

# ARTÍCULO ORIGINAL

## INTERLEUCINA 6 CERVICOVAGINAL EN LA PREDICCIÓN DE PARTO PRETÉRMINO

Eduardo Reyna-Villasmil<sup>1,a</sup>, Jorly Mejia-Montilla<sup>1,2,b</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1,2,b</sup>, Duly Torres-Cepeda<sup>1,a</sup>, Joel Santos-Bolívar<sup>1,a</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>1,2,a</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela  
<sup>2</sup> Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela  
<sup>a</sup> Especialista en Ginecología y Obstetricia  
<sup>b</sup> Docente

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes. Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Artículo recibido el 19 de enero de 2016 y aceptado para publicación el 17 de marzo de 2016.

Correspondencia a:  
Dr. Eduardo Reyna-Villasmil  
Hospital Central "Dr. Urquinaona"  
Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela  
Teléfono: 584162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

### RESUMEN

**Objetivo:** Establecer la utilidad de las concentraciones cervicovaginales de interleucina-6 en la predicción del parto pretérmino. **Diseño:** Estudio de casos y controles. **Institución:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. **Participantes:** Pacientes con parto pretérmino (grupo A), como casos, y embarazadas con parto a término (grupo B), consideradas como controles. **Métodos:** Las muestras de la secreción cervicovaginal se tomaron del orificio cervical externo y del fondo de saco posterior de la vagina, entre las 24 y 28 semanas de embarazo. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto. **Principales medidas de resultado:** Características generales, concentraciones cervicovaginales de interleucina-6 y eficacia pronóstica. **Resultados:** La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones cervicovaginales de interleucina-6 fue de 26,2 +/- 1,1 semanas para el grupo A y 25,9 +/- 1,1 semanas para el grupo B (p = ns). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, índice de masa corporal y antecedentes de parto pretérmino (p = ns). Las pacientes del grupo A (195,8 +/- 74,4 pg/mL) presentaron concentraciones significativamente más altas de interleucina-6 comparadas con las embarazadas del grupo B (123,4 +/- 69,6 pg/mL; p < 0,0001). Un valor de corte de 150 pg/mL mostró un valor por debajo de la curva de 0,75, con sensibilidad 63,4%, especificidad 62,5%, valor predictivo positivo 13,5% y valor predictivo negativo 94,8%. **Conclusión:** Las concentraciones cervicovaginales de interleucina-6 mostraron ser en la predicción del parto pretérmino.

**Palabras clave:** Interleucina-6; Cuello del Útero; Vagina; Trabajo de Parto Prematuro; Predicción.

### CERVICOVAGINAL INTERLEUKIN-6 IN THE PREDICTION OF PRETERM DELIVERY

#### ABSTRACT

**Objective:** To establish the usefulness of cervicovaginal interleukin-6 concentrations for the prediction of preterm delivery. **Design:** Case-control study. **Setting:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. **Participants:** Patients with preterm delivery (group A), as cases, and pregnant women with term delivery (group B), considered as controls. **Interventions:** Cervicovaginal secretion samples were obtained from both the external cervical os and vaginal fornix between 24 and 28 weeks of pregnancy. All patients were followed until delivery. **Main outcome results:** General characteristics, cervicovaginal interleukin-6 concentrations, and prognostic efficacy. **Results:** Mean gestational age at measurement of interleukin-6 cervicovaginal concentrations was 26.2 +/- 1.1 weeks in group A and 25.9 +/- 1.1 weeks in group B (p = ns). There were no significant differences in maternal age, body mass index and history of preterm labor (p = ns). Group A patients presented higher cervicovaginal interleukin-6 concentrations (195.8 +/- 74.4 pg/mL) than group B (123.4 +/- 69.6 pg/mL) (p < 0.0001). A cut-off value of 150 pg/dL had a value under the curve of 0.75 and presented a sensitivity of 63.4%, a specificity of 62.5%, a positive predictive value of 13.5% and a negative predictive value of 94.8%. **Conclusion:** Cervico-vaginal interleukin-6 concentrations appeared useful in the prediction of preterm delivery.

**Keywords:** Interleukin-6; Uterine Cervix; Vagina; Obstetric Labor, Premature; Prediction.



## INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino, definido como aquel que se produce antes de las 37 semanas, es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal en fetos sin anomalías congénitas. A pesar de los avances significativos en la prevención y tratamiento, la incidencia del parto pretérmino ha aumentado en más del 20% desde 1990, hasta una prevalencia estimada de 13% de los partos en 2012<sup>(1)</sup>. Los métodos comúnmente utilizados para predecir el parto pretérmino, como los antecedentes obstétricos, síntomas y factores de riesgo epidemiológicos, no son ni sensibles ni específicos<sup>(2)</sup>. Un método rápido y preciso para distinguir a las pacientes que tienen riesgo alto de desarrollar parto pretérmino de aquellas con bajas probabilidades podría evitar el uso de tratamientos potencialmente peligrosos y reducir el costo del tratamiento. Se ha sugerido el uso de las secreciones cervicovaginales como alternativa a pruebas realizadas en el líquido amniótico debido a que se considera que las sustancias son liberadas a través de procesos mecánicos o mediados por inflamación de las membranas y/o placenta<sup>(3)</sup>.

Las citocinas han sido investigadas como biomarcadores en la predicción del parto pretérmino, pudiendo favorecerlo al estimular la síntesis de prostaglandinas<sup>(4)</sup>. Se ha descrito aumento de las concentraciones séricas y en líquido amniótico de varias citocinas en pacientes con parto pretérmino<sup>(5,6)</sup>. Estas pueden liberarse al líquido cervicovaginal durante la separación o posterior a una reacción inflamatoria en la unión coriódectidial<sup>(7-9)</sup>.

La interleucina-6 es una citocina pro-inflamatoria de 185 aminoácidos, derivada de un gen localizado en el 7p21. Sobre la base de su función se clasifica como miembro de la familia de citocinas que inducen producción de proteínas de la fase aguda de la inflamación, actuando como reguladora del fibrinógeno y haptoglobina, después de la lesión tisular o infección<sup>(10)</sup>. La interleucina-6 está relacionada con la respuesta inmune antigénica específica y reacciones inflamatorias. Regula la inflamación e inmunidad y es un enlace entre el sistema endocrino e inmunológico<sup>(11)</sup>. Puede ser inducida por otras citocinas como la interleucina-1 o el factor de necrosis tumoral alfa y en respuesta a productos bacterianos como lipopolisacáridos en presencia de infec-

ción<sup>(12)</sup>. Las citocinas, como la interleucina-6, aumentan la producción de prostaglandinas, llevando a maduración cervical y contracciones uterinas<sup>(13)</sup>. Varios estudios han demostrado una correlación positiva entre la interleucina-6 en el líquido amniótico (como marcadores de infección intrauterina) y posterior parto pretérmino<sup>(14)</sup>, y las concentraciones en las secreciones cervicovaginales<sup>(7,15)</sup>.

Las concentraciones de interleucina-6 han sido objeto de estudio en la última década y se ha propuesto la cuantificación para calcular el riesgo de infección intrauterina o el propio de parto pretérmino. El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de las concentraciones cervicovaginales de interleucina-6 en la predicción del parto pretérmino.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles entre enero de 2012 y octubre de 2015 que incluyó pacientes con embarazos simples que fueron referidas al Hospital Central "Dr. Urquinaona". Se obtuvo aprobación del Comité de Ética del Hospital antes del inicio de la investigación y se obtuvo el consentimiento por escrito en todas las pacientes. Las embarazadas con parto pretérmino y aquellas con parto a término fueron comparadas con relación a las concentraciones cervicovaginales de interleucina-6.

Las pacientes con condiciones que producen alteraciones de las concentraciones de interleucina-6 -como infecciones crónicas, alteraciones inflamatorias, neoplasias conocidas, antecedentes de uso de corticosteroides, enfermedad hepática al momento de la investigación, vaginitis, infección del tracto urinario, insuficiencia renal, hipertensión crónica, relaciones sexuales en las 24 horas previas o el uso de cualquier sustancia que pudiera interferir con las concentraciones o producción del marcador- fueron excluidas.

También se descartó las pacientes con condiciones obstétricas como embarazos múltiples, restricción del crecimiento intrauterino del feto, anomalías placentarias, placenta previa, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, sangrado genital durante el embarazo, anomalías cromosómicas o congénitas, presencia de infecciones intrauterinas (por ejemplo, corioamnionitis), rotura prematura de membranas, polihidramnios,



incompetencia ístmico-cervical o malformaciones uterinas conocidas, placenta previa, diabetes mellitus y preeclampsia/eclampsia. Aquellas pacientes con antecedentes de hábito tabáquico o con embarazos con edad gestacional incierta no fueron seleccionadas para la investigación.

Una vez determinadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y concentraciones séricas de interleucina-6. La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación, previo a la semana 20 del embarazo. Las muestras de la secreción cervicovaginal se tomaron entre las 24 y 28 semanas de embarazo para determinar las concentraciones de interleucina-6. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, tanto las pacientes con partos pretérminos antes de las 37 semanas (grupo A) como aquellas con parto a término (grupo B). Se las comparó con respecto a la edad materna, edad gestacional al momento del parto y concentraciones de interleucina-6.

Las muestras cervicovaginales fueron obtenidas utilizando un hisopo de Darcron que fue colocado primero en el orificio cervical externo y luego en el fondo de saco posterior de la vagina por 10 segundos, utilizando un espejito estéril, y posteriormente fueron colocados en un tubo estéril con 0,5 mL de solución buffer. Todas las muestras fueron almacenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la determinación. Posteriormente, los hisopos fueron ligeramente exprimidos y una muestra de 100 pL de la solución fue utilizada para la determinación. Las concentraciones cervicovaginales de interleucina-6 fueron medidas por inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia (*Diagnostic Product Corporation, California, EE UU*). La sensibilidad analítica fue establecida internamente de 2 pg/mL. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo fueron menores de 6% y 10%, respectivamente.

Se presentó los valores obtenidos como promedio  $\pm$  desviación estándar. Se utilizó la prueba t de student para comparar las variables continuas. La precisión de las concentraciones séricas de interleucina-6 para la predicción de parto pretérmino es mostrada en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y

valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte para la predicción. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS.

Se seleccionó un total de 613 embarazadas, de las cuales 52 (8,4%) presentaron parto pretérmino (grupo A; casos) y 561 embarazadas (91,8%) tuvieron partos a término (grupo B, controles). La edad gestacional promedio al momento del parto en el grupo A fue de  $32,9 \pm 1,2$  semanas y para el grupo B,  $38,9 \pm 1,5$  semanas. Las características de ambos grupos se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias significativas en la edad materna, edad gestacional al momento del examen, índice de masa corporal y antecedentes de parto pretérmino ( $p = \text{ns}$ ). Tampoco lo hubo en la frecuencia de primigestas entre ambos grupos ( $p = \text{ns}$ ).

En la gráfica 1 se muestra las concentraciones cervicovaginales de interleucina-6 en cada uno de los grupos. Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas ( $195,8 \pm 74,4$  pg/mL) comparadas con las embarazadas del grupo B ( $123,4 \pm 69,6$  pg/mL) ( $p < 0,0001$ ).

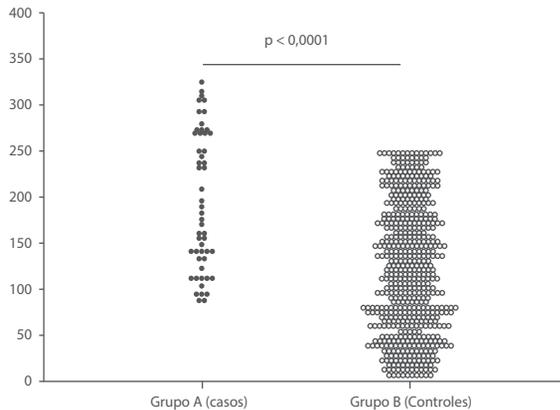
En la gráfica 2 se muestra la curva operador receptor de la precisión diagnóstica de la interleucina-6 cervicovaginal para la predicción de parto pretérmino. Un valor de corte de 150 pg/mL mostró un valor por debajo de la curva de 0,75, con sensibilidad de 63,4% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 48,9 a 76,4), especificidad de 62,5% (IC95%; 58,4 a 66,6%), valor predictivo positivo 13,5% (IC95%; 9,5 a 18,5%) y valor predictivo negativo 94,8% (IC95%; 92,1 a 96,8%). La relación de probabilidad positiva fue de 1,695.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS GESTANTES ESTUDIADAS.

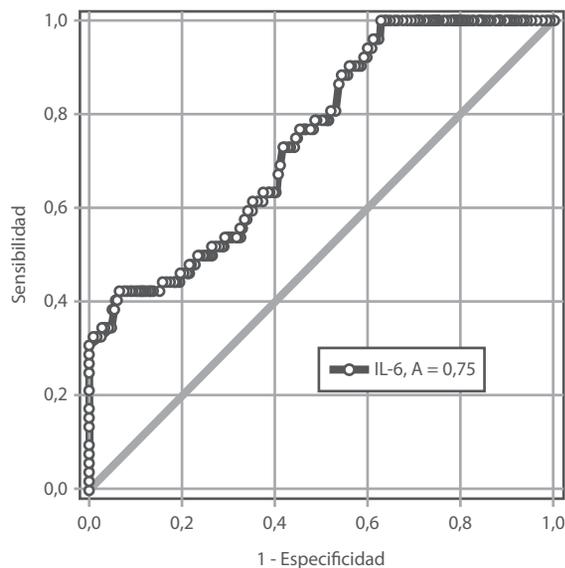
Promedio $\pm$ desviación estándar	Grupo A Casos (n = 52)	Grupo B Controles (n = 561)	p
Edad materna, años	30,3 $\pm$ 6,9	29,8 $\pm$ 7,4	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	26,2 $\pm$ 1,1	25,9 $\pm$ 1,1	ns
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	26,7 $\pm$ 3,7	26,3 $\pm$ 4	ns
Primigesta, n (%)	30 (57,6)	314 (55,9)	ns
Antecedente de parto pretérmino, n (%)	11 (21,1)	111 (19,8)	ns



GRÁFICA 1. CONCENTRACIONES CERVICOVAGINALES DE INTERLEUCINA-6 EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.



GRÁFICA 2. CURVA OPERADOR-RECEPTOR PARA LAS CONCENTRACIONES CERVICOVAGINALES DE INTERLEUCINA-6 EN LA PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO.

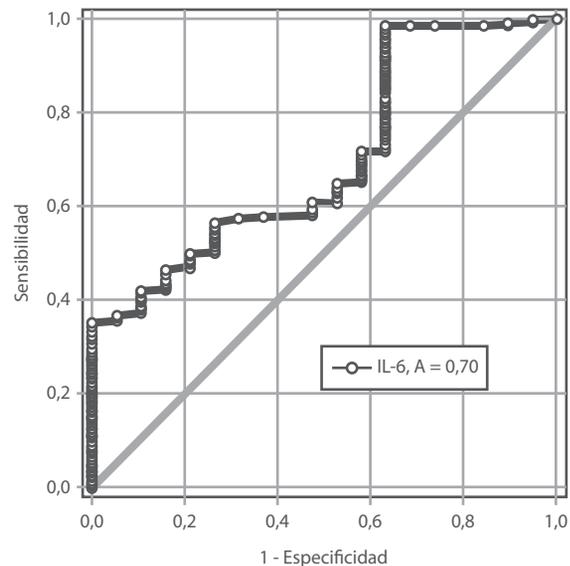


Al analizar la capacidad de predicción del valor de corte de 150 mg/mL de interleucina-6 cervicovaginal para la predicción de parto antes de las 32 semanas (grafica 3), se observó que el área bajo la curva fue 0,70 (IC95%; 0,59 a 0,81) con sensibilidad de 36,8 (IC95%; 16,2 a 61,6), especificidad 98,6% (IC95%; 97,3 a 99,4), valor predictivo positivo 46,6% (IC95%; 21,2 a 73,4%) y valor predictivo negativo 97,9% (IC95%; 96,5 a 98,9%). La relación de probabilidad positiva fue de 27,355.

## DISCUSIÓN

Durante el embarazo se ha sugerido que las citocinas están involucradas en la implantación, maduración cervical, rotura de membranas y aumento de las contracciones uterinas<sup>(16,17)</sup>. Por

GRÁFICA 3. CURVA OPERADOR-RECEPTOR PARA LAS CONCENTRACIONES CERVICOVAGINALES DE INTERLEUCINA-6 EN LA PREDICCIÓN DEL PARTO PRETÉRMINO ANTES DE LAS 32 SEMANAS.



lo tanto, las alteraciones en la respuesta inflamatoria pueden ser responsables de efectos adversos durante el embarazo. Los resultados de la investigación demuestran que la determinación de las concentraciones cervicovaginales de interleucina-6 es útil en la predicción del parto pretérmino, ya que esta tuvo niveles más elevados en pacientes que presentaron parto pretérmino comparado con las pacientes con partos a término. Estos hallazgos sugieren que la inflamación puede llevar a cambios fisiológicos que terminan en parto pretérmino.

A pesar del desarrollo obstétrico, el parto pretérmino continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal. El tratamiento recomendado incluye tocolíticos, esteroides y transferencia a hospitales con unidades de cuidados neonatales<sup>(18)</sup>. Esto incluye el manejo de un número importante de pacientes sintomáticas que eventualmente no presentarán partos pretérmino. Por lo tanto, es necesario descubrir herramientas confiables para diferenciar los casos de riesgo elevado de parto pretérmino de aquellas con riesgo bajo, en las cuales se puede evitar tratamientos innecesarios.

Es conocido que ciertos factores socio-demográficos, al igual que la elevación de algunos marcadores bioquímicos, están asociados con un incremento en el riesgo de parto pretérmino. El antecedente de parto pretérmino previo es un claro factor de riesgo con relación al embarazo



actual. El antecedente de parto pretérmino es claramente un signo de alerta para considerar una vigilancia más estricta<sup>(19)</sup>. Las hemorragias obstétricas, las cuales incrementan el riesgo de prematuridad, puede ser un signo de alteración coriódécidual que puede activar la cascada que lleva al parto pretérmino<sup>(20)</sup>. Además, varias líneas de evidencia demuestran una fuerte asociación genética con el parto pretérmino. Los estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres nacidas en forma prematura tienen un aumento en el riesgo para tener uno o más partos pretérminos<sup>(21, 22)</sup>.

Los resultados de esta investigación pueden ser comparados con estudios previos. Coleman y cols<sup>(23)</sup> investigaron las concentraciones de interleucina-6 cervical en pacientes con parto pretérmino y encontraron que un valor de corte de 35 pg/mL tenía una sensibilidad y especificidad de 60% y 77%, respectivamente. Kurkinen-Raty y cols<sup>(9)</sup> demostraron que un valor de corte de 61 ng/mL mostró una sensibilidad de 73% y especificidad de 61% en la predicción del parto pretérmino, con una relación de probabilidad positiva de 1,9. Otras dos investigaciones realizaron determinaciones cervicales en pacientes sin síntomas de parto pretérmino y encontraron una correlación positiva entre las concentraciones de interleucina-6 y la predicción de parto pretérmino<sup>(24, 25)</sup>. Lockwood y cols<sup>(24)</sup> usaron un valor de 250 ng/L y hallaron una baja sensibilidad y propusieron que solo la prematuridad asociada a la infección puede ser la causa del aumento de las concentraciones de la citocinas. Goepfert y cols<sup>(25)</sup> encontraron una correlación positiva entre las concentraciones cervicales de interleucina-6 y la fibronectina fetal.

Rizzo y cols<sup>(15)</sup> demostraron una asociación positiva entre las concentraciones de interleucina-6 cervical y en el líquido amniótico en pacientes con parto pretérmino y membranas intactas. Además, concluyeron que la interleucina-6 cervical puede servir como un marcador no invasivo de invasión microbiana de la cavidad amniótica. Trebedden y cols<sup>(8)</sup> evaluaron el papel predictivo de la interleucina-6 en muestras de secreción cervical, hallando una sensibilidad del 30% y una especificidad de 93% para el parto antes de las 34 semanas y sensibilidad de 41% y especificidad de 89% para el parto en los siguientes 7 días. Un solo estudio no encontró diferencias significativas entre la interleucina-6 cervical en

135 pacientes con partos antes y después de las 37 semanas<sup>(26)</sup>.

Las citocinas interactúan entre sí en un balance general de las respuestas inflamatorias. Por ejemplo, las funciones de la interleucina-6 está mediada a través de su acción sobre el receptor, y el receptor interleucina-1 $\alpha$  regula la inflamación, actuando como un inhibidor endógeno de la interleucina-1 $\beta$ . El detectar la alteración en el balance de ciertos biomarcadores puede ser un aspecto importante para comprender y/o predecir el parto pretérmino. Se ha demostrado que la interleucina-1 $\beta$  interactúa con la interleucina-6, aumentando las concentraciones de ARN mensajero de interleucina-6 y la expresión de proteínas, cuando se incuban células deciduales humanas en un ambiente hormonal similar al embarazo<sup>(27)</sup>. La interleucina-6 puede ser regulada por una variedad de otros factores asociados con la inflamación y el parto pretérmino.

Las diferencias en los resultados de las diferentes investigaciones se pueden deber a que por lo menos 4 diferentes procesos fisiopatológicos precipitan el parto pretérmino: estrés materno y/o fetal, inflamación, hemorragia decidual y distensión uterina, los cuales comparten una vía común final que lleva al parto pretérmino<sup>(17)</sup>. Las citocinas son liberadas después del inicio en varias de estas vías. El aumento de las concentraciones de interleucina-6 en el líquido amniótico y la secreción cervicovaginal están asociadas con aumento del parto pretérmino<sup>(28)</sup>. El incremento de la expresión de citocinas no es solo un efecto adverso del parto pretérmino, sino que se considera que está involucrado en su fisiopatología, especialmente en embarazadas con infecciones y corioamnionitis, a través de la estimulación de la síntesis de prostaglandinas<sup>(29)</sup>.

Se concluye que las concentraciones cervicovaginales de interleucina-6 mostraron ser útiles en la predicción del parto pretérmino.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osterman MJ, Kochanek KD, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2012-2013. *Pediatrics*. 2015;135(6):1115-25. doi: 10.1542/peds.2015-0434.
2. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ul-*



- trasound *Obstet Gynecol.* 2008;31(5):579-87. doi: 10.1002/uog.5323.
3. Marks MA, Eby Y, Howard R, Gravitt PE. Comparison of normalization methods for measuring immune markers in cervical secretion specimens. *J Immunol Methods.* 2012;382(1-2):211-5. doi: 10.1016/j.jim.2012.05.012.
  4. Buerzle W, Mazza E. On the deformation behavior of human amnion. *J Biomech.* 2013;46(11):1777-83. doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.05.018.
  5. Curry AE, Vogel I, Drews C, Schendel D, Skogstrand K, Flanders WD, et al. Mid-pregnancy maternal plasma levels of interleukin 2, 6, and 12, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(9):1103-10.
  6. Sozmen S, Mungan T, Micozkadioglu SD, Tapisiz OL. Predictive value of maternal serum and vaginal interleukin-6 levels in preterm labor. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(4):e1-6.
  7. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, Martinez-Varea A, Dong Z, Yoon BH, et al. A rapid interleukin-6 bedside test for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(3):349-59. doi: 10.3109/14767058.2015.1006620.
  8. Trébédén H, Goffinet F, Kayem G, Maillard F, Lemoine E, Cabrol D, et al. Strip test for bedside detection of interleukin-6 in cervical secretions is predictive for impending preterm delivery. *Eur Cytokine Netw.* 2001;12(2):359-60.
  9. Kurkinen-Räty M, Ruokonen A, Vuopala S, Koskela M, Rutanen EM, Kärrkäinen T, et al. Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth. *BJOG.* 2001;108(8):875-81.
  10. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1254-66. doi: 10.7150/ijbs.4679.
  11. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* 2014;70(1):11-20. doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.024.
  12. Smith R. Reapplying the uterine brake in preterm labor. *Sci Transl Med.* 2015;7(319):319fs51. doi: 10.1126/scitranslmed.aad9788.
  13. Kamel RM. The onset of human parturition. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(6):975-82. doi: 10.1007/s00404-010-1365-9.
  14. Kamath-Rayne BD, Smith HC, Muglia LJ, Morrow AL. Amniotic fluid: the use of high-dimensional biology to understand fetal well-being. *Reprod Sci.* 2014;21(1):6-19. doi: 10.1177/1933719113485292.
  15. Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Tedeschi D, Arduini D, Romani C. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(4 Pt 1):812-7.
  16. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013;19(7):822-4. doi: 10.1038/nm.3260.
  17. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor. *Cell Mol Immunol.* 2014;11(6):571-81. doi: 10.1038/cmi.2014.46.
  18. Compan C, Rossi A, Piquier-Perret G, Delabaere A, Vendittelli F, Lemery D, et al. Prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic patients: A review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44(8):740-51. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.06.008.
  19. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol.* 2016;99(1):67-78. doi: 10.1189/jlb.3MR0615-272RR.
  20. Zhou Q, Zhang W, Xu H, Liang H, Ruan Y, Zhou S, et al. Risk factors for preterm premature rupture of membranes in Chinese women from urban cities. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;127(3):254-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.06.020.
  21. York TP, Eaves LJ, Neale MC, Strauss JF. The contribution of genetic and environmental factors to the duration of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):398-405. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.001.
  22. York TP, Eaves LJ, Lichtenstein P, Neale MC, Svensson A, Latendresse S, et al. Fetal and maternal genes' influence on gestational age in a quantitative genetic analysis of 244,000 Swedish births. *Am J Epidemiol.* 2013;178(4):543-50. doi: 10.1093/aje/kwt005.
  23. Coleman MA, Keelan JA, McCowan LM, Townend KM, Mitchell MD. Predicting preterm delivery: comparison of cervicovaginal interleukin (IL)-1beta, IL-6 and IL-8 with fetal fibronectin and cervical dilatation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95(2):154-8.



24. Lockwood CJ, Ghidini A, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz RL. Increased interleukin-6 concentrations in cervical secretions are associated with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):1097-102.
25. Goepfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC, Mercer B, Iams J, et al. The Preterm Prediction Study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(3):483-8.
26. Liong S, Di Quinzio MK, Fleming G, Permezel M, Rice GE, Georgiou HM. New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. *BJOG.* 2015;122(3):370-9. doi: 10.1111/1471-0528.12993.
27. Lockwood CJ, Murk WK, Kayisli UA, Buchwalder LF, Huang SJ, Arcuri F, et al. Regulation of interleukin-6 expression in human decidual cells and its potential role in chorioamnionitis. *Am J Pathol.* 2010;177(4):1755-64. doi: 10.2353/ajpath.2010.090781.
28. Combs CA, Garite TJ, Lapidus JA, Lapointe JP, Gravett M, Rael J, et al. Detection of microbial invasion of the amniotic cavity by analysis of cervicovaginal proteins in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(4):482.e1-482.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.007
29. Mogami H, Keller PW, Shi H, Word RA. Effect of thrombin on human amnion mesenchymal cells, mouse fetal membranes, and preterm birth. *J Biol Chem.* 2014;289(19):13295-307. doi: 10.1074/jbc.M114.550541.