

Artículo de Investigación

Prolactina cervicovaginal en la predicción de parto pretérmino

Martha Rondon-Tapia MD^a
Eduardo Reyna-Villasmil MD^b
Jorly Mejia-Montilla MD^c
Nadia Reyna-Villasmil MD^d
Duly Torres-Cepeda MD^e
Andreina Fernández-Ramírez MD^f

^aHospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela.

^{b,d}Servicio Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela.

^{c,f}Universidad del Zulia. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.

^eServicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad "Dr. Nerio Beloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: establecer la utilidad de las concentraciones cervicovaginales de prolactina en el segundo trimestre para la predicción del parto pretérmino. **Métodos:** las muestras cervicovaginales se tomaron entre 24 y 28 semanas de embarazo. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto y divididos en grupos A (parto pretérmino) y B (parto a término). Se evaluaron las características generales, concentraciones séricas de prolactina y eficacia pronóstica. **Resultados:** la edad gestacional al momento de la determinación de la toma de muestra cervicovaginal fue de 26,2 +/- 1,1 semanas para el grupo A y 25,9 +/- 1,1 semanas para el 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 (1,6 +/- 0,8 ng/mL) presentaron concentraciones cervicovaginales significativas más altas de prolactina comparadas con las del grupo B (0,5 +/- 0,3 ng/mL; p < 0,0001). Un valor de corte de 1 ng/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,87 con sensibilidad 73,1%, especificidad 91,6%, valor predictivo positivo 44,7% y valor predictivo negativo 97,3%. **Conclusión:** las concentraciones cervicovaginales de prolactina son útiles en la predicción del parto pretérmino.

Palabras clave: prolactina, cervicovaginal, parto pretérmino; predicción.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: octubre 9 de 2017
Fecha aceptado: noviembre 24 de 2017

Autor para correspondencia:
Dr. Eduardo Reyna-Villasmil
sippenbauch@gmail.com

DOI
<https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v27.n1.2018.127>

ABSTRACT

Objective: To establish usefulness of cervicovaginal prolactin concentrations in second trimester for the prediction of preterm delivery. **Methods:** Cervicovaginal samples were taken between 24 and 28 weeks of pregnancy. All patients were followed until delivery and divided in group A (preterm delivery) and group B (term delivery). General characteristics, cervicovaginal prolactin concentrations and prognostic efficacy were evaluated. **Results:** The mean gestational age at cervicovaginal sample was 26.2 +/- 1.1 weeks in group A and 25.9 +/- 1.1 weeks in group B (p = ns). There were not found significant differences in maternal age, body mass index and history of preterm labor (p = ns). Group A patients (1.6 +/- 0.8 ng/mL) showed higher cervicovaginal prolactin concentrations than group B (0.5 +/- 0.3 ng/mL; p < 0.0001). A cut-off value of 1 ng/mL had a value under curve of 0.87 with a sensitivity of 73.1%, specificity of 91.6%, positive predictive value of 44.7% and negative predictive value of 97.3%. **Conclusion:** Cervicovaginal prolactin concentrations are useful for the prediction of preterm delivery.

Key words: prolactin; cervicovaginal; preterm delivery; prediction.

© 2018 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es una de las principales causas de morbimortalidad perinatal alrededor del mundo, representando cerca de 70% de las muertes neonatales y casi la mitad de los casos de discapacidad neurológica a largo plazo.¹ Se estima que más del 10% de todos los nacimientos en el mundo ocurren antes del término del embarazo, de los cuales alrededor de 90% se producen en África, Asia, América Latina y el Caribe.² Por otra parte 40 a 45% de los recién nacidos prematuros ocurren posterior a parto pretérmino espontáneo, 25 a 30% por rotura prematura de membranas y 30 a 35% debido a razones médicas o electivas.¹

La prevención del parto pretérmino (antes de las 37 semanas) depende del reconocimiento de los mecanismos básicos, de manera que se tomen las medidas necesarias en etapas tempranas del embarazo. Este enfoque requiere del uso de pruebas de detección de los casos de alto riesgo. Este cribado se ha realizado mediante la identificación y puntuación de los factores de riesgo clínicos. Sin embargo, se ha comprobado que estos factores tienen no sólo una tasa de detección deficiente, sino también un pobre valor predictivo.³

Los biomarcadores se han definido como parámetros que pueden medirse en una muestra biológica y proporcionan información sobre la exposición o los efectos reales o potenciales de esa exposición en un individuo o grupo.⁴ Sobre la base de los factores de riesgo conocidos y vías metabólicas del parto pretérmino, se han propuesto diferentes biomarcadores para la predicción de parto pretérmino.⁵ Se ha demostrado en varios estudios que la concentración de fibronectina fetal cervicovaginal, evaluada en edades gestacionales específicas, es un predictor potencial de parto pretérmino.^{6,7} Sin embargo, la capacidad predictora varía de manera considerable en estos análisis y están lejos de ser óptimos.⁶

La prolactina alcanza su mayor concentración en el líquido amniótico durante el segundo trimestre y permanece elevada (5 a 10 veces más que en el suero materno) durante el resto del embarazo.⁸⁻¹¹ La posible explicación para la presencia de esta hormona en las secreciones cervicovaginales es la alteración de la interfase decidua-membranas que permite que alcance el cuello uterino. La presencia de altas concentraciones de prolactina en líquido amniótico y la posibilidad de su detección en forma no invasiva durante la evaluación ginecológica habitual, la convierte en un potencial predictor confiable del parto pretérmino espontáneo.¹² Por lo tanto el objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de las concentraciones cervicovaginales de prolactina en la predicción del parto pretérmino.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo entre enero 2012 y mayo 2017 que incluyó 613 pacientes con embarazos simples que fueron referidas al hospital. Se obtuvo aprobación del comité de ética antes del inicio de la investigación y se consiguió el consentimiento por escrito de todas las participantes. Fueron excluidas las embarazadas con condiciones que producen alteraciones de las concentraciones de prolactina como infecciones crónicas, afecciones inflamatorias, neoplasias conocidas, antecedentes de uso de corticosteroides, procesos hematológicos agudos o crónicos, enfermedad hepática al momento de la investigación, vaginitis, infección del tracto urinario, insuficiencia renal, hipertensión crónica o el uso de cualquier sustancia que pueda interferir con las concentraciones o producción de prolactina.

También se excluyeron aquellas con condiciones obstétricas como embarazo múltiple, 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. Las pacientes con antecedentes de hábito tabáquico o con embarazos con edad gestacional incierta no fueron incluidas en la investigación.

Una vez seleccionadas 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) que se calculó sobre la fecha de la última menstruación antes de la semana 20 del embarazo. Las muestras de sangre se tomaron entre las semanas 24 y 28 de embarazo para determinar las concentraciones de prolactina. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, los pretérmino antes de las 37 semanas (grupo A) y cuando fue después de 37 (grupo B), y se compararon con la edad materna, la edad gestacional al momento del parto y las concentraciones de prolactina.

Las muestras cervicovaginales fueron obtenidas utilizando un hisopo de Darcron colocado primero en el orificio cervical externo y luego en el fondo de saco posterior de la vagina por 30 segundos, utilizando un espejito estéril, y luego se colocaron en un tubo estéril con 0,5 mL de solución salina. Se agitó el tubo durante 1 minuto antes de descartar el hisopo. Todas las muestras fueron centrifugadas a 1000 g por 10 minutos y almacenadas a -20°C hasta el momento de la determinación. Las concentraciones cervicovaginales de prolactina fueron medidas por inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia (Immulate System, EE UU). La sensibilidad analítica fue establecida por el fabricante en 0,16 ng/mL. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores de 8% y 10%, respectivamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores obtenidos se presentaron como promedio +/- desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para comparar las variables continuas. La precisión de las concentraciones cervicovaginales de prolactina para la predicción de parto pretérmino se presenta 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 seleccionaron un total de 800 pacientes para la investigación de las cuales 191 fueron excluidas por presentar diferentes complicaciones obstétricas. Otras 48 se retiraron o se perdieron del seguimiento y no se pudo establecer el tipo de parto que presentaron. Un total de 613 embarazadas se encontraban disponibles para la evaluación final, de las cuales 52 (8,4%) presentaron parto pretérmino (grupo A; casos) y 561 embarazadas (91,8%) a término (grupo B, controles). Las características de ambos grupos se muestran en la tabla 1. La edad materna fue de 30,3 +/- 6,9 años y 29,8 +/- 7,4 años para los grupos A y B, respectivamente ($p = 0,270$). No se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional al momento del examen, índice de masa corporal ni antecedentes de parto pretérmino ($p = ns$). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de primigestas entre ambos grupos ($p = ns$). La edad gestacional al momento del examen fue 26,2 +/- 1,1 (mediana 26,1) semanas en el grupo A y a las 25,9 +/- 1,1 (mediana 25,8) semanas en el grupo B ($p = ns$). La edad gestacional promedio al momento del parto en el grupo A fue de 32,9 +/- 1,2 semanas (mediana 33) y para el B 38,9 +/- 1,5 semanas (mediana 39) ($p < 0,0001$).

Tabla 1. Características generales

Promedio +/- desviación estándar	GRUPO A Casos (n=52)	GRUPO B Casos (n=561)	P
Edad materna, años	30,3 +/- 6,9	29,8 +/- 7,4	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	26,2 +/- 1,1	25,9 +/- 1,1	ns
Índice de masa corporal, K/m ²	26,7 +/- 3,7	26,3 +/- 4	ns
Primigesta, n (%)	30 (57,6)	314 (55,9)	ns
Antecedente de parto pretérmino, n (%)	11 (21,1)	111 (19,8)	ns

En la figura 1 se muestran las concentraciones cervicovaginales de prolactina en cada uno de los grupos. Las pacientes del grupo A presentaron cifras significativamente más altas (1,6 +/- 0,8 ng/mL) comparadas con las embarazadas del B (0,5 +/- 0,3 ng/mL; $p < 0,0001$).

En la figura 2 se muestra la curva operador receptor para la precisión diagnóstica de la prolactina cervicovaginal para la predicción de parto pretérmino. El valor de corte de 1 ng/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,87 (intervalo de confianza [IC] de 95%; 0,80 – 0,94) con una sensibilidad del 73,1% (IC del 95%; 59,7 – 83,2), especificidad de 91,6% (IC del 95%; 89,0 – 93,6%), valor predictivo positivo de 44,7% (IC del 95%; 34,6 – 55,3%) y valor predictivo negativo de 97,3% (IC del 95%; 95,6 – 98,4%). La relación de probabilidad positiva fue 8,722 (IC del 95%; 6,280 – 11,929), la relación de probabilidad negativa fue 0,293 (IC del 95%; 0,182 – 0,439) y la exactitud diagnóstica fue 90,0% (IC del 95%; 87,4 – 92,2%).

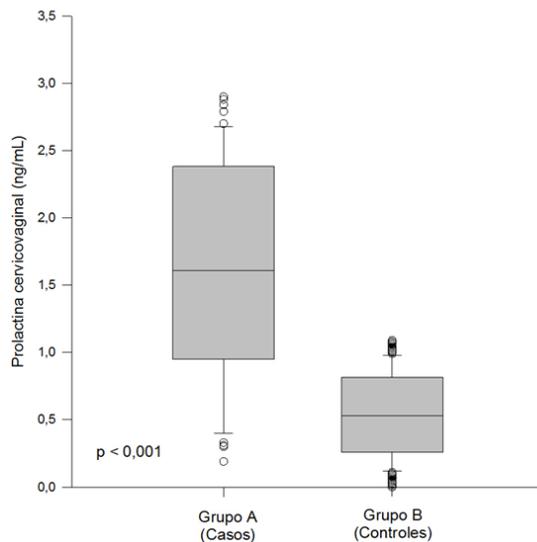


Figura 1. Concentraciones cervicovaginales de prolactina en cada uno de los grupos de estudio.

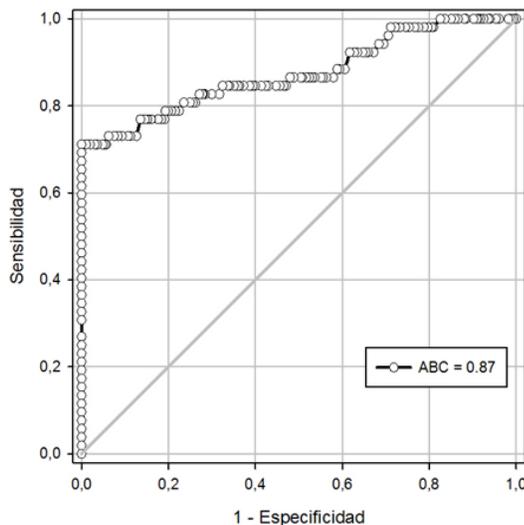


Figura 2. Curva operador-receptor para las concentraciones cervicovaginales de prolactina en la predicción del parto pretérmino.

DISCUSIÓN

Una de las potenciales utilidades de los marcadores bioquímicos es la de identificar qué embarazadas tienen mayor riesgo de parto pretérmino y permitir que sean sometidas a intervenciones tempranas. La hospitalización y el tratamiento tocolítico pueden evitarse y cambiarse a seguimiento ambulatorio de las consideradas de bajo riesgo. Los

marcadores bioquímicos también pueden identificar pacientes asintomáticas con riesgo de parto pretérmino permitiendo su prevención. Los resultados de esta investigación demuestran que las concentraciones cervicovaginales de prolactina durante el segundo trimestre predicen el riesgo de parto pretérmino, en especial cuando su valor excede 1 ng/mL. Este hallazgo, junto con las concentraciones de otros elementos, clínicos o bioquímicos, puede ayudar a aumentar la capacidad pronóstica de parto pretérmino.

La prolactina fue una de las primeras hormonas identificadas como producto del endometrio decidualizado.¹³ También se produce en el citotrofoblasto coriónico, decidua, amnios y sincitiotrofoblasto placentario durante el embarazo. Estos tejidos son capaces de sintetizar esta hormona de novo, que es inmunológica y químicamente idéntica a la liberada por la adenohipófisis materna e hipotálamo fetal.¹³⁻¹⁵ La producción por tejido decidual in vitro no se ve afectada por las concentraciones de dopamina y sus agonistas, los cuales sí modifican su liberación hipofisaria.¹⁴ Durante el embarazo, las concentraciones séricas de prolactina comienzan a aumentar en forma lineal y en estrecha relación con la edad gestacional.^{8,16} Las concentraciones séricas se han medido en embarazadas con parto tanto pretérmino como a término y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.⁹

Existen cinco estudios previos que determinaron las concentraciones de prolactina en secreción cervicovaginal, tanto en embarazadas sintomáticas como asintomáticas.^{12,17-20} Hasta el momento la presente investigación es la que mayor cantidad de pacientes ha seleccionado, ya que en los estudios previos 66 fue el mayor tamaño muestral.²⁰ En comparación con esos estudios, la presente investigación demostró que un valor de corte de 1 ng/mL fue útil para la predicción del parto en embarazadas asintomáticas durante el segundo trimestre que posteriormente presentaron parto pretérmino. Este valor es inferior al reportado previamente por O'Brien y col.¹² quienes consideraron que valores superiores de 2 ng/mL eran positivos. De igual manera, este valor de corte también es menor al reportado en esas otras investigaciones previas, en las que se identificaron cifras de corte de 1,5 ng/mL, 1,8 ng/mL y 50 ng/mL.^{17,19,20}

En esta investigación, la sensibilidad de las concentraciones cervicovaginales de prolactina para la predicción de parto pretérmino fue 73%, mayor que el 61% publicado antes por O'Brien y col.¹² en embarazadas sintomáticas y valores más altos de sensibilidad (87,5%) con cifra similar de especificidad reportado por Guvenal y col.¹⁹ Por otra parte, este valor es un poco más bajo que el publicado utilizando fibronectina fetal (por encima del 80%).^{7,21} La razón de probabilidad positiva de los estudios previos varió entre 2,43 y 36,77 y la razón de probabilidad negativa se encontró entre 0,45 y 0,52.^{12, 20} Los valores de ambas razones de probabilidad en esta investigación están incluidos dentro del rango de esas investigaciones.

A pesar de las diferencias de valores de corte en diferentes

estudios, el punto común es que las diferentes determinaciones de biomarcadores cervicovaginales tienen un valor importante en la predicción de parto pretérmino.²² Sin embargo, para comparar la utilidad de cualquiera de los marcadores (ferritina, fibronectina fetal, gonadotropina coriónica humana), estos deberían utilizarse en forma simultánea, de manera individual o conjunta, en el mismo grupo de pacientes para poder llegar a una conclusión exacta.

Existen varias posibles razones para las diferencias observadas en la exactitud pronóstica entre los diferentes estudios. En primer lugar, los criterios de inclusión y exclusión en el nuestro no fueron los mismos utilizados en los previos. En segundo lugar, las pacientes seleccionadas para la investigación eran asintomáticas y es probable que presentaran riesgos diferentes para el desarrollo de parto pretérmino. También es posible que las diferencias metodológicas de obtención de la muestra y las mejoras actuales en la prueba de detección inmunológica, pueden aumentar la sensibilidad de la prueba con un valor de corte más bajo de prolactina.

Las embarazadas con mayor riesgo de parto pretérmino deben ser monitoreadas en forma más intensa y específica, pero en forma ideal toda embarazada debe ser evaluada ante la posibilidad de un aumento en el riesgo.²³ Los resultados de esta investigación indican que en embarazadas asintomáticas durante el segundo trimestre las concentraciones cervicovaginales de prolactina son útiles para discriminar qué pacientes están en riesgo de parto pretérmino. Debido al fácil acceso y realización, la alta sensibilidad y especificidad, los marcadores bioquímicos y en este caso la prolactina, se pueden utilizar en la predicción y estratificación del riesgo de esta condición. Los resultados de esta investigación pueden contribuir al desarrollo y aplicación de pruebas con diferentes marcadores bioquímicos en pacientes con otros factores de riesgo.

CONCLUSIÓN

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

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Torchin H, Ancel PY. Epidemiology and risk factors of preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45:1213-1230. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.013.
2. Cheong JL, Doyle LW. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:784-8. doi: 10.1111/j.1440-1754.2012.02536.x.
3. Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1346-1363. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.025.
4. Fiore LD, Brophy MT, Ferguson RE, Shannon C, Turek SJ, Pierce-Murray K, Ajjarapu S, Huang GD, Lee C, Lavori PW. Data Sharing, Clinical Trials, and Biomarkers in Precision Oncology: Challenges, Opportunities, and Programs at the Department of Veterans Affairs. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101:586-589. doi: 10.1002/cpt.660.
5. Virgiliou C, Gika HG, Witting M, Bletsou AA, Athanasiadis A, Zafrafas M, Thomaidis NS, Raikos N, Makrydimas G, Theodoridis GA. Amniotic Fluid and Maternal Serum Metabolic Signatures in the Second Trimester Associated with Preterm Delivery. *J Proteome Res*. 2017;16:898-910. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00845.
6. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:399-402.
7. Hezelgrave NL, Kuhrt K, Cottam K, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. The effect of blood staining on cervicovaginal quantitative fetal fibronectin concentration and prediction of spontaneous preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;208:103-108. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.027.
8. Hernández-Andrade E, Villanueva-Díaz C, Ahued-Ahued JR. Hormona del crecimiento y prolactina en líquido amniótico y plasma materno durante el embarazo normal. *Rev Invest Clin*. 2005;57:671-5.
9. Owen DJ, Wood L, Tomenson B, Creed F, Neilson JP. Social stress predicts preterm birth in twin pregnancies. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2017;38:63-72. doi: 10.1080/0167482X.2016.1235146.
10. McCoshen JA, Tomita K, Fernandez C, Tyson JE. Specific cells of human amnion selectively localize prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55:166-9.
11. Parker CR Jr, MacDonald PC, Guzick DS, Porter JC, Rosenfeld CR, Hauth JC. Prolactin levels in umbilical cord blood of human infants: relation to gestational age, maternal complications, and neonatal lung function. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:795-802.
12. O'Brien JM, Peeler GH, Pitts DW, Salama MM, Sibai BM, Mercer BM. Cervicovaginal prolactin: a marker for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1107-11.
13. Alam SM, Konno T, Soares MJ. Identification of target genes for a prolactin family paralog in mouse decidua. *Reproduction*. 2015;149:625-32. doi: 10.1530/REP-15-0107.
14. Bao L, Tessier C, Prigent-Tessier A, Li F, Buzzio OL, Callegari EA, Horseman ND, Gibori G. Decidual prolactin silences the expression of genes detrimental to pregnancy. *Endocrinology*. 2007;148:2326-34.
15. Bu P, Alam SM, Dhakal P, Vivian JL, Soares MJ. A Prolactin Family Paralog Regulates Placental Adaptations to a Physiological Stressor. *Biol Reprod*. 2016;94:107. doi: 10.1095/biolreprod.115.138032.

16. Gabutti CV, Ezquer M, Deis R, Maldonado C, Soaje M. Pituitary changes involved in prolactin secretion induced by mifepristone and naloxone during late pregnancy. *Neuroendocrinology*. 2009;89:200-9. doi: 10.1159/000161113.
17. Koca ZD, Oztekin MK, Karadadas N, Ozsener S, Asena U. Value of cervicovaginal prolactin in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Prenat Neonat Med* 1999;4:120-5.
18. Jotterand AD, Caubel P, Guillaumin D, Augereau F, Chitrit Y, Boulanger MC. Predictive value of cervical-vaginal prolactin in the evaluation of premature labor risk. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1997;26:95-9.
19. Guvenal T, Kantas E, Erselcan T, Culhaoglu Y, Cetin A. Beta-human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:229-34.
20. Leylek OA, Songur S, Erselcan T, Cetin A, Izgic E. Cervicovaginal washing prolactin assay in prediction of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;59:7-12.
21. Macones GA. Fetal fibronectin testing in threatened preterm labor: time to stop. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:405. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.057.
22. Marks MA, Eby Y, Howard R, Gravitt PE. Comparison of normalization methods for measuring immune markers in cervical secretion specimens. *J Immunol Methods*. 2012;382:211-5. doi: 10.1016/j.jim.2012.05.012.
23. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol*. 2016;99:67-78. doi: 10.1189/jlb.3MR0615-272RR.

