

Since we last wrote about Zika virus infection and findings in pregnant women and their children^(1,2), news have been nothing but frustrating. Infection in adults is usually mild or asymptomatic, except for the association with the Guillain Barré syndrome⁽³⁾. The neurologic repercussions of Zika infection during gestation on the fetus are worrying. This is the reason for an update on the Zika disease in Peru in this issue, written by gynecologists and obstetricians with experience in this pandemic in our country. Miguel Gutiérrez writes in his presentation "Zika virus infection and reproductive health" that the Peruvian Society in Obstetrics and Gynecology endorsed the declaration of the Latin American Federation-FLASOG Sexual and Reproductive Rights Committee concerning the possibility of not being able to prevent pregnancies in areas of risk of Zika infection, mainly northern and central Peru, and Lima. *Aedes aegypti* mosquitoes are prevalent in this region. Also, during this summer of 2017 (winter in North America), a Coastal El Niño phenomenon ("El Niño Costero"), consisting in heavy rains, floods and "huaycos" (landslides of mud and rock), has caused human deaths, has blocked highways and regional roads, and has inundated and destroyed cultivated fields. The intense heat, rains and puddles bring an alert on the appearance of cases of Zika, dengue, chikungunya, cholera and malaria, among others.

The first paper in the symposium deals with the topic "Zika virus infection in Peru: from threat to

Desde que escribimos sobre la infección por el virus zika y los hallazgos en las mujeres embarazadas y sus hijos^(1,2), las noticias han sido muy frustrantes. La infección en adultos es generalmente leve o asintomática, salvo por la asociación con el síndrome de Guillain Barré⁽³⁾. Las repercusiones neurológicas en el feto por la infección por zika durante la gestación causan preocupación. Esta es la razón para una actualización sobre la enfermedad de zika en Perú, esta vez escrita por ginecólogos y obstetras con experiencia en esta pandemia en nuestro país. Miguel Gutiérrez escribe en su introducción al simposio 'Infección con el virus zika y salud reproductiva' que la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología hizo suya la declaración del Comité de los Derechos Sexuales y Reproductivos de la Federación Latinoamericana FLASOG sobre la posibilidad de no poder evitar embarazos en las zonas de riesgo de infección por zika, principalmente en el norte y centro del Perú y en Lima. Estas regiones tienen prevalencia de los mosquitos *Aedes aegypti*. Y en este verano de 2017, un Fenómeno del Niño Costero, que consiste en fuertes lluvias, inundaciones y huaycos (deslizamientos de lodo y roca) han causado muertes, han bloqueado las carreteras y caminos regionales y han inundado y destruido campos de cultivo. El intenso calor, lluvias y charcos alertan sobre la aparición de casos de zika, dengue, chikungunya, cólera y malaria, entre otros.

El primer artículo del Simposio, 'Infección del virus zika en el



a health problem”, and states that until December 2016, 61 cases of pregnant women infected by the Zika virus have been reported, and the 38 neonates have not presented microcephaly or other complications. Recently, data from the epidemiologic surveillance by the Peruvian Ministry of Health in the beginning of 2017 estimate that over 14 millions of people living in 392 districts of 19 Peruvian regions are at risk because of the presence of the mosquito *Aedes aegypti*⁽⁴⁾. Sanitary emergencies (“yellow alert”) have been declared and economic transfers to other regions have been performed. These measures were applied in 2015 and 2016 and probably slowed down the vector transmission; only 338 cases of chikungunya and 89 cases of Zika infection were reported until July 2016. Later, until December 2016, 2 158 indigenous cases of Zika were registered, and 635 cases in January 2017. In Loreto, 54 cases of pregnancies with Zika virus infection were reported⁽⁴⁾. A “Rapid assessment of the situation of the sexual and reproductive health services in the framework of the Zika epidemic in Peru” was performed by the Public Health Regional Directorates to establish the capacity of sexual and reproductive health services to respond to a probable Zika virus infection. The result was disappointing because budgets were lower than requested, family planning had a shortage of monthly injectable contraceptives, office hours were limited, and training of the health personnel and the community was below the current needs. The symposium on Zika ends with the article “Fetal health and ultrasound diagnosis in the perinatal Zika virus infection”. The fetal neurological impairment by the Zika virus is emphasized and important aspects of ultrasound diagnosis are presented by specialized perinatologists.

We would like to add that new findings consider that the birth of a Zika case without microcephaly does not imply that this complication may appear after birth. A study on what proportion of fetuses and infants of women in the USA with laboratory evidence of possible Zika virus infection during pregnancy have birth defects states the following: among 442 completed pregnancies, 6% had a fetus or infant with evidence of a Zika virus-related birth defect, primarily microcephaly and brain abnormalities, whereas among women with possible Zika virus infection during the first trimester,

Perú: de la amenaza a un problema de salud, nos recuerda que hasta diciembre de 2016 se ha reportado 61 casos de infección por zika en gestantes, y los 38 recién nacidos no presentaron microcefalia u otras complicaciones. Recientemente, los datos de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud en los principios de 2017 estiman que más de 14 millones de personas que viven en 392 distritos de 19 regiones del Perú están en riesgo por la presencia del mosquito *Aedes aegypti*⁽⁴⁾. Se ha declarado las emergencias sanitarias (‘alerta amarilla’) y se han realizado las transferencias económicas a otras regiones fuera de Lima. Estas medidas fueron aplicadas en 2015 y 2016 y probablemente retrasaron la transmisión del vector; solo 338 casos de chikungunya y 89 casos de zika estuvieron presentes hasta julio de 2016. Pero, luego y hasta diciembre de 2016, se registró 2 158 casos autóctonos de zika y 635 casos en enero de 2017. En Loreto, han ocurrido 54 casos de embarazos e infección por el virus zika⁽⁴⁾. Una ‘Evaluación rápida de la situación de los servicios de salud sexual y reproductiva en el marco de la epidemia de zika en Perú’ fue realizada por las direcciones regionales de salud pública para conocer la capacidad de los servicios de salud sexual y reproductiva en respuesta a una probable infección por el virus zika. El resultado fue decepcionante; los presupuestos fueron inferiores a los solicitados, la planificación familiar mostró escasez de anticonceptivos inyectables mensuales, las horas de oficina eran limitadas, y la capacitación del personal de salud y la comunidad estaba detrás de las necesidades. El simposio sobre zika termina con el artículo ‘Salud fetal y diagnóstico ultrasonográfico en la infección perinatal por el virus zika’. Se hace énfasis sobre la afección neurológica fetal por el virus zika y se presenta aspectos importantes a tener en cuenta en el diagnóstico ecográfico que debe ser realizado por perinatólogos especializados.

Nos gustaría añadir que, nuevos hallazgos consideran que el nacimiento de un caso de zika sin microcefalia no quiere decir que esta complicación pueda aparecer después del nacimiento. Un estudio sobre qué proporción de fetos y recién nacidos de las mujeres en los Estados Unidos con pruebas de laboratorio de posible infección del virus zika durante el embarazo tuvieron defectos congénitos,



11% had a fetus or infant with a birth defect⁽⁵⁾. It has been found that there are 5 features rarely seen with other congenital infections, some of which are unique to congenital Zika virus infection: (1) severe microcephaly with partially collapsed skull; (2) thin cerebral cortices with subcortical calcifications; (3) macular scarring and focal pigmentary retinal mottling; (4) congenital contractures; and (5) marked early hypertonia and symptoms of extrapyramidal involvement⁽⁶⁾.

Data linking Zika virus (ZIKV) infection to fetal death have been reported in only a handful of cases to date. ZIKV was detected in the fetal tissue, and ZIKV viremia lasted for at least 21 days, in a case of ZIKV infection in a woman who had a miscarriage. Evidence of ZIKV infection in amniotic epithelial cells and in fetal mesenchymal cells with affinity for perichondrium was found⁽⁷⁾. And a Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) describes evidence of a link between Zika virus infection and microcephaly and fetal demise through detection of viral RNA and antigens in brain tissues from infants with microcephaly and placental tissues from early miscarriages. Histopathologic findings indicated the presence of Zika virus in fetal tissues. These findings also suggest brain and early gestational placental tissue might be the preferred tissues for postmortem viral diagnosis⁽⁸⁾.

Zika virus (ZIKV) persists in the semen of male patients as we will see below. ZIKV can induce inflammation in the testis and epididymis, but not in the prostate or seminal vesicle, and can lead to damaged testes after 60 days post-infection in mice. ZIKV induces innate immune responses in Leydig, Sertoli, and epididymal epithelial cells, resulting in the production of pro-inflammatory cytokines/chemokines. However, ZIKV does not induce a rapid and abundant cytokine production in peritubular cell and spermatogonia, suggesting that these cells are vulnerable for ZIKV infection and could be the potential repositories for ZIKV. Under certain circumstances, ZIKV infection can eventually lead to male infertility⁽⁹⁾.

On the other hand, in Brazil, a significant rise in the hospitalization rate for congenital malformations of the nervous system, Guillain-Barré syndrome, encephalitis, myelitis, and enceph-

señala que, en 442 embarazos, 6% tuvieron un feto o un niño con evidencia de malformaciones congénitas relacionadas al virus zika, principalmente microcefalia y anomalías del cerebro; mientras tanto, entre las mujeres con posible infección por el virus zika durante el primer trimestre, el 11% tenía un feto o un bebé con una malformación al nacimiento⁽⁵⁾. Se ha encontrado que hay 5 características que rara vez se ven con otras infecciones congénitas o que son exclusivas de la infección congénita por el virus zika: (1) microcefalia severa con el cráneo parcialmente colapsado; (2) corteza cerebral adelgazada, con calcificaciones subcorticales; (3) cicatrices maculares y moteado retiniano pigmentado focal; (4) contracturas congénitas; y, (5) hipertonia marcada y síntomas de compromiso extrapiramidal⁽⁶⁾.

Se ha comunicado muy pocos casos que relacionen la infección por el virus zika (ZIKV) con la muerte fetal. Se ha detectado ZIKV en el tejido fetal y la viremia de ZIKV duró por lo menos 21 días en un caso de infección por ZIKV en una mujer que tuvo un aborto espontáneo. Se halló evidencia de infección por ZIKV de las células epiteliales amnióticas y las células mesenquimales fetales con afinidad por el pericondrio⁽⁷⁾. Y un Reporte Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR) describe la evidencia de un vínculo entre la infección por el virus Zika y la microcefalia y la muerte fetal, por medio de la detección del ARN viral y de antígenos en los tejidos del cerebro de los niños con microcefalia y los tejidos placentarios de abortos tempranos. Los resultados histopatológicos indicaron la presencia del virus zika en los tejidos fetales. Estos resultados sugieren también que el cerebro y el tejido placentario gestacional temprano podrían ser los tejidos de preferencia para el diagnóstico viral *post mórtem*⁽⁸⁾.

Se conoce que el virus zika (ZIKV) persiste en el semen de pacientes masculinos, por un tiempo que veremos a continuación. El ZIKV puede inducir inflamación en los testículos y epidídimos, pero no en la próstata o en la vesícula seminal, y en los ratones puede conducir a daño testicular después de 60 días de la infección. El ZIKV induce inmunorrespuestas innatas en las células de Leydig, Sertoli y las células epiteliales del epidídimo, dando por resultado la producción de citocinas/quimiocinas proinflamatorias. Sin embargo, el ZIKV no induce una



alitis has been observed in the Health Information System Data, beginning in mid-2014⁽¹⁰⁾. This supports the possibility that the Zika virus can cause extensive damage to the central nervous system, both in fetuses and adults.

The frequency and duration of detectable Zika virus RNA in human body fluids has been prospectively assessed in Puerto Rico. The medians and 95th percentiles for the time until the loss of ZIKV RNA detection were 14 days (95% confidence interval [CI], 11 to 17) and 54 days (95% CI, 43 to 64) in serum; 8 days (95% CI, 6 to 10) and 39 days (95% CI, 31 to 47) in urine; and 34 days (95% CI, 28 to 41) and 81 days (95% CI, 64 to 98) in semen, respectively. Few participants had detectable ZIKV RNA in saliva or vaginal secretions⁽¹¹⁾. The prolonged time until ZIKV RNA clearance in serum in this study may have implications for the diagnosis and prevention of ZIKV infection.

A Zika Virus Practice Advisory in Spanish from The American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine is now available at <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak/Zika-Practice-Advisory-Spanish>

In this issue of the Peruvian Journal of Gynecology and Obstetrics we present a paper on "Plasma angiopoietin-2 in the second trimester as a predictor of the development of preeclampsia". Preeclampsia is an unpredictable complication of pregnancy, and until now there is no single predictive marker to alert us on the possible presence of the disease. In the study presented, there were significant differences in plasma angiopoietin-2 concentration values between patients with and without preeclampsia in the second trimester of pregnancy.

In the next paper, a five-year evaluation on outcomes in 17 cases of "Gastroschisis in newborns at Hospital Nacional Daniel A. Carrion" found that it is necessary to standardize the appraisal and registration of various prognostic markers in fetal gastroschisis. And the study "Obstetrical hysterectomy at Hospital San Bartolome, Lima, 2003-2015" reports that

producción rápida y abundante de citocina en las células peritubulares y en las espermatozonias, lo que sugiere que estas células son vulnerables a la infección por ZIKV y podrían ser los potenciales depósitos para el ZIKV. Bajo ciertas circunstancias, la infección por ZIKV eventualmente puede conducir a la infertilidad masculina⁽⁹⁾.

Por otra parte, en Brasil se ha observado en los datos del Sistema de Información de Salud, a partir de mediados de 2014, un aumento significativo en la tasa de hospitalización por malformaciones congénitas del sistema nervioso, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis y encefalitis⁽¹⁰⁾. Esto trae la posibilidad de que el virus Zika pueda causar daños al sistema nervioso central, tanto en los fetos como en los adultos.

La frecuencia y duración del ARN del virus zika detectable en fluidos del cuerpo humano han sido evaluadas prospectivamente en Puerto Rico. Las medias y percentiles 95 para el tiempo hasta la pérdida de detección del ARN del ZIKV en sangre fueron 14 días (intervalo de confianza al 95%, 11 a 17) y 54 días (IC 95%, 43 a 64), respectivamente; 8 días (IC 95%: 6 a 10) y 39 días (IC 95%: 31 a 47) en la orina; y 34 días (IC 95%, 28 a 41) y 81 días (IC 95%: 64 a 98) en el semen. Pocos participantes tenían ARN de ZIKV detectable en la saliva o las secreciones vaginales⁽¹¹⁾. El tiempo prolongado hasta la desaparición del ARN del ZIKV en sangre en este estudio puede tener implicaciones para el diagnóstico y la prevención de la infección por ZIKV.

Un Consejo para la Práctica sobre el Virus Zika en español, del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal, está ahora disponible en la dirección <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak/Zika-Practice-Advisory-Spanish>

En este número de la Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia presentamos un artículo sobre 'Angiopoyetina-2 plasmática en el segundo trimestre como predictor del desarrollo de preeclampsia'. La preeclampsia es una complicación impredecible de embarazo,



the rate was 0.75 per 1 000 newborns. 83% of the surgeries were performed following cesarean section delivery, mainly due to placenta previa and previous cesarean section complicated with uterine atony and placenta accreta, among other causes. These findings should encourage us to ponder on the high rates of cesarean sections in our hospitals, mainly in private clinics. This mode of delivery is frequently associated with the above mentioned complications.

A review paper on "Women affected by breast cancer – follow-up recommendations" reminds us of the increase in breast cancer incidence and offers recommendations on what the woman treated for breast cancer and her doctor should expect and practice in order to obtain the best quality of life, now that women treated for breast cancer have a longer survival.

In this number, controversies in our specialty are related to "Voluntary surgical contraception as an alternative to LARC-long acting reversible contraception". Pros and cons are considered mainly with respect to considerations in Peru, where surgical contraception has been politically stigmatized and LARC contraception is not easily available.

The issue ends with five interesting cases related to diagnosis and management of rare findings in our care of women in reproductive age.

José C. Pacheco-Romero, MD, PhD, MSc, FACOG
Editor, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia
jpachecoperu@yahoo.com

REFERENCES

1. Pacheco-Romero J. Zika virus – A new challenge for obstetricians and gynecologists. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2016;62(2):219-42.
2. Pacheco-Romero J. Zika virus – A new challenge for obstetricians and gynecologists. Continuation. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2016;62(3):247-60.
3. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med.* 2016;375:1513-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1605564.
4. Velásquez A. Luego de la tempestad llegan las epide-

y hasta ahora no se ha encontrado algún marcador predictivo como para alertarnos sobre la posible presencia de la enfermedad. En el estudio hubo diferencias significativas de las concentraciones de angiopoyetina-2 en sangre entre pacientes con y sin preeclampsia, en el segundo trimestre del embarazo.

En el siguiente artículo, una evaluación de cinco años sobre los resultados en 17 casos de 'Gastrosquisis en recién nacidos en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión' halló que es necesario estandarizar la valoración y el registro de diferentes marcadores pronósticos en la gastrosquisis fetal. Y el estudio sobre 'Histerectomía obstétrica en el Hospital San Bartolomé, Lima, 2003-2015', la tasa fue de 0,75 por 1 000 nacimientos, el 83% de ellas hechas tras cesárea realizada entre otros por placenta previa y cesárea previa, que se complicó con atonía uterina y placenta accreta. Estos resultados nos deberían alentar a evaluar las tasas altas de cesáreas practicadas en nuestros hospitales, principalmente en las clínicas, que con frecuencia se asocian en futuros embarazos con las complicaciones mencionadas.

Un artículo de revisión sobre 'Mujeres afectadas por cáncer de mama – Recomendaciones para el seguimiento' recuerda el aumento en la incidencia de cáncer de mama y las recomendaciones que la mujer tratada de cáncer de mama y su médico deben evaluar y practicar con el fin de obtener la mejor calidad de vida, ahora que las mujeres tratadas por cáncer de mama tienen una supervivencia más larga.

Las controversias en nuestra especialidad, en este número se relacionan con la 'Anticoncepción quirúrgica voluntaria como alternativa a los métodos anticonceptivos reversibles de larga acción-LARC'. Se considera los pros y contras principalmente con respecto a las consideraciones en el Perú, donde la anticoncepción quirúrgica ha sido estigmatizada políticamente y la anticoncepción LARC no se encuentra fácilmente disponible.

El presente número termina con cinco casos interesantes relacionados con el diagnóstico y tratamiento de casos raros encontrados en el cuidado de la mujer en edad reproductiva.



- mias. El peligro de un brote de zika en el país después de las lluvias y los desastres naturales. *Diario El Comercio*. February 10, 2017:34.
5. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, et al; for the US Zika Pregnancy Registry Collaboration. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA*. 2017;317(1):59-68. doi:10.1001/jama.2016.19006.
 6. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics*. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3982.
 7. van der Eijk AA1, van Genderen PJ2, Verdijk RM3, Reusken CB3, Mögling R3, van Kampen JJ3, Widagdo W3, Aron GI3, GeurtsvanKessel CH3, Pas SD3, Raj VS3, Haagsmans BL3, Koopmans MP3. Miscarriage associated with Zika virus infection. Correspondence. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):1002-4. doi: 10.1056/NEJMc1605898.
 8. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, Goldsmith C, Hale G, Ritter J, Rollin D, Shieh WJ, Luz KG, Ramos AM, Davi HP, Kleber de Oliveria W, Lanciotti R, Lambert A, Zaki S. Notes from the Field: Evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Feb 19;65(6):159-60. doi: 10.15585/mmwr.mm6506e1.
 9. Ma W, Li S, Ma S, Jia L, Zhang F, Zhang Y, Zhang J, Wong G, Zhang S, Lu X, Liu M, Yan J, Li W, Qin C, Han D, Qin C, Wang N, Li X, Gao GF. Zika virus causes testis damage and leads to male infertility in mice. *Cell*. 2017 Jan 26;168(3):542. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.009.
 10. Barcellos C, Xavier DR, Pavão AL, Boccolini CS, Pina MF, Pedroso M, Tomero D, Rocha Romao A. Increased hospitalization for neuropathies as indicators of Zika virus infection, according to Health Information System Data, Brazil. *CDC. Emerging Infect Dis*. Nov 2016;22(11).
 11. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, et al. Persistence of Zika virus in body fluids – Preliminary report. *N Engl J Med*. Feb 14, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1613108.