax ancho con pezones muy separados, además, los antecedentes ginecoobstétricos y los estudios de imagen ya comentados, excluyen cualquier malformación renal o cardiovascular que se presentan frecuentemente en este síndrome. El linfedema congénito está asociado con una característica de doble fila de pestañas que no estuvo presente en la paciente. La ptosis adquirida y el síndrome de uñas amarillas fueron excluidos, la enfermedad de Meige otra patología dentro del grupo de linfedema primario, también fue descartada, teniendo en cuenta que el edema de miembros inferiores es desde el nacimiento no asociado con la menarquía, características importantes en esta patología. En la tabla numero 1 se muestran diferentes síndromes genéticos que pueden cursar con linfedema como sintomatología y deben tenerse en cuenta en los diagnósticos diferenciales.

En cuanto a las medidas terapéuticas son fundamentalmente paliativas, y son exitosas en la mayoría de los pacientes, cuya función es mejorar la calidad de vida; evitar la bipedestación prolongada y elevar el miembro afectado, acompañado de cuidados de la piel, es suficiente para casos leves de linfedema. Un énfasis particular sobre el cuidado de la piel es importante para reducir el riesgo de celulitis y linfangitis, se cuenta también con drenaje linfático manual donde se evaluará la necesidad de realizar un vendaje del miembro enfermo con vendas de baja extensibilidad con el fin de lograr crear una contrapresión sobre los tejidos para disminuir la

ultrafiltración de los capilares. Además de compresión externa esto pretende potencializar el efecto de bomba muscular y reducir la filtración capilar. La intervención quirúrgica es indicada como la última opción (10, 11).

Tabla 1. Síndromes genéticos que pueden cursar con linfedema en su presentación clínica. OMIM (17).

Entidad	OMIM
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber	149000
Síndrome linfedema-distiquiasis	153400
Síndrome de Noonan	163950
Síndrome de Buschke-Ollendorff	166700
Síndrome de German	231080
Talla baja Homeobox	312865
Enfermedad de Kanzaki	609242
Linfedema congénito recesivo	247440
Síndrome de Turner	-
Síndrome de hipotricosis-linfedema telangiectasia	607823
Linfedema primario con mielodisplasia Embergerz	614038
Linfedema, microcefalia y corioretinopatía	152950
Síndrome de colestasis-linfedema Aagaens	214900

En un estudio llevado por Brice G y colaboradores (12), en el que estudiaron a individuos con parentesco familiar, asociaron comorbilidades en los portadores del gen, y reportan que en la muestra de 71 individuos, 16 pacientes, (22%), presentaban aumento del diámetro de las venas en miembros inferiores, además otras entidades menos frecuentes como papilomatosis, celulitis e hidrocele (masculinos). Como se describió previamente, la paciente cuenta con un ecosonograma dúplex venoso de miembros inferiores, que reporta en extremidad derecha, la vena safena interna dilatada y en insuficiencia, en extremidad izquierda, también se demuestra la dilatación, sin embargo, no hay disminución de su función, por lo que esta paraclínica alterada demuestra mas similitudes con este síndrome y refuerza la orientación diagnóstica. Con poca frecuencia se asocia la enfermedad de Milroy con entidades como linfaectacia intestinal, derrame pleural, cambios tróficos de la piel, linfangiosarcoma, hemangioepitelioma o angiosarcoma cutáneo (2, 13), en el caso de nuestra paciente, el motivo real de consulta al servicio de emergencia de la institución fue por sintomatología respiratoria asociada. En este síndrome podemos plantear dos posibilidades según la literatura: Derrame pleural y/o quilotorax (2, 13), este último en casos excepcionales, suele aparecer entre los 20 y 40 años como patología crónica o reagudizada, acompañada de proceso infeccioso o no, el estudio de liquido pleural tanto químico como microbiológico de la toracocentesis realizada demostró quilotorax y exudado, se inicio el protocolo estándar

de derrame pleural que principalmente se basa en extracción de líquido pleural y tratamiento de la causa, por lo que se administro antibioticoterapia (ciprofloxacina 400 mg cada 12h) pensando en un proceso infeccioso paralelo y drenaje torácico, para la EM ningún fármaco ha sido demostrado y el tratamiento con diurético no debe ser usado para mejorar la sintomatología de EM (14). La predisposición genética de la enfermedad de Milroy juega un papel fundamental en esta complicación ya que aumenta la acumulación de líquido pleural por falla linfática (2, 13, 15). La progresión del derrame pleural en nuestro caso incremento la disnea situándola en clase IV según la Escala NYHA (New York Heart Association). Tratando de detener la progresión de la sintomatología se inició diuréticos y toracocentesis repetidas mostrando mejoría

significativa, si bien es imposible tratar la disfunción linfática, en el fallo del tratamiento farmacológico y derrames recurrentes se debe considerar la pleurodesis (13, 15, 16) ya que esta evitaría la acumulación de líquido entre ambas pleuras, en el caso de la paciente no fue necesario por mejoría clínica. Con el consecuente diagnóstico de derrame pleural como previamente se ha descrito, si bien la literatura indica mas reportes de esta complicación asociado a síndrome de uñas amarillas y enfermedad de Meige, se han reportado casos específicos en cuanto al síndrome de Milroy. La presentación de derrame pleural en la EM es excepcional y el manejo requiere la colaboración de genetistas, internistas, dermatólogos y cirujano de tórax.

Referencias

- Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, Alitalo K, Finegold DN. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphedema. *Nat Genet.* 2000; 25: 153-9 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Choudhury M, Hassan M, Ratan M, Bhuyia M, Kabir F, Safiuddin M, Hakim F. Lymphoedema Presenting with Pleural Effusion: A Case Report. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal, North America*; 3: 40-3 [[Google Scholar](#)]
- Wananukul S, Jittitaworn S. Primary congenital lymphedema involving all limbs and genitalia. *J Med Assoc Thai.* 2005; 88: 1958-61 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Allevato M, Bilevich E. Linfedema. *Act Terap Dermatol.* 2008; 31: 294-301. [[Google Scholar](#)]
- Martínez-Blanco J, Ramos-Díaz JC, Cañuelo-Ruiz O, Morales-Acevedo MJ, Mora-García E, Fernández-Gómez E. Linfedema Primario. A propósito De Un Caso. *Vox Paediatrica.* 1999; 7: 36-8. [[Google Scholar](#)]
- Domínguez-Carrillo LG, Armenta-Flores R, Domínguez-Gasca LG. Linfedema congénito, enfermedad de Milroy. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2011; 9: 149-54. [[Google Scholar](#)]
- Ghalamkarpour A, Morlot S, Mulliken JB, Raas-Rothschild A, Utkus A, Mulliken JB, Boon LM, Vikkula M. Hereditary lymphedema type I associated with VEGFR3 mutation: the first de novo case and atypical presentations. *Clin Genet* 2006; 70:330-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Connell FC, Ostergaard P, Carver C, Brice G, Williams N, Mansour S, Mortimer PS, Jeffery S; Lymphoedema Consortium. Analysis of the coding regions of VEGFR3 and VEGFC in Milroy disease and other primary lymphoedema. *Hum Genet* 2009; 124:625-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ghalamkarpour A, Holthoner W, Saharinen P, Boon LM, Mulliken JB, Alitalo K, Vikkula M. Recessive primary congenital lymphoedema caused by a VEGFR3 mutation. *J Med Genet* 2009; 46:399-404. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Echenique-Elizondo M, Soto J. Linfangiosarcoma sobre linfedema congénito familiar (enfermedad de Milroy). *Med Clin (Barc).* 2003; 121: 121-60.
- Farrelly I. The importance and function of footwear in managing lymphoedema. *Br J Community Nurs* 2008; 13: S10-4. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Brice G, Child AH, Evans A, Bell R, Mansour S, Burnand K, Sarfarazi M, Jeffery S, Mortimer P. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. *J Med Genet* 2005; 42: 98-102 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- Ross JD, Reid KD, Ambujakshan VP, Kinloch JD, Sircus W. Recurrent pleural effusion, protein-losing enteropathy, malabsorption, and mosaic warts associated with generalized lymphatic hypoplasia. *Thorax.* 1971; 26: 119-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphoedema. Consensus document of the international society of lymphology. *Lymphology* 2003; 36: 84-91. [[PubMed](#)]
- Koegelenberg CF, Theron J, Brundyn K, Bolliger CT, Marais AD, Diacon AH. Patient with a persistent pleural effusion respiration. *Respirec* 2006; 73:120-3 [[PubMed](#)]
- Herbert FA, Bowen PA. Hereditary late-onset lymphedema with pleural effusion and ledema. *Arch Intern Med.* 1983; 143: 913-5 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- McKusick V. OMIM: online Mendelian inheritance in man [internet]. 2012 [cited 2010 June 04]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

Como citar este artículo: Celis-Jiménez JJ, Barrios-Morales MD, Martínez-Zamora LV, Briceño-Berbesí SI, Betancourt-Salinas JD, Cammarata-Scalisi F. Derrame pleural en enfermedad de Milroy. *Avan Biomed* 2013; 2: 43-7

Instrucciones a los autores

Se aceptan solamente artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de las ciencias biomédicas. Todo trabajo que se desee publicar debe enviarse a la Revista utilizando el correo electrónico: avanbiomed.idic@gmail.com, el mismo debe distribuirse en (4) archivos diferentes identificados de la siguiente manera:

- **Carta al Editor:** debe contener el nombre de todos los autores y sus respectivos correos electrónicos, título del trabajo, descripción corta del trabajo detallando el impacto de los resultados obtenidos, conflictos de interés, el tipo de artículo (Revisiones, estado actual del problema, Artículos originales, Casos clínicos, Cartas al editor, Comunicaciones rápidas o noveles) y el área (Ciencias Básicas ó Clínicas).
- **Manuscrito:** compuesto por el cuerpo del trabajo en el siguiente orden: primera página con el título, autores con sus direcciones institucionales, e información del autor de correspondencia; segunda con el resumen; tercera página con el resumen en inglés; cuarta página con el cuerpo del trabajo; referencias; y la última página con las leyendas de las figuras debidamente identificadas. El trabajo puede ser publicado en idioma Inglés o Español. Debe incluir los datos del autor de correspondencia: dirección completa, número telefónico, número de fax, y correo electrónico. El Resumen y Abstract debe ser entre 250 palabras, incluyendo un máximo de 10 palabras clave.
- **Tablas:** las cuales se enumeran según orden de aparición en números arábigos, en formato sencillo (sin color). Cada una de las tablas debe tener un título breve, y si es necesario aclaratorias se deben hacer como notas al pie de página de la misma. Las unidades de medidas y estadísticas deben ser debidamente identificadas.
- **Figuras:** en formato TIFF de 200 – 300 dpi en resolución CMYK (para impresión). Cada figura ocupa una página del archivo, y la leyenda de ellas deben estar contenidas en el manuscrito.

Los documentos y las tablas deben ser enviados como archivo WORD 2003 compatible (.DOC). Las figuras deben ser enviadas como archivo POWERPOINT 2003 (.PPT). En caso de utilizar figuras, fotos o tablas de una fuente externa, debe ir acompañada de la respectiva carta de autorización de uso.

Tipos de publicación y distribución:

- **Artículo Original:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias: 5.000. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente, cuando aplique. Máximo 5 figuras y/o fotos y 2 tablas.
- **Artículo de Revisión y "estado actual del problema":** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Manuscrito, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de Figuras. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias: 5.000. Máximo 5 figuras y/o fotos y 2 tablas.
- **Casos Clínicos:** la primera página debe incluir: Título, en español y en inglés (máximo 20 palabras), Autores con sus afiliaciones, título corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (250 palabras máx.) y palabras clave (máx. 10), Abstract (250 palabras máx.) y keywords (máx. 10), Introducción, Caso Clínico, Discusión, Reconocimiento, Referencias, Leyenda de Figuras. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Número máximo de palabras del manuscrito sin referencias: 3.000. Máximo 2 figuras y/o fotos y 1 tabla Se aceptan fotos con edición de la cara del paciente (pixelado ó barra sobre los ojos).
- **Comunicaciones Rápidas:** la primera pagina debe incluir: Título en inglés y español (máx. 20 palabras), autores con sus afiliaciones, título

corto (máx. 55 caracteres) y la dirección del autor de correspondencia. Seguido del Resumen (150 palabras máx.) y palabras clave (máx. 5), Abstract (150 palabras máx.) y 5 keywords, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias, y Leyenda de las Figuras. Los resultados y discusión pueden combinarse. Número máximo de palabras del cuerpo del manuscrito que incluye: Resumen o abstract, Introducción, Metodología, Resultados, Discusión y Agradecimientos, es de 2.500. En Metodología, debe incluir una cláusula de aprobación por el comité de ética correspondiente. Máximo 3 figuras y/o fotos y 1 tablas.

- **Cartas al editor** manuscrito de máximo 1.000 palabras y sus referencias.

Referencias:

Las referencias bibliográficas se citan de acuerdo a orden de aparición utilizando números Arábigos entre Paréntesis, por ejemplo: (1). A la hora de escribir la referencia se utiliza el formato Vancouver tomando en consideración que se deben incluir todos los autores, y el nombre de la revista debe ser abreviado acorde con el sistema adoptado por el Index Medicus, según los ejemplos anexos:

Revistas:

1. Petteersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

Libros:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Sitio web:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevent.com/ns.htm>.

Declaración de los autores y transferencia de derechos

Los autores de un manuscrito aceptado para publicación en la revista deben descargar el formato Word de la **declaración de la autoría** y la **transferencia de derechos de autor**. Los autores del manuscrito deben firmar el documento confirmando la originalidad del mismo, la participación de cada uno de los autores firmantes, las condiciones éticas del trabajo, financiamiento, y que no ha sido publicado en otra revista. En el caso de la transferencia de derechos de autor, el autor de correspondencia, en nombre de todos los autores, firma el formulario de transferencia de derechos de autor Los documentos deben ser llenados, firmados y enviados por correo electrónico a la revista: avanbiomed.idic@ula.ve ó avanbiomed.idic@gmail.com.

Sistema de arbitraje

Todos los trabajos sometidos a la Revista son enviados a arbitraje, siempre y cuando cumpla con las normas editoriales mínimas, por lo que en una primera fase los manuscritos serán revisados por el comité editorial a fin de determinar si esta dentro del alcance de la revista y cumple con las normativas de la revista. Una vez aprobado por el comité editorial será enviado a revisores externos, con experticia en el área, quienes determinarán de manera anónima, si el manuscrito es: 1) aceptado sin correcciones, 2) aceptable con correcciones menores, 3) aceptable con correcciones mayores y amerita nueva evaluación por el revisor o 4) rechazado. El arbitraje para los Trabajos Originales, Revisiones, Reporte de Casos Clínicos y Comunicaciones Rápidas es realizado por al menos dos (2) expertos en el área. Los árbitros tienen un plazo de tiempo no mayor a 15 (quince) días hábiles para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos de los árbitros coinciden, el Comité Editorial puede aceptar la respuesta de dos árbitros; en caso de discrepancia se pueden consultar árbitros adicionales. Las opiniones de los árbitros, así como la autoría de los trabajos, son estrictamente confidenciales. Los autores reciben las opiniones completas de los árbitros consultados. La Revista da un plazo no mayor a dos (2) meses a los autores, para responder punto por punto las opiniones de los árbitros y realizar las modificaciones sugeridas; estas últimas deben ser resaltadas en el texto a fin de facilitar la evaluación de los revisores. Si éstos toman más tiempo del estipulado el trabajo es rechazado o considerado como nuevo.

Instructions for authors

The Journal will only allow original articles to be published, which have to relate with any aspect of biomedical sciences. Every research that wishes to be published first has to be sent to the magazine using the following email: avanbiomed.idic@gmail.com; the work has to be distributed in four (4) different files, as follow:

- **Letter to the editor:** should provide authors name and email, manuscript title, short description of the article highlighting the obtained results, main points, kind of article (Review articles and state of the art, original articles, case reports, letters to the editor, Short communications, novel) and the area of research (Basics or Clinical Science)
- **Manuscript:** composed by the body work in the following order: first page with the title, authors with their institutional directions and information of correspondence of the author; second page with the abstract; third page with the abstract in Spanish, fourth page with the body work; references; and the last page with the figure legends properly identified. The article can be published in English as well as in Spanish. It must include the information of the corresponding author: complete address, phone number, fax number and email. The abstract and the Spanish abstract must have 250 words, including up to 10 keywords.
- **Tables:** which are numerated according to order of apparition in Arabic numbers, in simple layout (without color). Each one of the tables must have a proper, and if it's necessary, any commentaries must be added as a foot note of the same page. The measurement units and statistics have to be properly identified.
- **Figures:** in layout TIFF of 200 – 300 dpi on CMYK resolution (for printing). Each figure occupies one page of the file, and the legend of this must contained the manuscript.

The documents and the tables have to be sent as a file WORD 2003 compatible (.DOC). The figures must be sent as a file POWERPOINT 2003 (.PPT). In case of using figures, pictures or tables of a external source, must be accompanied by the authorization letter of use.

Types of publication and distribution:

- **Original article:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Methodology, Results and Figure legends. Manuscript maximum number of words without references: 5.000. In Methodology, it must include an approbation clause for the committee of correspondent ethic when it applies. Figures or pictures: Up to 5. Table: 3.
- **Review articles and state of the art:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Manuscript, Summary, Acknowledgments, References and Figures legend. Manuscript maximum words without references: 5.000. Maximum of 5 figures and pictures and 2 tables.
- **Case reports:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction; Clinic case, Discussion, Acknowledgment, References; Figure legends. The Methodology, most include the approbation clause from the correspondent ethic committee. The Manuscript maximum word numbers without references: 3.000. Maximum of 2 figures and pictures and 1 table. Pictures of the patient with face edition will be accepted (pixed or with black bars covering the eyes).
- **Short communications:** the first page should include the title in English and Spanish (not to exceed 20 words), the running title (not to exceed 54 characters), the name of each author, each author's affiliation and the correspondence authors, Abstract in English and Spanish and keywords (max 10), Introduction, Results, Discussion;

Methodology, Acknowledgement, References and Figure Legends. The Manuscript maximum word numbers without references: 2.500. The Methodology must include an approbation clause from the correspondent ethic committee. Up to 3 figures or pictures and one table.

- **Letters to the editor** Manuscript maximum words: 1.000; and references.

References:

The Bibliographic references will be cited in order of apparition using Arabic numbers between parenthesis, for example: (1). The writing style should be according to the Vancouver Format having in consideration that it must include every author. The journal name should be abbreviated according to the system adopted by Index Medicus. For example

Journals:

1. Pettersen FO, Torheim EA, Dahm AE, Aaberge IS, Lind A, Holm M. An exploratory trial of cyclooxygenase type 2 inhibitor in HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85:6557-66.

Books:

2. Berrueta L, Goncalves L, Salmen S. Respuesta inmune frente a virus, 1era Ed. Mérida: CODEPRE-ULA, 2005.

Web site:

3. McCook A. Pre-diabetic condition linked to memory loss [internet]. 2010 [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://prevnt.com/ns.htm>.

Author's declaration and Copyright transfer

The authors of a accepted manuscript for publication in this journal must access to the following links **Author's declaration** and **copyright transfer** to download the Word format. All authors must sign the author's declaration to confirm its originality, their participation in the elaboration process, the ethic conditions of the work, financing, and that it hasn't been published elsewhere. The copyright transfer must be signed for the correspondent author. The documents must be filled, signed and sent to the journal via email: avanbiomed.idic@ula.ve or avanbiomed.idic@gmail.com.

Arbitrage system

Every article that wishes to be published in the journal must be sent by the arbitrage and has to have the minimum editorial requirement, so that in a first phase, the manuscripts will be reviewed by the editorial committee to establish if is within the scope and fulfills with the standards of the journal. Once approved by the editorial board, the manuscript will be sent to external reviewers with expertise in the area, who anonymously determine if the manuscript is: 1) accepted without corrections, 2) acceptable with minor corrections, 3) acceptable with major corrections and warrants further evaluation by the reviewer or 4) rejected. Arbitration to the original papers, reviews, reports of clinical cases and rapid communication is performed by at least two (2) experts in the area. The arbitrage for the Original Article, Revisions for the clinical cases and fast communications will be done by at least 2 experts in the area. The arbiters will have a period of time of 15 working days to send their response. If the opinions of two of them matches, the Committee Editorial may accept the response of two arbitrators, in case of discrepancy, it may need to consult additional referees. The opinions of the referees and authorship of the work are strictly confidential. The authors will receive full views of the referees consulted. The journal will provide two (2) months for the authors to reply to the referees acknowledgement and make the suggested changes, that must be highlighted on the text in order to facilitate the assessment of the reviewers. If they take longer than stated, the work will be rejected or considered new.