



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Metaloproteínasa de la matriz 9 cervicovaginal en el segundo trimestre para la predicción de parto pretérmino



E. Reyna-Villasmil*, J. Mejia-Montilla, N. Reyna-Villasmil, D. Torres-Cepeda, J. Santos-Bolívar, M. Rondón-Tapia y A. Fernández-Ramírez

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad «Dr. Nerio Belloso», Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 31 de enero de 2017; aceptado el 16 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 20 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Metaloproteínasa de la matriz-9;
Cervicovaginal;
Parto pretérmino;
Predicción

Resumen

Objetivo: Establecer la utilidad de las concentraciones cervicovaginales de metaloproteínasa de la matriz-9 en el segundo trimestre para la predicción del parto pretérmino.

Materiales y método: Se realizó un estudio de casos-controles en 613 embarazadas que asistieron al Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Venezuela. El grupo A (n = 52) fueron las pacientes que presentaron parto pretérmino y el grupo B (n = 561) fueron las mujeres con parto a término (grupo control). Se compararon las concentraciones cervicovaginales de metaloproteínasa de la matriz-9 entre los grupos.

Resultados: La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones cervicovaginales de metaloproteínasa de la matriz-9 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, el índice de masa corporal y los antecedentes de parto pretérmino (p = ns). Las mujeres del grupo A (252.6 ± 104.1 ng/mL) presentaron concentraciones significativamente más altas de metaloproteínasa de la matriz-9 comparadas con las embarazadas del grupo B (214.7 ± 120.9 ng/mL; $p < 0.0285$). Un valor de corte de 180 ng/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0.59, con sensibilidad del 75.0%, especificidad del 41.1%, valor predictivo positivo del 10.5% y valor predictivo negativo del 94.6%.

Conclusión: Las concentraciones cervicovaginales de metaloproteínasa de la matriz-9 en el segundo trimestre están elevadas en las embarazadas que posteriormente presentan parto pretérmino, pero no son útiles en la predicción de este.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Matrix metalloproteinase-9;
Cervicovaginal;
Pre-term delivery;
Prediction

Cervicovaginal matrix metalloproteinase-9 in second trimester for pre-term delivery prediction**Abstract**

Objective: To establish the prognostic usefulness of cervicovaginal fluid concentrations of matrix metalloproteinase-9 in the second trimester for the prediction of preterm delivery.

Materials and method: A case-control study was conducted on 613 pregnant women attending the Dr. Urquinaona Central Hospital, Maracaibo, Venezuela. Group A (n=52) women with pre-term birth and group B (n=561) women with term birth, (control group) of pregnant women who had term deliveries. The cervicovaginal concentrations of matrix metalloproteinase-9 were compared between the 2 groups.

Results: The mean gestation age at measurement of cervicovaginal concentrations of matrix metalloproteinase-9 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, or history of pre-term labour. Cervicovaginal matrix metalloproteinase-9 concentrations were higher in Group A (252.6 ± 104.1 ng/mL) than in Group B (214.7 ± 120.9 ng/mL; $P < .0285$). A cut-off value of 180 ng/mL had an under the curve value of 0.59, with a sensitivity of 75.0%, specificity of 41.1%, positive predictive value of 10.5%, and negative predictive value of 94.6%.

Conclusion: Cervicovaginal matrix metalloproteinase-9 concentrations in second trimester are elevated in pregnant women, who later had pre-term delivery, but are not useful for predicting this.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El parto pretérmino (aquel que ocurre antes de las 37 semanas de embarazo) produce un aumento substancial de la mortalidad perinatal y de la morbilidad neonatal a largo plazo¹. Debido a que la tasa de parto pretérmino continúa en aumento, la predicción y detección temprana continúa siendo foco de atención de la consulta prenatal. Además, la identificación de embarazadas con alto riesgo de parto pretérmino es útil, ya que permite aumentar el monitoreo prenatal y el uso de tratamientos preventivos como la progesterona y el cerclaje cervical².

Diferentes marcadores, incluyendo interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa (que previamente han sido medidos en suero, líquido amniótico y líquido cervicovaginal), están asociados con la aparición y el desarrollo de parto pretérmino en embarazadas asintomáticas^{3,4}. La mayoría son marcadores inflamatorios los cuales son obtenidos del líquido amniótico o cervicovaginal en embarazadas sintomáticas. Pocos estudios han medido las concentraciones de biomarcadores en líquido cervicovaginal en mujeres asintomáticas durante el segundo trimestre⁵.

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son enzimas proteolíticas dependientes del zinc capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular, incluyendo el colágeno. La familia de la MMP humana consiste actualmente de 26 miembros y está clasificada de acuerdo con el sustrato específico en colagenasas, gelatinasas, estromatolisinas, matrilisinas, MMP de tipo membrana y otras MMP^{6,7}. En forma más específica, la MMP-9, también conocida como gelatinasa B, actúa en la remodelación de la matriz extracelular, separando el colágeno tipo IV, principal componente de la membrana basal, del colágeno tipo V y de la elastina⁶.

La MMP-9 es expresada en forma selectiva por amnios, trofoblasto y células deciduales. Además, es la principal MMP expresada durante el parto. Se ha descrito correlación entre su expresión y la disminución de la fuerza tensil de las membranas ovulares⁸. Este tiempo selectivo de expresión la convierte en un marcador molecular potencialmente útil para la predicción del trabajo de parto pretérmino durante el segundo trimestre.

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de las concentraciones cervicovaginales de MMP-9 en el segundo trimestre para la predicción del parto pretérmino.

Materiales y método

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 de todas las pacientes. Las embarazadas con parto pretérmino y aquellas con parto a término fueron comparadas con relación a las concentraciones cervicovaginales de MMP-9.

Las pacientes con condiciones que producen alteraciones de las concentraciones de MMP-9 —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 h previas o el uso de cualquier sustancia que pudiera interferir con las concentraciones o producción del marcador— fueron excluidas.

Tabla 1 Características generales

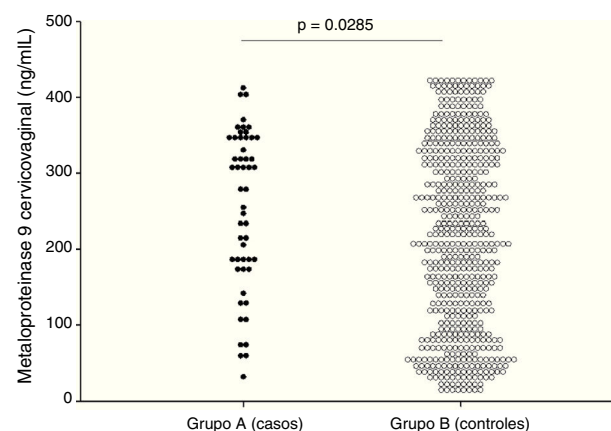
Promedio $\pm$ desviación estándar	Grupo A Casos (n = 52)	Grupo B Controles (n = 561)	p
Edad materna, años	30.3 $\pm$ 6.9	29.8 $\pm$ 7.4	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	26.2 $\pm$ 1.1	25.9 $\pm$ 1.1	ns
Índice de masa corporal, kg/m ²	26.7 $\pm$ 3.7	26.3 $\pm$ 4	ns
Primigesta, n (%)	30 (57.6)	314 (55.9)	ns
Antecedente de parto pretérmino, n (%)	11 (21.1)	111 (19.8)	ns

También se descartaron 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 MMP-9. 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 MMP-9. 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).

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 espéculo estéril, y posteriormente fueron colocadas en un tubo estéril con 0.5 mL de solución buffer. Todas las muestras fueron almacenadas a -20°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 MMP-9 se midieron utilizando una prueba comercial de inmunoadsorción ligada a enzimas (GE Healthcare, Reino Unido). El límite de sensibilidad de la prueba fue de 1.25 ng/mL. La determinación fue realizada por personal que desconocía las características de las pacientes en estudio. Los coeficientes de variabilidad inter- e intraensayo fueron menores del 4 y del 2%, respectivamente.

Se presentaron 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 MMP-9 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

**Figura 1** Concentraciones cervicovaginales de MMP-9 en cada uno de los grupos de estudio.

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 pacientes se retiraron o se perdieron del seguimiento y no se pudo establecer el tipo de parto que presentaron. Para el análisis se incluyeron un total de 613 embarazadas de las cuales 52 embarazadas (8.4%) presentaron parto pretérmino (grupo A, casos) y 561 embarazadas (91.8%) presentaron partos a término (grupo B, controles). Las características de ambos grupos se muestran en la [tabla 1](#). La edad materna fue de 30.3 $\pm$ 6.9 años y 29.8 $\pm$ 7.4 años para los grupos A y B, respectivamente ($p = 0.270$). No se encontraron diferencias significativas en el índice de masa corporal ($p = 0.487$) y antecedentes de parto pretérmino ($p = 0.855$). No se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de primigestas entre ambos grupos ($p = 0.884$). La edad gestacional al momento del examen fue de 26.2 $\pm$ 1.1 semanas en el grupo A y de 25.9 $\pm$ 1.1 semanas en el grupo B ($p = 0.129$). 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 fue de 38.9 $\pm$ 1.5 semanas ($p < 0.0001$).

En la [figura 1](#) se muestran las concentraciones cervicovaginales de MMP-9 en cada uno de los grupos. Las embarazadas del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas (252.6 $\pm$ 104.1 ng/mL) comparadas

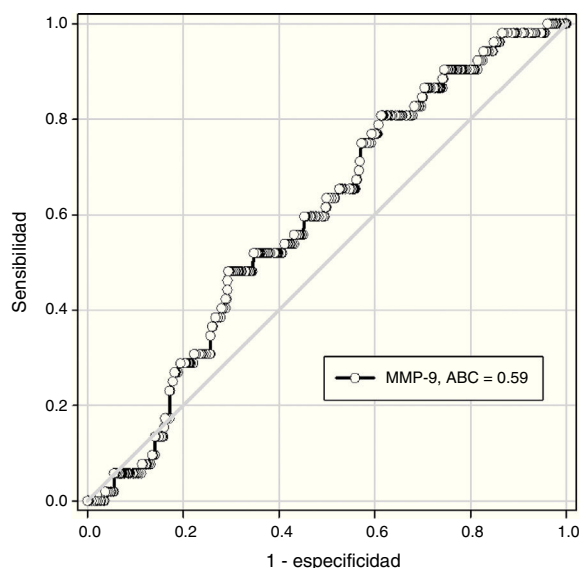


Figura 2 Curva operador-receptor para las concentraciones cervicovaginales de MMP-9 en la predicción del parto pretérmino.

con las embarazadas del grupo B (214.7 ± 120.9 ng/mL; $p < 0.0285$).

En la [figura 2](#) se muestra la curva operador-receptor para la precisión diagnóstica de la MMP-9 para la predicción de parto pretérmino. Un valor de corte de 180 ng/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0.59 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,51-0,66) con una sensibilidad del 75.0% (IC del 95%: 61.1-85.9), especificidad del 41.1% (IC del 95%: 37.0-45.4%), valor predictivo positivo del 10.5% (IC del 95%: 7.6-14.1%) y valor predictivo negativo del 94.6% (IC del 95%: 91.0-97.1%). La relación de probabilidad fue de 1.275 (IC del 95%: 1.040-1.474).

Discusión

Está bien establecido que el crecimiento, desarrollo y función normal de la placenta son cruciales para el embarazo exitoso⁹. Las MMP contribuyen con la remodelación/degradación de la matriz extracelular en el proceso de parto pretérmino y a término en el embarazo humano. Existe poca información sobre la posible asociación entre las concentraciones de MMP-9 y el riesgo de parto pretérmino en embarazadas que no presentan modificaciones cervicales y tienen las membranas intactas. Debido a que la inflamación es una de las principales causas de parto pretérmino al final del segundo y comienzo del tercer trimestre, se esperaba encontrar concentraciones más elevadas de algunos marcadores en las mujeres con riesgo de parto pretérmino. Existen varios estudios que examinan las concentraciones de MMP-9 en las membranas fetales y líquido amniótico tanto en el parto pretérmino como a término indicando su papel en el proceso del parto^{10,11}.

Los resultados de la investigación demuestran que las concentraciones cervicovaginales de MMP-9 durante el segundo trimestre son más elevadas en las embarazadas con parto pretérmino comparado con las embarazadas con partos a término. Sin embargo, las concentraciones de

MMP-9 no son útiles en la predicción de esta complicación. La importancia de los hallazgos se basa en que esta es importante en la separación entre la placenta y la pared uterina durante el parto¹². Un aumento de las concentraciones cervicovaginales podría ser un indicador de aumento de la degradación de la matriz extracelular en las membranas fetales y la placenta, lo que llevaría a parto pretérmino, rotura de membranas y desprendimiento placentario de su sitio de inserción¹³.

Hasta la fecha se desconoce si alguna investigación ha medido las concentraciones en líquido cervicovaginal de MMP-9. Fortunato et al.¹⁴ demostraron que las concentraciones de MMP-9 en líquido amniótico están aumentadas en las pacientes con rotura prematura de membranas. También se ha reportado incremento de la actividad en las membranas fetales, miometrio y placenta al momento del parto a término^{13,15}. Sorokin et al.¹⁶ midieron las concentraciones séricas de MMP-9 y no encontraron diferencias en las concentraciones ni asociación con incremento del riesgo del parto pretérmino. Choi et al.¹⁷ investigaron los cambios en las concentraciones de MMP-9 en el líquido cervicovaginal durante el embarazo y su asociación con el parto. Encontraron que las concentraciones eran similares en las embarazadas que no estaban en trabajo de parto, aquellas con parto pretérmino espontáneo o rotura prematura de membranas.

Las diferencias en los diseños de estudio, los resultados de las concentraciones en otros fluidos corporales, el momento de recolección de la muestra, las características subyacentes de las poblaciones en estudio y el control incompleto de los factores de confusión pueden explicar la variabilidad en los resultados de diferentes estudios. La falta de utilidad de la MMP-9 en esta investigación para ser utilizada como un elemento de predicción de parto pretérmino, como se observó (valor del área bajo la curva menor de 0.75), se puede deber a que las concentraciones de MMP-9 antes del tercer trimestre pueden no estar asociadas con el parto pretérmino.

Existen varias posibles explicaciones para los hallazgos de esta investigación. Se ha descrito aumento del recuento de granulocitos en el orificio cervical externo durante el curso del embarazo normal, con un marcado incremento durante la fase activa del parto¹⁸. Los estudios microscópicos realizados en las secreciones cervicovaginales demuestran una mayor cantidad de neutrófilos¹⁹. Por lo tanto, la más alta concentración de MMP-9 observada en esta investigación en las pacientes que posteriormente desarrollan parto pretérmino probablemente deriva del aumento de las concentraciones de neutrófilos, lo que significa que su origen puede ser celular. La producción de MMP-9 del cuello dilatado sometido a extensa remodelación puede contribuir a su presencia en el líquido cervicovaginal, pero se desconoce la fuerza de esta asociación. En forma adicional, la selección de neutrófilos que produce la inflamación inducida por el parto puede aumentar las concentraciones²⁰.

Por otra parte, el hecho de que los leucocitos cervicales (en especial los macrófagos) secreten MMP-9 en el embarazo a término²⁰, y que la depleción de estos evita el parto inducido por lipopolisacáridos en ratones²¹, sugiere que los macrófagos también son una fuente de MMP-9 y contribuyen al proceso del parto, tanto en embarazos a término como en aquellos pretérmino. Más aún, las citocinas IL-1beta y factor de necrosis tumoral alfa incrementan las concentraciones

de MMP-9, la cual es otra vía por la cual los macrófagos participan en el proceso de maduración cervical. Los macrófagos también pueden jugar un papel en la rotura prematura de membranas debido a que se acumulan en estos tejidos y producen MMP²². Las concentraciones de MMP-9 están aumentadas en forma significativa en las membranas fetales durante el parto a término, parto pretérmino¹³, lo cual relaciona directamente esta enzima con la rotura de membranas fisiológica y patológica. Además, estas citocinas proinflamatorias liberadas durante el parto regulan la liberación de MMP por las membranas fetales²³, sugiriendo otro mecanismo por el cual los macrófagos podrían contribuir al parto pretérmino.

La identificación de todos estos mecanismos ha llevado a la investigación de aquellas células responsables de la liberación de MMP-9 en el parto pretérmino. Se ha establecido que los fibroblastos cervicales son capaces de liberar MMP-9 en cultivo²⁴. Imada et al.²⁵ demostraron que los fibroblastos cervicales de conejo sintetizan MMP-9 en cultivo. También se debe considerar que las citocinas secretadas por miometrio, placenta y membranas fetales pueden contribuir a la liberación de MMP en el cuello en ausencia de células inflamatorias²⁶. Además, es posible que los mediadores inflamatorios secretados por los neutrófilos infiltran la interfase materno-fetal alcanzando el estroma cervical y promoviendo la liberación de MMP.

Estudios en ratones han sugerido que el mecanismo de remodelación cervical en el parto pretérmino es diferente a la maduración cervical a término^{27,28}. En uno de estos estudios la expresión de genes proinflamatorios está aumentada en el parto pretérmino en comparación con el parto a término²⁷. El otro estudio demostró que la maduración cervical antes del término del embarazo puede ser iniciada por más de un mecanismo y no es necesariamente la aceleración del proceso fisiológico del parto a término²⁸.

Se ha propuesto la siguiente secuencia para el desarrollo de parto a término y pretérmino. El parto pretérmino se inicia por la activación del complemento, la cual no es necesaria para el parto a término. También se ha demostrado que el parto a término no es dependiente de los leucocitos, mientras que por otra parte el parto pretérmino es mediado por los macrófagos y estos son la fuente de MMP-9. Mientras que los fibroblastos del estroma cervical y las células del epitelio columnar parecen ser responsables de la producción de MMP en la remodelación cervical a término²⁹, el aumento de las concentraciones de MMP-9 actúa sobre la activación del complemento C5a en el parto pretérmino. Estudios previos sugieren que la disminución de las concentraciones de progesterona es el factor que inicia las modificaciones cervicales a término³⁰.

Conclusión

Las concentraciones cervicovaginales de MMP-9 en el segundo trimestre están elevadas en las embarazadas que posteriormente presentan parto pretérmino, pero no son útiles en la predicción de este.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gimenez LG, Krupitzki HB, Momany AM, Gili JA, Poletta FA, Campaña H, et al. Maternal and neonatal epidemiological features in clinical subtypes of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:3153–61.
- Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Laterra C, Hösl I, Fernández D, et al. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): Randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG*. 2015;122:80–91.
- Romero R, Grivel JC, Tarca AL, Chaemsaitong P, Xu Z, Fitzgerald W, et al. Evidence of perturbations of the cytokine network in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:836.e1–18.
- Nancey S, Hamzaoui N, Moussata D, Graber I, Bienvenu J, Flourie B. Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and Crohn's disease activity. *Dig Dis Sci*. 2008;53:242–7.
- Roos C, Schuit E, Scheepers HC, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Duvekot HJ, et al. Predictive factors for delivery within 7 days after successful 48-hour treatment of threatened preterm labor. *AJP Rep*. 2015;5:e141–9.
- Tokito A, Jougasaki M. Matrix metalloproteinases in non-neoplastic disorders. *Int J Mol Sci*. 2016;17:E1178.
- Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biol*. 2015;44:247–54.
- Uchida K, Ueno H, Inoue M, Sakai A, Fujimoto N, Okada Y. Matrix metalloproteinase-9 and tensile strength of fetal membranes in uncomplicated labor. *Obstet Gynecol*. 2000;95:851–5.
- Bai SX, Wang YL, Qin L, Xiao ZJ, Herva R, Piao YS. Dynamic expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, -9 and -14) and the tissue inhibitors of MMPs (TIMP-1, -2 and -3) at the implantation site during tubal pregnancy. *Reproduction*. 2005;129:103–13.
- Weiss A, Goldman S, Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPs) in the decidua and fetal membranes. *Front Biosci*. 2007;12:649–59.
- Maymon E, Romero R, Pacora P, Gervasi MT, Gomez R, Edwin SS, et al. Evidence of in vivo differential bioavailability of the active forms of matrix metalloproteinases 9 and 2 in parturition, spontaneous rupture of membranes, and intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:887–94.
- Demir-Weusten AY, Seval Y, Kaufmann P, Demir R, Yucel G, Hupertz B. Matrix metalloproteinases-2, -3 and -9 in human term placenta. *Acta Histochem*. 2007;109:403–12.
- Yonemoto H, Young CB, Ross JT, Guilbert LL, Fairclough RJ, Olson DM. Changes in matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the fetal amnion and chorion during gestation and at term and preterm labor. *Placenta*. 2006;27:669–77.
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. MMP/TIMP imbalance in amniotic fluid during PROM: An indirect support for endogenous pathway to membrane rupture. *J Perinat Med*. 1999;27:362–8.
- Choi SJ, Oh SY, Kim JH, Roh CR. Changes of nuclear factor kappa B (NF-kappaB), cyclooxygenase-2 (COX-2) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human myometrium before and during term labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;132:182–8.
- Sorokin Y, Romero R, Mele L, Wapner RJ, Iams JD, Dudley DJ, et al. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth < 32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol*. 2010;27:631–40.
- Choi SJ, Jung KL, Oh SY, Kim JH, Roh CR. Cervicovaginal matrix metalloproteinase-9 and cervical ripening in human term parturition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142:43–7.
- Kunimi K, Maegawa M, Kamada M, Yamamoto S, Yasui T, Matsuzaki T, et al. Myeloid-related protein-8/14 is associated with

- proinflammatory cytokines in cervical mucus. *J Reprod Immunol.* 2006;71:3–11.
19. Hein M, Petersen AC, Helmig RB, Uldbjerg N, Reinholdt J. Immunoglobulin levels and phagocytes in the cervical mucus plug at term of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:734–42.
 20. Stygar D, Wang H, Vladoic YS, Ekman G, Eriksson H, Sahlin L. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix. *Biol Reprod.* 2002;67:889–94.
 21. Gonzalez JM, Dong Z, Romero R, Girardi G. Cervical remodeling/ripening at term and preterm delivery: The same mechanism initiated by different mediators and different effector cells. *PLoS One.* 2011;6:e26877.
 22. Huang WC, Sala-Newby GB, Susana A, Johnson JL, Newby AC. Classical macrophage activation up-regulates several matrix metalloproteinases through mitogen activated protein kinases and nuclear factor- κ B. *PLoS One.* 2012;7:e42507.
 23. Braundmeier AG, Nowak RA. Cytokines regulate matrix metalloproteinases in human uterine endometrial fibroblast cells through a mechanism that does not involve increases in extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Am J Reprod Immunol.* 2006;56:201–14.
 24. Akerud A, Dubicke A, Sennstrom M, Ekman-Ordeberg G, Malmstrom A. Differences in heparan sulfate production in cervical fibroblast cultures from women undergoing term and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:1220–8.
 25. Imada K, Ito A, Sato T, Namiki M, Nagase H, Mori Y. Hormonal regulation of matrix metalloproteinase 9/gelatinase B gene expression in rabbit uterine cervical fibroblasts. *Biol Reprod.* 1997;56:575–80.
 26. Gomez-Lopez N, Guilbert LJ, Olson DM. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *J Leukoc Biol.* 2010;88:625–33.
 27. Dubicke A, Fransson E, Centini G, Andersson E, Byström B, Malmström A, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. *J Reprod Immunol.* 2010;84:176–85.
 28. Timmons BC, Reese J, Socrate S, Ehinger N, Paria BC, Milne GL, et al. Prostaglandins are essential for cervical ripening in LPS-mediated preterm birth but not term or antiprogesterone-driven preterm ripening. *Endocrinology.* 2014;155:287–98.
 29. Gonzalez JM, Romero R, Girardi G. Comparison of the mechanisms responsible for cervical remodeling in preterm and term labor. *J Reprod Immunol.* 2013;97:112–9.
 30. Menon R. Human fetal membranes at term: Dead tissue or signals of parturition? *Placenta.* 2016;44:1–5.