

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Análisis de los perfiles metabolómicos en muestras de sangre materna dirigidos hacia la predicción temprana de riesgo de parto pretérmino

Maicol Andres Avellaneda Arciniegas

Trabajo de Grado para Optar el Título de Magister en Ciencias Básicas Biomédicas

Director

Ph.D. William Hidalgo Bucheli

Doctor en Química

Codirector

Ph.D. Bladimiro Rincón Orozco

Doctor en Ciencias Naturales

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Salud

Escuela de medicina – Departamento de Ciencias Básicas

Maestría en Ciencias Básicas Biomédicas

Bucaramanga

2026

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción.....	9
1. Objetivos	12
1.1 Objetivo General.....	12
1.2 Objetivos Específicos.....	12
2. Marco teórico y estado del arte	13
2.1 Parto pretérmino.....	13
2.1.1 Fisiopatología del parto pretérmino	14
2.1.1.1 Factores maternos	14
2.1.1.2 Factores socioeconómicos	15
2.2 Detección del parto pretérmino.....	16
2.2.1 Embarazos únicos en mujeres asintomáticas y sintomáticas con amenaza de parto pretérmino.	17
2.2.1.1 Marcadores bioquímicos.....	17
2.2.1.2 Pruebas de ultrasonido	19
2.2.2 Embarazos múltiples en mujeres asintomáticas y sintomáticas con amenaza de parto pretérmino.	20
2.2.2.1 Marcadores bioquímicos.....	20
2.2.2.2 Pruebas de ultrasonido	21
2.3 Metabolómica aplicada en salud.....	22
2.3.1 Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas con analizador de tiempo de vuelo (RP-LC/MS-QTOF)	24
2.3.2 Procesamiento de datos.....	26
2.3.3 Aplicaciones de la metabolómica en investigación biomédica.....	33
2.4 Modelos de inteligencia artificial aplicado a salud.....	34
2.4.1 Regresión logística (LGR, Logistic regression).....	34
2.4.2 Maquina de soporte de vectores (SVM, support vector machine).....	35
2.4.3 Árboles de decisión (DTs, Decision Trees) y Bosques aleatorios (RF, Random Forest)	36
2.4.4 Potenciación Extrema del Gradiente (XGBoost, Extreme Gradient Boosting).....	37
2.4.5 Aplicaciones de machine learning en investigación biomédica	38
2.5 Estado del arte.....	39
2.5.1 Rutas metabólicas asociadas a parto pretérmino	44
2.6 Antecedentes	46
3. Metodología	48
3.1 Analizar diferencias entre perfiles metabólicos plasmáticos entre PP y PT	48
3.1.1 Tipo de estudio.....	48
3.1.2 Población de estudio	49
3.1.3 Toma de muestra.....	49
3.1.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	49
3.1.4 Tamaño de muestra	50
3.1.4 Análisis por LC-MS	50
3.1.4.1 Preparación de muestras	50

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

3.1.4.2 Preparación de controles de calidad (QC)	51
3.1.4.3 Parámetros RP-LC-QTOF-MS	51
3.2 Identificar metabolitos con posible capacidad predictiva del PP.....	52
3.4.1 Procesamiento de datos.....	52
3.4.2. Análisis estadístico.....	52
3.4.2. Identificación de metabolitos.....	53
3.3 Evaluar la capacidad discriminante de los metabolitos vinculados para diferenciar PP vs PT	54
3.3.1 Determinación de la capacidad discriminante de los metabolitos y su relación con parto pretérmino	54
3.3.2 Modelos de Machine learning.....	54
4. Resultados y discusión.....	56
4.1 Variables clínicas	56
4.2 Perfil cromatográfico general	61
4.3 Análisis de componentes principales (PCA).....	63
4.4 Análisis de discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA).....	65
4.5 Análisis univariado	67
4.6 perfil metabolómico general	67
4.7 curvas ROC	83
4.8 Modelos de Machine learning.....	86
5. Conclusiones.....	95
6. Recomendaciones.....	97
referencias bibliográficas.....	98
apéndices	124

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Metabolitos reportados en muestras de sangre total, suero y plasma en mujeres con parto pretérmino	43
Tabla 2. Características clínicas y obstétricas de las participantes según desenlace del embarazo (parto pretérmino vs. a término).	56
Tabla 3. Desempeño de los clasificadores con metabolitos significativos	87
Tabla 4 Desempeño de los clasificadores con metabolitos significativos y variables clínicas	93

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Efecto de la función kernel en la clasificación mediante máquinas de vectores de soporte SVM.....	36
Figura 2. Diagrama del modelo de árboles aleatorios (DTs) y bosques aleatorios (RF)	37
Figura 3. Esquema del entrenamiento secuencial del modelo XGBoost basado en árboles de decisión	38
Figura 4. Implicación metabolómica de los fosfolípidos en el parto pretérmino.	45
Figura 5. Métricas de evaluación en clasificación binaria: exactitud, precisión, sensibilidad y F1-score	55
Figura 6. Matriz de correlación de Spearman entre variables clínicas y obstétricas	60
Figura 7. Perfil cromatográfico de las muestras de mujeres con desenlace de parto pretérmino (caso) y mujeres con parto a término (control)	62
Figura 8. Análisis de componentes principales (PCA) del perfil metabolómico de las mujeres con parto pretérmino (caso) y parto a término (control)	64
Figura 9. Análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) del perfil metabolómico de mujeres con parto pretérmino y parto a término	66
Figura 10. Perfil metabolómico general de los metabolitos significativos encontrados en el estudio	69
Figura 11. Comparación de los lisofosfolípidos entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL)	71
Figura 12. Comparación de las fosfatidilcolinas (PC) y liso fosfatidilcolinas (LPC-O) entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL)	75
Figura 13. Comparación de carnitinas, ácidos grasos poliinsaturados y hexadecenal entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL)	79
Figura 14. Comparación de fosfatidilserinas (PS) y esfingolípidos entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL)	81
Figura 15. Comparación de metabolitos colestano fosforilcolina y triptofanol entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL).....	83
Figura 16. Curva ROC calculada para los seis principales metabolitos con mayor capacidad discriminante entre mujeres con parto pretérmino y parto a término.....	85
Figura 17. Evaluación comparativa de modelos de clasificación de machine learning con metabolitos (DTREE, SVM, XGBoost, RF, PLS-DA, LGR).....	87
Figura 18. Matrices de confusión por clasificador usando únicamente metabolitos significativos	89
Figura 19. Evaluación comparativa de modelos de clasificación de machine learning con metabolitos y variables clínicas (DTREE, SVM, XGBoost, RF, PLS-DA, LGR).....	92
Figura 20. Matrices de confusión por clasificador usando metabolitos significativos y variables clínicas	94

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Lista de Apéndices

Apéndice A. Porcentaje de nacimientos de parto pretérmino según departamento de residencia de la madre, total nacional de los años 2019 a 2023pr	124
Apéndice B. Número de artículos publicados por año sobre parto pretérmino y metabolómica.	125
Apéndice C. Consentimiento informado para el reclutamiento de mujeres en el proyecto: Desarrollo de una estrategia para la predicción temprana del parto pretérmino mediante la integración de las características maternas, con las medidas ecográficas del cuello uterino, la composición del microbioma vaginal y los perfiles metabolo-proteómicos y de expresión de miARNs en sangre materna	125
Apéndice D. Hiperparametros de modelos de machine learning.....	129
Apéndice E. Valores de R2 y Q2 para PLSDA	130
Apéndice F. Anotación de los metabolitos significativos.....	109

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Resumen

Título: Análisis de los perfiles metabolómicos en muestras de sangre materna dirigidos hacia la predicción temprana de riesgo de parto pretérmino*

Autor: Maicol Andres Avellaneda Arciniegas**

Palabras Clave: parto pretérmino, metabolómica, machine learning, lípidos, biomarcadores

El parto pretérmino (PP), definido como aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de cinco años a nivel mundial. A pesar de su impacto en la salud materno-infantil, sus mecanismos fisiopatológicos no se comprenden completamente y aún no existen herramientas confiables para su predicción temprana. Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles que incluyó 199 gestantes durante el primer trimestre del embarazo (64 PP y 135 partos a término [PT]), con el objetivo de caracterizar el perfil metabolómico plasmático asociado al desarrollo de PP. Se identificaron 30 metabolitos diferenciales ($p < 0,05$), predominantemente lípidos relacionados con vías biológicas vinculadas con inflamación, estrés oxidativo y metabolismo energético. Para discriminar entre PP y PT, se evaluaron modelos de aprendizaje automático (*machine learning*, ML). Las máquinas de vectores de soporte (SVM) presentaron el mejor desempeño, con un AUC de 0,83, sensibilidad de 0,69, especificidad de 0,89 y exactitud de 0,83. Asimismo, XGBoost (*Extreme Gradient Boosting*) alcanzó un AUC de 0,815, sensibilidad de 0,62, especificidad de 0,89 y exactitud de 0,80. Estos resultados evidencian alteraciones metabolómicas tempranas asociadas al PP en una cohorte de gestantes colombianas y demuestran el potencial de integrar perfiles metabolómicos del primer trimestre, variables clínicas y herramientas de inteligencia artificial para identificar precozmente mujeres en riesgo. Los hallazgos respaldan el potencial predictivo de los metabolitos plasmáticos para el PP; sin embargo, se requieren estudios de validación externa y una confirmación estructural más rigurosa de los metabolitos antes de su aplicación clínica.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Ph.D. William Fernando Hidalgo Bucheli. Doctor en Química. Codirector: Ph.D. Bladimiro Rincón Orozco. Doctor en Ciencias Naturales.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Abstract

Title: Maternal blood metabolomic profiling for early prediction of preterm birth risk*

Author: Maicol Andres Avellaneda Arciniegas****

Key Words: preterm birth; metabolomics; machine learning; lipids, biomarkers

Preterm birth (PTB), defined as birth occurring before 37 weeks of gestation, is one of the leading causes of morbidity and mortality among children under five years of age worldwide. Despite its substantial impact on maternal and child health, its underlying pathophysiological mechanisms remain incompletely understood, and reliable tools for early prediction are still lacking. A retrospective case-control study was conducted including 199 pregnant women during the first trimester of pregnancy (64 PTB and 135 term births [TB]) to characterize the plasma metabolomic profile associated with PTB. A total of 30 differential metabolites ($p < 0.05$) were identified, predominantly lipids associated with biological pathways related to inflammation, oxidative stress, and energy metabolism. To discriminate between PTB and TB, machine learning (ML) models were evaluated. Support Vector Machine (SVM) showed the best performance, with an AUC of 0.83, sensitivity of 0.69, specificity of 0.89, and accuracy of 0.83. Similarly, Extreme Gradient Boosting (XGBoost) achieved an AUC of 0.815, sensitivity of 0.62, specificity of 0.89, and accuracy of 0.80. These findings provide evidence of early metabolomic alterations associated with PTB in a cohort of Colombian pregnant women and demonstrate the potential of integrating first-trimester metabolomic profiles, clinical variables, and artificial intelligence tools for the early identification of women at risk. Overall, the findings support the predictive potential of plasma metabolites for PTB; however, external validation studies and more rigorous structural confirmation of the identified metabolites are required before clinical implementation.

* Degree Work

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Ph.D. William Fernando Hidalgo Bucheli. Doctor en Química. Codirector: Ph.D. Bladimiro Rincón Orozco. Doctor en Ciencias Naturales.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Introducción

El parto pretérmino (PP) se define como todos aquellos neonatos que han nacido antes de las 37 semanas de embarazo y se clasifican acorde al tiempo de gestación del feto en: parto prematuro extremo (menor a 28 semanas de gestación), muy prematuro (de 28 a 32 semanas de gestación) y prematuro moderado y tardío (de 32 a 37 semanas) (Lizewska et al., 2018; World Health Organization, 2023; Younes et al., 2021).

Según el último informe Born too soon (2023) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estimó que 13.4 millones de niños nacieron prematuramente en todo el mundo, es decir, 1 de cada 10 niños nacen de forma prematura. Además, cerca de 1 millón de estos neonatos mueren antes de cumplir los 5 años de edad a causa de complicaciones desarrolladas debido al nacimiento prematuro y alrededor de 1 millón de niños sobreviven desarrollando discapacidades de por vida como problemas neuronales, respiratorios, gastrointestinales, entre otros (Lizewska et al., 2018; World Health Organization, 2023).

El PP se ha convertido en uno de los mayores y más complejos desafíos gineco-obstétricos a nivel global (ACOG, 2021). Por un lado, no se conocen con exactitud las causas que llevan a una mujer a iniciar trabajo de parto de forma prematura; sin embargo, se han identificado diversos factores asociados, entre ellos la edad materna extrema, un inadecuado control prenatal, antecedentes de PP, comorbilidades maternas como la hipertensión y diabetes, consumo de tabaco y alcohol, bajo nivel socioeconómico, índice de masa corporal (IMC) tanto elevado como reducido, infecciones de diversos tipos tanto a nivel del tracto genital como tracto urinario por diversos organismos bacterianos y fúngicos exógenos como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Trichomonas vaginalis* y un tamaño corto (<25mm) de cérvix (Cobo Cobo & Diago Almela, 2020; Gerónimo Ortega, 2020; Mendoza Tascón et al., 2016; Ministerio de Salud

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Uruguay, 2019; Tacchino, 2018). Por otro lado, a pesar de que existen diversas pruebas que permiten realizar el diagnóstico de PP en mujeres asintomáticas de único y varios embarazos y mujeres sintomáticas con amenaza de PP de único y múltiple embarazo, no existe un método efectivo y universal para la detección y diagnóstico temprano de PP, con el cual se pueda llevar a cabo un tratamiento y prevención de esta condición en etapas tempranas de la gestación (Carter et al., 2019; Lizewska et al., 2018; Suff et al., 2019).

En Colombia, la incidencia del PP aumenta con el pasar de los años como lo indica el último boletín del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), en el cual se observa un aumento en el porcentaje del PP por región, donde los departamentos como Atlántico, Sucre y San Andrés y Providencia lideran esta lista. Santander es uno de los departamentos que ha presentado una tasa del PP por encima del 10% desde el año 2018, cifra que ha ido en aumento con el transcurso de los años (Apéndice A) (DANE, 2024; Gerónimo Ortega, 2020).

Debido al grave problema de salud pública que el PP representa, la falta de mecanismo de detección temprana para esta condición obstétrica y la alta heterogeneidad de factores para el desarrollo del PP, el presente trabajo de investigación tiene como finalidad aportar al conocimiento, desde un enfoque bioquímico, respecto a las alteraciones a nivel metabólico en sangre que puedan representar un riesgo en el desarrollo de PP, estudio que se llevó a cabo en una cohorte de mujeres con diagnóstico positivo de PP en el departamento de Santander. Se espera que estos hallazgos contribuyan a implementar el uso de herramientas como pruebas diagnósticas rápidas y precisas vinculadas a esta condición obstétrica.

Tomando en consideración que el PP se vincula a diversos factores como raza, cuidados, hábitos, alimentación, nivel socioeconómico de la madre, entre otros, además de que, en Colombia, hasta la fecha, no hay estudios sobre el conocimiento del perfil metabólico plasmático de mujeres

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

gestantes que presentaron PP. El presente trabajo de investigación pretende contribuir en búsqueda de profundizar sobre esta fisiopatología en el territorio colombiano, específicamente en la búsqueda de diversas biomoléculas para detección temprana del PP, y a su vez, alimentar una herramienta de inteligencia artificial que permita ofrecer un diagnóstico anticipado del PP en mujeres gestantes a partir del primer trimestre de embarazo. Para tal motivo, se plantea hacer uso de la metabolómica no dirigida en muestras de plasma como herramienta para el estudio de los perfiles metabólicos presente en mujeres con PP y PT, dando así respuesta a la pregunta ¿Puede el perfil metabolómico plasmático de mujeres, obtenido durante el primer trimestre de embarazo, ser empleado para la identificación de biomoléculas con capacidad predictiva para la detección temprana del PP?

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Comparar los cambios en los perfiles metabolómicos plasmáticos entre una cohorte de mujeres gestantes con diagnóstico positivo de parto pretérmino y otra de mujeres con parto a término, mediante muestras tomadas durante el primer trimestre de embarazo.

1.2 Objetivos Específicos

Analizar diferencias entre los perfiles metabolómicos plasmáticos de mujeres con diagnóstico positivo de parto pretérmino y a término.

Identificar metabolitos plasmáticos con posible capacidad predictiva vinculados a la condición de parto pretérmino.

Evaluar la capacidad discriminante de los metabolitos vinculados en la condición de parto pretérmino y parto a término.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

2. Marco teórico y estado del arte

2.1 Parto pretérmino

La organización mundial de la salud (OMS) define el parto pretérmino como todo nacimiento ocurrido antes de las 37 semanas de gestación (World Health Organization, 2023). El parto pretérmino se puede clasificar de las siguientes maneras: dependiendo de las semanas de gestación transcurridas antes del parto se categoriza en pretérmino extremo (menor a 28 semanas), muy pretérmino (28 a 32 semanas) y pretérmino moderado y tardío (32 a 37 semanas) (Lizewska et al., 2018; World Health Organization, 2023; Younes et al., 2021). De igual forma, se subcategoriza en parto pretérmino espontáneo e inducido. Todos aquellos partos ocurridos antes de las 37 semanas de gestación como consecuencia de un parto prematuro espontáneo con membranas intactas o con ruptura de membrana (pPROM) se clasificaron como parto prematuro espontáneo; por otro lado, aquellos partos antes de las 37 semanas de gestación producto de la inducción de trabajo de parto o cesárea por indicaciones maternas o fetales se catalogan como partos pretérminos inducidos (Blencowe et al., 2012; Y. P. Wang et al., 2022).

El PP es una condición multifactorial, es decir, su desarrollo se ve influenciado por múltiples causantes como: factores ambientales, económicos, sociales, y hasta incluso políticos (Harville et al., 2021; Mendoza Tascón et al., 2016). Dentro de los factores que destacan se encuentran: cuidados generales de la madre durante el periodo de gestación, edad de la gestante, ser múltipara, antecedentes familiares o personales de PP, bajo índice de masa corporal (IMC), presentar algún tipo de infección urinaria o ETS, presentar problemas de salud como hipertensión, tabaquismo, diabetes, consumo de drogas, haber sido diagnosticada con preeclampsia o presentar ocurrencia de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), influencias genéticas, exposición ambiental, tratamientos de infertilidad, así como factores conductuales (depresión, violencia

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

domestica) y socioeconómicos, hábitos de vida, sedentarismo, déficit alimenticio, alta exposición a estrés (ACOG, 2021; Ahumada et al., 2020; Blencowe et al., 2012; Gerónimo Ortega, 2020; Tacchino, 2018; World Health Organization, 2023; Younes et al., 2021).

2.1.1 Fisiopatología del parto pretérmino

El proceso fisiológico del parto es complejo, y no se encuentran claros los mecanismos fisiológicos implicados en este proceso. Durante este proceso intervienen, principalmente, tres factores en constante interacción como lo son: la madre, el feto y la placenta. (Ceccaldi et al., 2013). El PP puede manifestarse por múltiples causas que dan como resultado una serie de alteraciones en el feto, o la madre que desencadenan una serie de procesos fisiopatológicos por mecanismos inmunológicos y endocrinológicos llevando a un aumento de citoquinas proinflamatorias, principalmente en el líquido amniótico, antes de las 37 semanas de gestación (Ceccaldi et al., 2013; Iragorri et al., 2013). Algunos autores sugieren que el sistema endocrino e inmunológico de la madre regula la producción de la hormona liberadora de corticotropina CRH, por sus siglas en inglés Corticotropin-releasing hormone, el cual podría ser un mecanismo para la regulación de citoquinas. Además, algunos investigadores, de igual forma, sugieren los cambios en las vías metabólicas asociadas a los cambios en la proporción de estrógenos y progesterona, los cuales son fundamentales para los procesos que ocurren antes del parto, tanto a término como pretérmino (Iragorri et al., 2013).

2.1.1.1 Factores maternos. En el ámbito materno, el antecedente del PP se posiciona como el predictor individual más potente de recurrencia; el riesgo se incrementa cuanto más temprano fue el episodio previo y con el número de eventos acumulados. De igual forma, un intervalo intergenésico corto, periodo de tiempo entre la finalización de un embarazo y comienzo del otro (menor a 12 meses) eleva la probabilidad del PP, ya que, la falta de nutrientes complementado con

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

la inflamación residual de la remodelación cervical afecta directamente la concepción del embarazo (ACOG, 2021; De Rodríguez et al., 2013; Timmons et al., 2011).

La edad materna es un determinante clave del parto pretérmino. Los embarazos en adolescentes (menores de 19 años) y en mujeres de 35 años o más incrementan el riesgo del PP, debido a que los mecanismos biológicos vinculados con la actividad uterina pueden no encontrarse en condiciones óptimas para sostener la gestación (Londero et al., 2019). Este riesgo se intensifica cuando coexisten factores como un índice de masa corporal extremo (bajo peso u obesidad), desnutrición, deficiencia de micronutrientes, tabaquismo y consumo de alcohol, los cuales favorecen la disfunción placentaria y, en consecuencia, aumentan el estrés oxidativo y la activación inflamatoria (ACOG, 2021; Cornish et al., 2024; Macías Villa et al., 2018).

Las infecciones durante el embarazo desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del PP. Las genitourinarias como las infecciones del tracto urinario (ITU), vaginosis bacteriana y las infecciones de transmisión sexual (ITS) y la corioamnionitis subclínica se han vinculado de forma consistente con PP (Roberto et al., 2006; E. Wang et al., 2024). Por otro lado, comorbilidades como la hipertensión crónica, enfermedades renales, trastornos autoinmunes, diabetes gestacional, hipotiroidismo, entre otras, también se encuentran vinculadas directamente en el desarrollo de esta condición médica en embarazadas (ACOG, 2021; Jeyaraman et al., 2024).

2.1.1.2 Factores socioeconómicos. El bajo nivel socioeconómico y educativo, la inseguridad alimentaria y la inestabilidad residencial conforman un entorno de mayor vulnerabilidad para la gestante, lo cual se asocia con un mayor riesgo del PP; debido a una mayor exposición a infecciones, estrés severo, déficit nutricional y limitaciones tanto geográficas como económicas para acceder al control prenatal (Behrman & Butler, 2007; McHale et al., 2022).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Uno de los factores más relevantes se encuentra en las condiciones laborales precarias, como el trabajo informal y sin licencias de protección, especialmente cuando se trata de trabajos con riesgos relativos para las embarazadas, como la manipulación de agentes químicos y trabajos de fuerza, los cuales aumentan el riesgo de sobre exigencia que puede ser perjudicial para el desarrollo normal del embarazo (Adane et al., 2023; Behrman & Butler, 2007).

Adicionalmente, el entorno residencial y la exposición crónica a factores ambientales adversos, incluyendo la contaminación atmosférica e hídrica, el ruido ambiental y los estresores psicosociales, han sido relacionados con mecanismos biológicos como la inflamación sistémica, la disfunción endotelial y las alteraciones de la perfusión placentaria. En conjunto, estas exposiciones pueden ejercer efectos acumulativos durante la gestación, aumentando la susceptibilidad a resultados obstétricos adversos, incluido el PP (Behrman & Butler, 2007; X. Chen et al., 2023; Friedman et al., 2022).

2.2 Detección del parto pretérmino

El PP constituye un síndrome clínico complejo y multifactorial que puede originarse a partir de múltiples vías fisiopatológicas, como procesos inflamatorios, infecciosos, inmunológicos, isquémicos, genéticos y metabólicos. Esta heterogeneidad en los mecanismos de inicio y progresión ha dificultado el desarrollo de herramientas diagnósticas universales capaces de predecir de manera confiable la ocurrencia del PP en diferentes poblaciones. En consecuencia, no existe una sola prueba con la capacidad de identificar todos los casos, lo que ha llevado a la implementación de estrategias diagnósticas complementarias basadas en parámetros clínicos, ecográficos y bioquímicos, según el tipo de embarazo y la presencia o ausencia de síntomas (ACOG, 2021; Suff et al., 2019). Por tal motivo, dependiendo del tipo de embarazo y las condiciones de este se tienen pruebas específicas al momento de realizar el diagnóstico.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

2.2.1 Embarazos únicos en mujeres asintomáticas y sintomáticas con amenaza de parto pretérmino.

Representan cerca de un 32% de los casos totales de parto pretérmino. Las principales causas asociadas a este tipo de condición recaen en tener antecedentes del PP o abortos espontáneos. La principal ventaja de predecir esta condición con anterioridad es tener una respuesta oportuna en pro del bienestar de la madre y del feto, como el ingreso hospitalario adecuado, el traslado intrauterino, el tratamiento prenatal, incluida la tocólisis, los corticosteroides prenatales y el sulfato de magnesio. Las pruebas más usadas para el diagnóstico del PP son las pruebas con ultrasonidos y detección de biomarcadores (ACOG, 2021; Iragorri et al., 2013; Suff et al., 2019).

2.2.1.1 Marcadores bioquímicos. Asimismo, el parto pretérmino se ha asociado con la activación temprana de vías relacionadas con procesos inflamatorios e infecciosos. Uno de los biomarcadores más estudiados en este contexto es la fibronectina fetal (fFN), una glicoproteína de la matriz extracelular localizada en la interfase corio-decidual. La detección de fFN en el fluido cervicovaginal se considera un indicador de alteración de esta interfase y de activación de mecanismos inflamatorios asociados al desarrollo de parto pretérmino (Sameshima, 2020; Suff et al., 2019).

Diversos estudios han validado la detección cualitativa de fFN como una herramienta predictiva para el riesgo de parto pretérmino, considerando resultados positivos cuando las concentraciones superan los 50 ng/mL (Creswell et al., 2023; Suff et al., 2019). No obstante, investigaciones recientes sugieren que la cuantificación de la fibronectina fetal (qfFN) ofrece una mayor capacidad predictiva que la prueba cualitativa. En este sentido, Hezelgrave y Shennan

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

(2016) reportaron que la utilización de diferentes puntos de corte (10, 50, 200 y 500 ng/mL) mejora el valor predictivo positivo para parto pretérmino. Sin embargo, la determinación de este biomarcador suele realizarse durante etapas avanzadas de la gestación, principalmente en el tercer trimestre, lo que limita su utilidad como herramienta para la detección temprana y la implementación oportuna de estrategias preventivas.

De igual forma, otras rutas metabólicas estudiadas con alto potencial predictivo del PP es la presencia de la proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina IGFBP-1, por sus siglas en inglés Insulin-like growth factor-binding protein 1, proteína asociada a factores de crecimiento similares a la insulina IGF, la cual regula la homeostasis metabólica y vascular. IGFBP-1 se produce en las células deciduales de la placenta y cuando ocurren contracciones debido a un daño en la unión del corio-decidual se libera al líquido cervicovaginal, lo cual se ha empleado como un factor para el diagnóstico predictivo de parto pretérmino. También, la alfa-macroglobulina-1 placentaria PAMG-1, por sus siglas en inglés Placental alpha-macroglobulin-1, glicoproteína sintetizada en la decidua y que se encuentra en altas concentraciones en el líquido amniótico durante un proceso de ruptura de membrana, es empleada como un indicador de PP únicamente durante el tercer trimestre de embarazo, por lo que solo se puede detectar de manera tardía (Suff et al., 2019). Hezelgrave y Shennan (2016) a través de su revisión sistemática analizaron diversos biomarcadores cervicovaginales en la predicción de PP en mujeres sintomáticas. En su análisis encontraron que los umbrales de concentración qfFN (10, 50, 200 y 500 ng/mL) permitieron una mejor predicción del PP que la cualitativa y, a su vez, un mejor rendimiento que los marcadores como PAMG-1 y IGFBP-1, especialmente en gestaciones entre las 22 y 34 semanas, más que en el tercer trimestre avanzado.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Además, se ha demostrado que los niveles de acetato cervicovaginales también son útiles para predecir el parto prematuro en mujeres sintomáticas, al igual que la presencia de interleucinas (IL)-6, citocinas proinflamatorias IL-1B y RANTES, por sus siglas en inglés Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted (Suff et al., 2019; Tosto et al., 2023).

2.2.1.2 Pruebas de ultrasonido. La medida de la longitud cervical del cuello uterino con ultrasonografía endovaginal, es una prueba clínica que permite realizar un diagnóstico predictivo de parto pretérmino. La prueba consiste en realizar la medición del largo de cérvix durante el tercer trimestre de embarazo. Una longitud de cérvix menor a 25 mm antes de las 28 semanas de gestación, en mujeres asintomáticas, indica una alta probabilidad de desarrollar parto pretérmino (ACOG, 2021; O'Hara et al., 2013; Son & Miller, 2017; Suff et al., 2019). Complementariamente, otro factor asociado al desarrollo del PP es la presencia de lodo de líquido amniótico, materia hiperecogénica densa en el líquido amniótico constituida principalmente por conglomerados bacterianos y células de respuesta inflamatoria de la huésped. La presencia del lodo líquido amniótico en conjunto con la presencia de un cérvix corto son buenos indicadores al momento de realizar un diagnóstico predictivo del PP (Escobar et al., 2012; Suff et al., 2019). Por otro lado, mujeres con sospecha de parto pretérmino suelen presentar una medida del largo cervical por debajo de los 20 mm a 15 mm como factor de riesgo para la predicción de parto pretérmino (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2015; Tosto et al., 2023). Adicionalmente, otra medición que se emplea es el índice de consistencia cervical CCI, por sus siglas en inglés Cervical Consistency Index, el cual se ha propuesto como un marcador ecográfico alternativo novedoso en la predicción del PP. El CCI se define como la relación entre el diámetro anteroposterior del cuello uterino antes y después de aplicar una leve compresión con la sonda transvaginal, lo cual permite estimar indirectamente la elasticidad o rigidez del cérvix

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

(Parra-Saavedra et al., 2011). En el estudio realizado por Becerra-Mojica y colaboradores (2024), reportaron que el CCI medido durante el primer trimestre de gestación demostró una buena reproducibilidad, así como una capacidad moderada para predecir parto pretérmino antes de las 37 semanas ($AUC = 0.62$) y una capacidad más alta para partos antes de las 34 semanas ($AUC = 0.80$), postulando al CCI como una prueba de detección temprana y complementaria en la detección temprana del PP.

2.2.2 Embarazos múltiples en mujeres asintomáticas y sintomáticas con amenaza de parto pretérmino.

En embarazos múltiples de mujeres sintomáticas y asintomáticas, la probabilidad de desarrollo de parto pretérmino es significativamente mayor con respecto a los embarazos únicos llegando a ocurrir en más del 50% de los casos. Los métodos para la detección del PP en embarazos múltiples difieren un poco en relación con los usados en la detección del PP en embarazos únicos. Sin embargo, al igual que en embarazos únicos, tener antecedentes de parto pretérmino es uno de los principales riesgos vinculados al desarrollo del PP. Al igual que en los embarazos únicos, las principales pruebas para la predicción del PP se basa en pruebas de ultrasonido y detección de biomarcadores (ACOG, 2021; Suff et al., 2019).

2.2.2.1 Marcadores bioquímicos. Se ha demostrado que la combinación de la longitud cervical y la fNF puede ser útil para predecir mujeres con embarazo múltiple asintomáticas y sintomáticas con alto riesgo de presentar parto prematuro. Se observó que en las mujeres asintomáticas con un cuello uterino corto menor o igual a 25 mm entre la semana 22 y 28, y fNF positiva, existía una fuerte asociación con el parto prematuro antes de las 32 semanas de gestación. Aunque, otros estudios reportaron que la combinación de un resultado positivo de fibronectina entre las semanas 22 y 32 de gestación y una longitud cervical menor a 20 mm en embarazos

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

gemelares tenía un valor predictivo positivo más alto de parto prematuro en todas las edades gestacionales (Creswell et al., 2023; Suff et al., 2019).

Cabe desatacar que la rápida respuesta en este tipo de situaciones, especialmente en embarazos sintomáticos, permitirá una repuesta más eficaz ante al tratamiento del parto pretérmino como: el ingreso hospitalario adecuado, el traslado intrauterino y el tratamiento prenatal, incluida la tocólisis, la administración de corticosteroides prenatales e iniciar un tratamiento con sulfato de magnesio (Cunningham et al., 2009; Iragorri et al., 2013).

De manera complementaria Becerra y colaboradores (2024) reportaron que se evidenció una disminución del factor H, proteína involucrada en el desarrollo de la vía alterna del sistema complemento, la cual refleja un consumo de este regulador que induce, a su vez, una activación mayor en la vía alternativa del complemento. Esta activación desregulada se asocia con procesos de inflamación sistemática y disfunción placentaria, mecanismos relevantes en el desarrollo de la fisiopatología del PP. Adicionalmente, se observó que el factor H presenta un poder predictivo superior al de otros marcadores inflamatorios evaluados durante el primer trimestre del embarazo, más específicamente durante embarazos ocurridos antes de la 34 semana de gestación, lo que resalta su potencial como biomarcador temprano de riesgo para PP.

2.2.2.2 Pruebas de ultrasonido. Se ha reportado la asociación entre el cuello uterino corto y mujeres asintomáticas con embarazos múltiples y un mayor riesgo de parto prematuro. Conde-Agudelo y colaboradores en (2011), llevaron a cabo una revisión sistemática en la que se hallaron 16 estudios que evaluaban la medición de la longitud cervical a través del ultrasonido transvaginal durante las semanas 20 y 24 de gestación, con el fin de predecir el parto prematuro en embarazos gemelares. Una longitud cervical menor a 35 mm tiene la capacidad de predecir el parto prematuro durante las semanas menores a la 32 y 34 con una sensibilidad y especificidad del 81% y 79%,

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

respectivamente. Por otro lado, una medida menor a 25 mm tiene la capacidad de predecir el parto pretérmino en semanas menores a la 28 con una especificidad del 64%. No obstante, se observó que una longitud cervical menor a 25 mm, en las semanas menores de las 32, 34 y 37 representa una escasa capacidad como herramienta de predicción obteniendo una especificidad de 39%, 29% y 21%, respectivamente. Por otro lado, en embarazos múltiples sintomáticos la medición longitudinal cervical menor a 25mm no demostró ser una herramienta predictiva para el parto pretérmino obteniendo un 49% de especificidad en los resultados (Conde-Agudelo et al., 2011; Suff et al., 2019).

En conclusión, la medición del largo cervical, por sí sola, puede cumplir con la finalidad de informar sobre el riesgo existente de desarrollar PP durante el tercer trimestre de embarazo, llegando a ser empleado en embarazos únicos y múltiples a excepción de aquellos embarazos múltiples con riesgo de parto pretérmino, arrojando valores que predicen hasta el 82% de los casos; y, de esa forma, puede brindar opciones de tratamiento en pro del bienestar de los neonatales considerando todos los riesgos como seguir prolongando el embarazo con ayuda de la administración de tocolíticos, corticoesteroides y sulfato de magnesio, con la finalidad de retrasar el trabajo de parto y, a su vez, acelerar el desarrollo pulmonar y cerebral del neonato (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2015; Suff et al., 2019).

2.3 Metabolómica aplicada en salud

Las ciencias ómicas como la metabolómica, lipidómica, proteómica y transcriptómica han surgido como herramientas fundamentales para caracterizar de manera integral el fenotipo molecular y comprender la compleja organización de los sistemas biológicos. Estas técnicas permiten integrar grandes cantidades de datos biológicos y construir redes metabólicas, proteicas y regulatorias asociados a procesos fisiológicos y patológicos, facilitando la identificación de

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

biomarcadores, vías alteradas y mecanismos moleculares asociados a los diversos fenómenos de interés (Luo et al., 2024).

La metabolómica es el estudio de moléculas pequeñas (metabolitos) con diversas funciones químicas que se encuentran presentes en todo tipo de muestras biológicas (Lizewska et al., 2018). Los metabolitos son compuestos con un bajo peso molecular como aminoácidos, carbohidratos y lípidos (menor a 1500 Da) que se encuentran cambiando dinámicamente ante la respuesta de estímulos tanto intrínsecos como extrínsecos. En ese orden de ideas, la alteración en los perfiles metabolómicos pueden manifestarse a raíz de una disrupción como una enfermedad o como una respuesta ante un estímulo ambiental (Kiseleva et al., 2022; Xiao et al., 2012). Además, la gran versatilidad de muestras en las que se puede llevar a cabo este tipo de estudios es amplia como: orina, muestras de pus, material fecal, suero o plasma sanguíneo, saliva, entre otros. (Gonzalez-covarrubias et al., 2022).

La metabolómica se puede clasificar de acuerdo con el interés que plantea la investigación, por un lado, la metabolómica no dirigida tiene como objetivo detectar el mayor número de posibles fluctuaciones en los metabolitos, sin sesgos, de una muestra biológica que permita entender vías metabólicas desconocidas asociadas a la condición médica del estudio y, por lo tanto, generar hipótesis sobre los posibles procesos vinculados con la condición indicando el fenotipo sano o enfermo. Por lo tanto, la metabolómica no dirigida se emplea mayoritariamente en estudios de enfatizados en el descubrimiento de biomarcadores y caracterización de fenotipos (Vinayavekhin & Saghatelian, 2010). Por otro lado, también existe la metabolómica dirigida, la cual se enfoca en esencialmente en el seguimiento y cuantificación precisa de metabolitos previamente identificados y seleccionados, gracias a la ayuda de estándares únicos y métodos de validación experimentales. Este enfoque se adapta a estudios en los cuales se plantea realizar una validación de biomarcadores

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

y estudios mecanísticos, con la finalidad de hacer seguimientos con una mayor exactitud y reproducibilidad de las mediciones (Roberts et al., 2012). Ambas alternativas son complementarias en muchos estudios clínicos, ya que ambos enfoques se utilizan de manera complementaria, comenzando principalmente con un análisis no dirigido para el descubrimiento y posteriormente aplicando métodos dirigidos para la confirmación de hallazgos relevantes.

2.3.1 Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas con analizador de tiempo de vuelo (RP-LC/MS-QTOF)

La cromatografía líquida en fase reversa acoplada a espectrometría de masas con analizador cuadrupolo y tiempo de vuelo (RP-LC/MS-QTOF) es una de las técnicas analíticas más empleadas en el campo de la metabolómica, gracias a su alta capacidad de separación, sensibilidad y resolución de masa, lo que permite el análisis simultáneo de una amplia diversidad de metabolitos en matrices biológicas complejas. Principalmente, se fundamenta en dos pasos esenciales: primero, realizar la separación molecular por medio de la cromatografía líquida, caracterizada por la interacción entre analito, fase móvil y fase estacionaria; y segundo, realiza una detección robusta gracias al emplear un detector de espectrometría de masa, el cual otorga una amplia sensibilidad y resolución en la identificación de las especies químicas (Dunn et al., 2013; Pitt, 2009)

En la cromatografía de líquida en fase reversas (RP-LC) la separación de los compuestos se basa en las interacciones hidrofóbicas entre los analitos y la fase estacionaria no polar. Por lo general se emplean columnas de tipo C18 o C8, y una fase móvil acuosa y orgánica en gradiente (como lo puede ser agua, acetonitrilo o metanol). Los metabolitos eluyen de acuerdo con su polaridad, siendo los compuestos polares aquellos que presentan una menor retención, ya que las interacciones hidrofóbicas con la fase estacionaria son mínimas. A su vez, los metabolitos de mayor carácter hidrofóbico, como lípidos, eluyen a mayores tiempos de retención, ya que

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

interaccionan en mayor medida con la fase estacionaria de la columna. De esta manera, la RP-LC permite en mayor medida el análisis de metabolitos con polaridades intermedias bajas como ácidos grasos, fosfolípidos, esfingolípidos, esteroides, nucleósidos, vitaminas liposolubles y algunos metabolitos secundarios (Dunn et al., 2013; Heazell et al., 2012).

Una vez concluido el tiempo a través de la columna cromatográfica, los analitos son direccionados hacia el espectrómetro de masas, con el objetivo de realizar la caracterización de los metabolitos separados previamente. La espectrometría de masas (MS) es una técnica analítica fundamental para el desarrollo de estudios biomédicos debido a su capacidad para identificar, caracterizar y cuantificar moléculas con una alta sensibilidad y selectividad. Su principio se basa en la formación, separación y detección de iones en fase gaseosa; separados por su relación masa carga (m/z) y detectados cualitativamente (Gross, 2017). Como primera medida, las moléculas se transforman en iones, lo cual se puede lograr mediante diversas técnicas de ionización dependiendo del estado físico de la muestra; para muestras gaseosas se emplea un tipo de ionización dura como la ionización electrónica EI, por sus siglas en inglés electrón ionización, o ionización química CI, por sus siglas en inglés Chemical Ionization y para el caso de muestras líquidas, generalmente se emplea un tipo de ionización suave como la ionización por electrospray ESI, por sus siglas en inglés Electrospray Ionization, Ionización química a presión atmosférica APCI, Atmospheric-pressure chemical ionization, desorción/ionización de matriz asistida por láser MALDI, Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization, entre otras, las cuales puede ser de dos tipos: positiva o negativa, lo que permite la formación de iones moleculares y aductos de tipo como, por ejemplo: $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ y $[M-H]^-$, respectivamente (Gross, 2017). Posteriormente, los iones generados son introducidos en un analizador de masas, donde son separados según su relación m/z ; por medio de analizadores de masas como: Orbitrap; tubos de tiempo de vuelo TOF

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

(Time-of-Flight), analizadores de triple cuadrupolo (QqQ) y variaciones tándem de estos como cuadrupolo acoplado a tiempo de vuelo (QTOF), entre otros. Para el caso de la configuración QTOF, el primer cuadrupolo interviene como un filtro de masas, el cual se encarga de seleccionar aquellas relaciones m/z de interés para posteriormente proceder con el proceso de fragmentación (MS/MS) y llegar así al analizador de tiempo de vuelo TOF, encargado de determinar el tiempo que tardan en recorrer los múltiples fragmentos m/z por todo el tiempo de vuelo en vacío e impulsados por un campo eléctrico controlado. Esta configuración permite obtener datos de alta resolución (<20.000 – 40.000 FWHM) en un rango de masas usualmente entre 50 y 1500 m/z y con una alta exactitud de masa (< 5ppm), primordiales para la identificación confiable de los diversos metabolitos (Dunn et al., 2013; Kind & Fiehn, 2010).

En general, la configuración de RP-LC/MS-QTOF se puede emplear tanto para realizar metabolómica no dirigida como dirigida, debido a que variando las condiciones experimentales se pueden llegar a analizar un amplio espectro de metabolitos como lípidos, carbohidratos, ácidos orgánicos, entre otros (Dunn et al., 2011; Heazell et al., 2012; Pitt, 2009).

2.3.2 Procesamiento de datos

Una vez concluido el proceso experimental, es necesario llevar a cabo el procesamiento de datos metabolómicos, ya que esta etapa es indispensable para transformar los espectros brutos obtenidos por las diversas configuraciones de plataformas LC-MS en una matriz de datos interpretable que permita detectar las diferencias biológicas reales entre grupos experimentales. Todo el proceso está sujeto a una serie de pasos secuenciales que incluyen deconvolución, alineación, integración, normalización, transformación y análisis estadístico, cada uno de los cuales contribuye a mejorar la calidad de los datos y la robustez de los resultados obtenidos (Zhou et al., 2012).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

El primer paso es el proceso de deconvolución, el cual se encarga de realizar la separación de señales superpuestas que puedan estar presentes en la matriz de datos crudos, con la finalidad de identificar cada componente individual. Esta etapa permite reconocer picos que posiblemente puedan representar metabolitos frente al ruido y a señales redundantes (aductos, fragmentos, isótopos) y, por lo tanto, es el primer paso para construir una tabla de características que pueda ser utilizada para comparaciones cuantitativas y cualitativas entre los grupos de muestras (Dunn et al., 2011; Karaman, 2017; Zhou et al., 2012).

Seguidamente, sigue el proceso de alineación de los picos cromatográficos, la cuál es necesaria para mitigar las pequeñas variaciones presentes en los tiempos de retención entre corridas cromatográficas de una misma característica, con la finalidad de comparar cada posible metabolito correctamente a través de todas las muestras del estudio. Estas variaciones de tiempo se pueden estar relacionadas principalmente con fluctuaciones instrumentales, diferencias en la temperatura de la columna o cambios mínimos en la fase móvil a lo largo de la corrida cromatográfica. Por lo tanto, la alineación ajusta los tiempos de retención y las relaciones m/z para que las señales correspondientes a un metabolito específico se ubiquen en la misma posición en todas las muestras, facilitando la comparación directa (Karaman, 2017; Zhou et al., 2012).

Luego, se realiza el proceso de integración, el cual permite calcular al área bajo la curva de cada una de las características detectadas, con la finalidad de determinar la abundancia relativa de cada metabolito en las muestras. Una vez terminado dicho proceso, se genera una matriz de datos que contrarrestan la abundancia relativa de las características encontradas vinculadas a las muestras analizadas (Karaman, 2017; Zhou et al., 2012).

Una vez con la matriz de datos, se realiza un proceso de normalización de los datos, paso fundamental, debido a que en este punto es crucial realizar la corrección de las variaciones no

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

biológicas entre muestras, como diferencias en la cantidad de muestra inyectada, respuesta instrumental o eficiencia de ionización. Existen numerosas estrategias de normalización que han sido desarrolladas, incluyendo normalización por cuantiles, normalización por mediana, métodos de variación estabilizada VSN, por sus siglas en inglés Variance Stabilizing Normalization y métodos basados en inteligencia artificial como la remoción del error sistemático usando random forest SERRF, por sus siglas en inglés Systematic Error Removal using Random Forest, el cual se basa en la normalización de las muestras con base en los controles de calidad QC, por sus siglas en inglés quality control, usados durante la corrida cromatográfica (Fan et al., 2019). Este proceso corrige los posibles sesgos, reducen ruido técnico y permiten una comparación adecuada entre muestras de diferentes condiciones clínicas o fenotípicas (Karaman, 2017; J. Sun & Xia, 2024).

Adicional a los procesos de normalización, se pueden aplicar procesos de escalado, que al igual que la normalización, buscan disminuir el impacto de abundancias relativas muy grandes y homogenizar los datos en una escala más cómoda para realizar las respectivas comparaciones o ajustarlas a una distribución normal. Dentro de las más conocidas se encuentran el centrado en la media (*mean centering*), el autoescalado (*autoscaling*), el escalado Pareto (*Pareto scaling*) y el escalado por rangos (*range scaling*). El escalado centrado en la media consiste en restar el valor promedio a cada variable analizada (Ecuación 1), de modo que los datos quedan distribuidos alrededor de cero, esto mejora la interpretación geométrica de los componentes principales, pero no corrige las diferencias de varianza entre metabolitos, por lo que las variables más intensas siguen teniendo mayor peso en el modelo (Karaman, 2017; J. Sun & Xia, 2024).

$$y_i = X_i - \bar{X} \quad (1)$$

De igual manera, se encuentra el autoescalado y el escalado Pareto, los cuales siguen el mismo principio del centrado en la media, por un lado, en el autoescalado se divide por la

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

desviación estándar de cada variable (Ecuación 2), ocasionando que cada una de las variables contribuya de igual manera al momento de realizar el análisis independientemente de la abundancia relativa en la muestra, permitiendo de esta manera enfatizar en el análisis, en mayor medida, de los cambios relativamente pequeños pero repetitivos en las muestras. Por otro lado, en el segundo método se divide por la raíz cuadrada de la desviación estándar (Ecuación 3), lo que reduce la influencia de las variables con alta varianza sin eliminar completamente las diferencias de magnitud entre metabolitos, siendo un enfoque eficiente cuando se desea conservar parte de la estructura biológica de los datos, manteniendo un mayor peso en los metabolitos más abundantes (Karaman, 2017; J. Sun & Xia, 2024).

$$y_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sigma} \quad (2)$$

$$y_i = \frac{x_i - \bar{x}}{\sqrt{\sigma}} \quad (3)$$

Por último, el escalado por rango ajusta cada una de las variables analizadas según el rango de valores mediante la diferencia entre el valor máximo y mínimo (Ecuación 4), ocasionando que todas las variables queden en una escala comparable. Sin embargo, este método es extremadamente susceptible a valores atípicos, lo que puede llegar a afectar el análisis de los datos llegado el caso existan valores extremos (Karaman, 2017; J. Sun & Xia, 2024).

$$y_i = \frac{x_i - \bar{x}}{(x_{imax} - x_{imin})} \quad (4)$$

Adicional a los procesos de escalado y normalización, se pueden aplicar técnicas de transformación de datos, con el objetivo principal de ajustar la varianza de los datos obtenidos y de esta forma mejorar el comportamiento estadístico de las variables analizadas. La variación biológica suele estar correlacionada con la abundancia media de los metabolitos, lo que da lugar a un comportamiento heterocedástico en los datos; es decir, las varianzas difieren entre las

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

características analizadas. Por lo tanto, ya que esta condición puede afectar negativamente los análisis estadísticos se pueden emplear diversos métodos para la transformación de datos usualmente empleados en el análisis metabolómico como lo son la transformación logarítmica, las diversas transformaciones de potencia (como la raíz cuadrada o cúbica) y VSN (Karaman, 2017; J. Sun & Xia, 2024; Zhou et al., 2012).

Una vez concluidos los pasos anteriores se procede a realizar los análisis estadísticos de la matriz de datos obtenida. Para ello, en metabolómica se emplean dos enfoques principales como lo son los análisis univariados y multivariados, con la finalidad de determinar e interpretar el peso estadístico que presentan las variables en el estudio (Zhou et al., 2012). Por un lado, el análisis univariado (UVA, por sus siglas en ingles Univariate Variation Analysis), se encarga de realizar un análisis individual de cada metabolito de manera independiente, por medio de pruebas estadísticas como t-test, ANOVA o pruebas no paramétricas según la distribución de los datos y el diseño experimental empleado. Esta análisis nos permite identificar de manera individual las diferencias estadísticamente significativas de los metabolitos entre grupos, siendo perfecta para la identificación de posibles biomarcadores; sin embargo, este tipo de análisis, al no tener en cuenta las interacciones entre metabolitos, no es suficiente para describir procesos biológicos complejos asociados a rutas metabólicas (Saccenti et al., 2014). Por otro lado, los análisis multivariados (MVA, por sus siglas en ingles Multivariate Analysis), permiten evaluar simultáneamente múltiples variables al mismo de datos. Entre las técnicas más empleadas se encuentra el análisis de componentes principales (PCA, por sus siglas en ingles Principal Component Analysis), método no supervisado que se encarga de reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos mediante la transformación de las variables originales en un conjunto reducido de componentes ortogonales (componentes principales) que cumplen con explicar la mayor parte de la varianza. El PCA es

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

usado principalmente como una herramienta exploratoria de los datos y cumple la finalidad de identificar agrupamientos naturales entre muestras sin el suministro de información previa de los grupos, permite identificar valores atípicos (outliers) y evaluar la calidad experimental del experimento por medio de los QC (Lever et al., 2017; Saccenti et al., 2014; Worley & Powers, 2013). De igual forma, existen métodos supervisados los cuales emplean información de clase de cada grupo con el objetivo de buscar maximizar la separación entre grupos experimentales. Dentro de los más empleados se encuentra el Análisis Discriminante por Mínimos Cuadrados Parciales (PLS-DA, por sus siglas en inglés Partial Least Squares Discriminant Analysis) y el Análisis Discriminante por Mínimos Cuadrados Parciales Ortogonales (OPLS-DA, por siglas en inglés Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis). Estos modelos permiten identificar diversas combinaciones lineales de metabolitos que expliquen las diferencias entre las condiciones biológicas evaluadas, separando la variabilidad predictiva de la variabilidad no relacionada con la condición de estudio (Saccenti et al., 2014; Worley & Powers, 2013).

Para finalizar, una vez realizados los análisis tanto univariados como multivariados correspondientes se deben tener en cuenta ciertos parámetros para realizar la correcta identificación metabólica de las características encontradas. En los análisis univariados, el valor p es el responsable de determinar la significancia estadística entre dos o más grupos; sin embargo, al tener presente tanta variabilidad biológica presente en las muestras es necesario aplicar un método de corrección por comparaciones múltiples conocido como la tasa de falsos descubrimientos (FDR, por sus siglas en inglés *False Discovery Rate*), la cual tiene como función tratar de mitigar el error tipo I en el experimento y mejorar la confiabilidad de los metabolitos seleccionados (Benjamini & Hochberg, 1995; Saccenti et al., 2014). Por otro lado, en los análisis multivariados, los diversos modelos se evalúan por medio de métricas como R^2 y Q^2 , los cuales

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

permiten medir linealidad y la capacidad predictiva del modelo, respectivamente (Szymańska et al., 2012); y la contribución de los metabolitos se evalúa por medio del parámetro de importancia de la variable en la proyección (VIP, por sus siglas en inglés *Variable Importance in Projection*), el cual es una medida de la influencia de dicho metabolito en el modelado matemático. De igual forma, se emplean otras herramientas estadísticas como el valor de tasa de cambio (FC, por sus siglas en inglés *Fold change*), el cual permite evaluar el tamaño del efecto, es decir, qué tan grande es la variación presente entre grupos y áreas bajo la curva (ROC curves, por sus siglas en inglés *Receiver Operating Characteristic*), las cuales se utilizan para evaluar la sensibilidad y especificidad de un biomarcador o modelo matemático en la clasificación de muestras entre grupos (Dunn et al., 2013; Roy-García et al., 2023; Saccenti et al., 2014; Worley & Powers, 2013).

Por último, se deben tener en cuenta ciertos parámetros para garantizar la correcta reproducibilidad analítica, la cual usualmente se evalúa por medio del coeficiente de variación (RSD%) calculado a partir de las repetitivas inyecciones de la muestra *pooled QC*. Por lo general, un umbral de $RSD \leq 30\%$ es ampliamente aceptado como criterio de calidad, ya que refleja una estabilidad instrumental adecuada en el contexto de plataformas de alta resolución y análisis exploratorios de amplio espectro (Dunn et al., 2011). Por último, una vez determinados los metabolitos de interés, se realiza la identificación que constituye uno de los pasos más críticos y desafiantes en el área de la metabolómica, debido a la enorme diversidad estructural de los metabolitos y a la presencia frecuente de isómeros, aductos y fragmentos que dificultan su anotación precisa. Por tal motivo, la Sociedad Internacional de Metabolómica ha establecido distintos niveles de confianza para la identificación presuntiva de metabolitos, con la finalidad de tener un nivel de confianza estructural unánime. El nivel 0, corresponde a una identificación inequívoca de la estructura tridimensional del compuesto, obtenida tras el aislamiento del analito

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

puro y la determinación completa de su estereoquímica siguiendo guías de productos naturales o la elucidación completa de la estructura utilizando al menos dos técnicas ortogonales, como espectros MS/MS y tiempos de retención (RT, por sus siglas en inglés retención time). El nivel 1 corresponde a una identificación confirmada mediante la comparación directa con un material de referencia auténtico analizado bajo las mismas condiciones experimentales. Esta identificación se sustenta en la concordancia de al menos dos propiedades independientes u ortogonales, tales como el RT, la masa exacta, el patrón isotópico o los espectros de fragmentación MS/MS. El nivel 2, asigna una estructura probable, basada en coincidencias con bibliografía, bases de datos o evidencia diagnóstica, también sustentada por al menos dos tipos de información ortogonal, como espectros MS/MS y RT. El nivel 3, solo puede proponer una clase o subestructura química, por ejemplo, la familia del lípido o posibles isómeros, a partir de fragmentaciones parciales o coincidencias incompletas. Por último, el nivel 4 representa una característica desconocida, donde únicamente se confirma la presencia de un ion o señal, pero sin información suficiente para asignar estructura (Blaženović et al., 2018).

2.3.3 Aplicaciones de la metabolómica en investigación biomédica

Estudios realizados por James Larkin y colaboradores lograron dar un enfoque complementario en el diagnóstico de posibles neoplasias malignas, logrando identificar tumores sólidos cuando los pacientes no presentan síntomas específicos a partir de metabolitos presentes en sangre, por medio de la aplicación de la metabolómica basada en resonancia magnética nuclear (RMN) (Larkin et al., 2022). Por otra parte, se han reportado estudios sobre el diagnóstico de enfermedades autoinmunes, a partir, de la combinación del perfil metabolómico de ácidos grasos totales (AGT) (Tsoukalas et al., 2019). Por otro lado, Handelman et al. (2019) llevaron a cabo un estudio de cohorte con 50 mujeres embarazadas y 21 no embarazadas, para determinar las

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

diferencias presentes en el metaboloma plasmático de mujeres embarazadas con respecto a mujeres no embarazadas durante el primer trimestre de embarazo de diversos centros médicos en los Estados Unidos. Los resultados mostraron diferencias significativas en 368 metabolitos de 637 encontrados asociados a embarazo. Los metabolitos se encontraban asociados a rutas metabólicas de xantinas, hormonas esteroides, lípidos, péptidos y polipéptidos, entre otros. Los autores reportaron que existe una diferencia en cerca del 44% del perfil metabolómico de mujeres embarazadas contras las no embarazadas. Estos estudios son solo algunos de los que se encuentran reportados sobre el aporte que ofrece la metabolómica en el campo de las ciencias de la salud.

2.4 Modelos de inteligencia artificial aplicado a salud

Debido a la complejidad de las muestras biológicas como sangre, orina y heces, la interpretación de los resultados puede tornarse complejo debido a la amplia heterogeneidad biológica y experimental existente en los participantes. Esta variabilidad puede deberse a factores como la edad, el sexo, la composición corporal, la raza o etnia, la dieta, el estado fisiológico, el uso de medicamentos, el entorno ambiental e incluso las condiciones técnicas de muestreo y procesamiento. Por tal motivo, el modelo de aprendizaje automatizado (ML, por sus siglas en ingles *machine learnig*), emerge como una rama de la inteligencia artificial (IA, por sus siglas en ingles Artificial Intelligence) que se centra en el desarrollo de algoritmos que permiten a las computadoras identificar y aprender a partir de patrones identificados en los datos y tomar decisiones consecuentemente, facilitando el entendimiento y reduciendo la complejidad al momento de analizar las variables estudiadas (Camacho et al., 2018; Liebal et al., 2020).

2.4.1 Regresión logística (LGR, Logistic regression)

El modelo de regresión logística es uno de los modelos más usados en el área de la biomedicina debido a que sirve como modelo de referencia ante modelos propiamente más

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

complejos. Es un método de clasificación binaria en donde las observaciones ocurren en función al valor de una variable utilizada como predictor. Este modelo permite establecer la probabilidad de que una variable se asocie a una de las dos opciones presentes asociada a la variable dependiente (Ecuación 5) (HOSMER et al., 2013).

$$p(Y_j|x_i) = \frac{e^{b_0 + \sum_{i=1}^n b_i * x_i}}{1 + e^{b_0 + \sum_{i=1}^n b_i * x_i}} \quad (5)$$

Donde n es el número de variables predictoras x_i y b_0, b_i son los coeficientes del modelo.

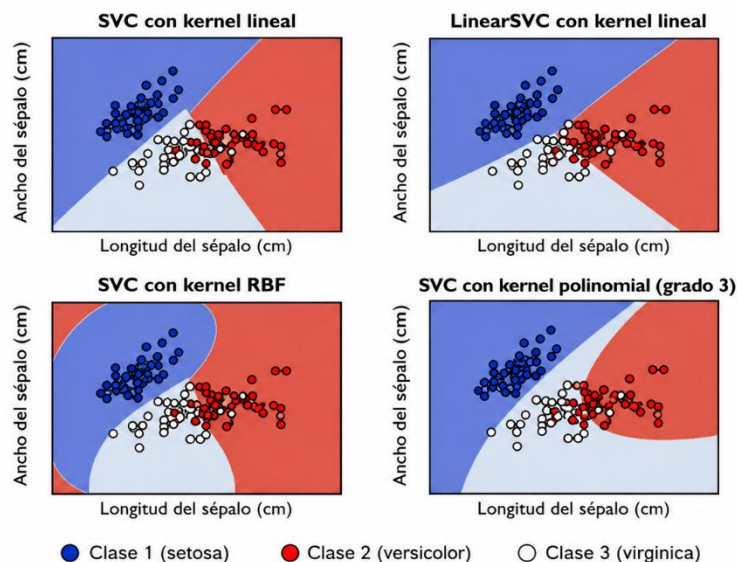
2.4.2 Maquina de soporte de vectores (SVM, support vector machine)

El modelo de SVM es un algoritmo supervisado de clasificación binaria. El objetivo principal del algoritmo es encontrar el hiperplano que maximiza la separación entre las clases en un espacio de alta dimensión. Este algoritmo permite realizar trabajos en matrices de alta dimensionalidad y es ajustable dependiendo del *kernel*. La función *kernel* es poder proyectar el conjunto de datos originales en un espacio de mayor dimensión con el objetivo de identificar el espacio que mejor realice la separación de forma lineal de los grupos (Figura 1) (Góngora Alonso, 2023).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 1.

Efecto de la función kernel en la clasificación mediante máquinas de vectores de soporte SVM.



Nota. Tomada y adaptada de la documentación oficial de *scikit-learn*, ejemplo de clasificación con SVM y diferentes funciones kernel. Fuente: https://scikit-learn.org/stable/auto_examples/svm/plot_iris_svc.html

2.4.3 Árboles de decisión (DTs, Decision Trees) y Bosques aleatorios (RF, Random Forest)

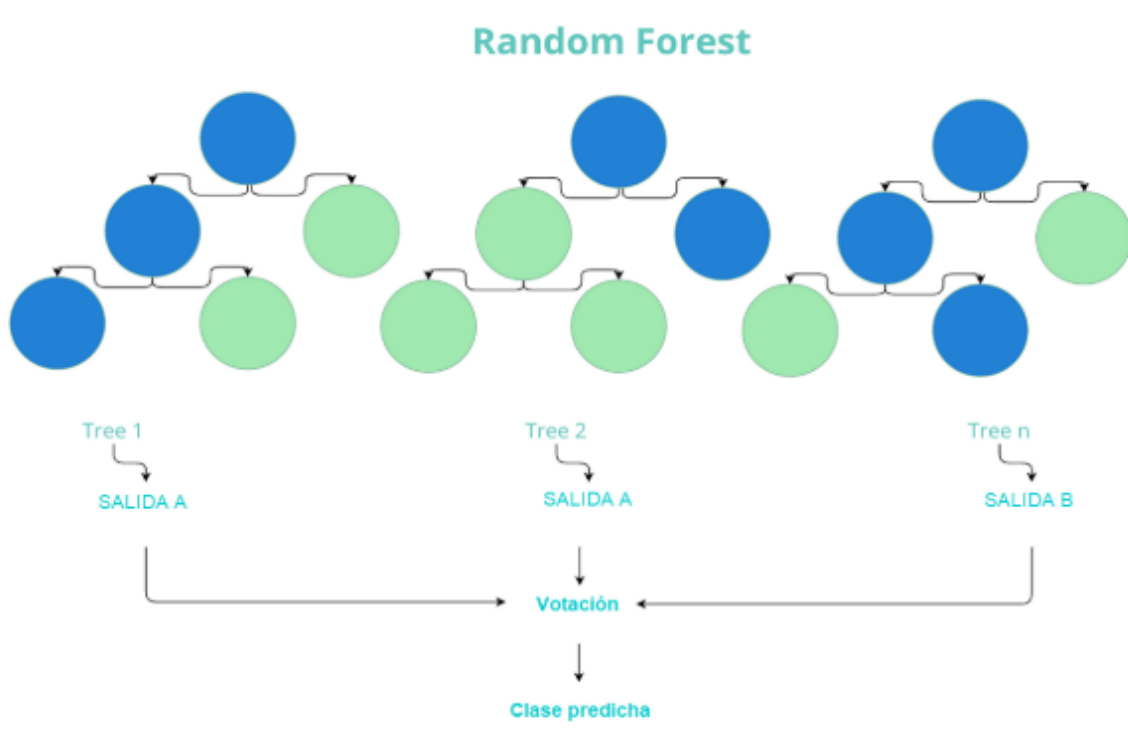
Los modelos de DTs y RF son modelos supervisados empleados para la clasificación y regresión. Por un lado, los DTs son algoritmos secuenciales que clasifican los datos mediante una estructura jerárquica de preguntas sobre las características asociadas con las variables. Todas y cada una de las preguntas se encuentra embebida en un nodo y, a su vez, de cada nodo se desprende un nodo secundario para cada posible respuesta a su pregunta. De esta forma, las preguntas forman una jerarquía codificada estilizada como un árbol (Song & Lu, 2015). Por su parte, el modelo de RF se basa en los conjuntos que construyen múltiples árboles de decisión utilizando subconjuntos

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

aleatorios de muestras y variables, y combina sus predicciones mediante votación (Figura 2) (Breiman, 2001; Góngora Alonso, 2023).

Figura 2.

Diagrama del modelo de árboles aleatorios (DTs) y bosques aleatorios (RF).



Nota. Imagen tomada de (Góngora Alonso, 2023)

2.4.4 Potenciación Extrema del Gradiente (XGBoost, Extreme Gradient Boosting)

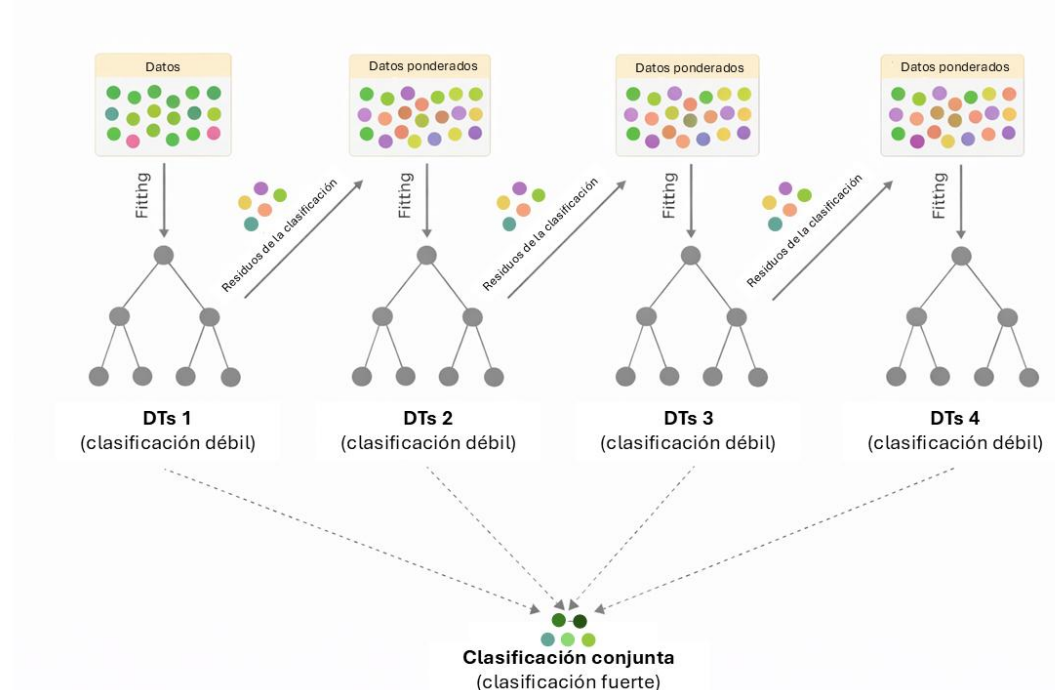
El modelo de XGBoost es un algoritmo de basado en árboles de decisión que construye modelos secuenciales donde cada nuevo árbol corrige los errores de los anteriores modelos mediante una optimización por gradiente (Figura 3), es decir, va corrigiendo los nuevos modelos permitiendo encontrar un mayor número de interacciones complejas entre las diversas variables presentes en el modelo (Huberts et al., 2022). Este algoritmo permite ser usado con una gran cantidad de datos otorgándole así un alto poder predictivo. El algoritmo presenta una regulación

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

explícita que permite controlar el sobreajuste ocasionado por los múltiples entrenamientos de los datos (Góngora Alonso, 2023; Huberts et al., 2022).

Figura 3.

Esquema del entrenamiento secuencial del modelo XGBoost basado en árboles de decisión.



Nota. Imagen adaptada de Qwak (2022). Plataforma de aprendizaje automático. <https://www.qwak.com/>

2.4.5 Aplicaciones de machine learning en investigación biomédica

En el área de la salud, la adopción de ML ha crecido exponencialmente en los últimos años, gracias a su amplia aplicabilidad en problemas complejos y multidimensionales. Hoy en día, el número de publicaciones y prototipos médicos basados en IA aumenta año tras año, impulsado por mejoras metodológicas que permiten identificar con mayor rapidez y eficiencia diversas condiciones médicas. Los principales usos van desde el análisis de imágenes médicas como radiografías, biopsias, ecografías, entre otras (Wenderott et al., 2024); modelos para realizar predicciones preventivas y apoyo terapéuticos; y aplicaciones ómicas en el descubrimientos de

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

nuevos biomarcadores para ser empleados en la detección de múltiples condiciones médicas (Bokonda et al., 2020; Evans et al., 2020; Xie et al., 2024).

Chen y colaboradores (2024), realizaron un trabajo a partir de muestras de suero con la finalidad de encontrar un panel de metabolitos que contaran con la capacidad de discriminar de manera preventiva personas que sufrían cáncer gástrico con respecto a las que no; y poder así, realizar un modelo de diagnóstico preventivo oportuno de esta condición médica. Los autores reportaron una sensibilidad del modelo del 0.83 en la validación optimizada del modelo, lo que superó a los marcadores proteicos empleados convencionalmente en la identificación de la enfermedad.

Por otro lado, en el área del PP se han realizado diversos estudios para la identificación de patrones bioquímicos y clínicos en la identificación del PP. Tal es el caso de Hang y colaboradores (Han et al., 2025), los cuales llevaron a cabo un estudio metabolómico en mujeres gestantes durante el tercer trimestre de embarazo, en donde por medio de modelos de ML, encontraron que el modelo de XGBoost presentó una sensibilidad del 0.84. y un AUC de 0.85 y que se encontraba relacionado con la vía de las carnitinas. De igual forma, Ghadban y colaboradores (2024) llevaron a cabo un estudio longitudinal en muestras de suero sanguíneo pasado el primer trimestre de embarazo y probaron seis modelos de ML en donde encontraron que a partir de la semana 28 del embarazo se evidenciaba una mayor discriminación de los perfiles metabolómicos presentes en ambos grupos de estudio.

2.5 Estado del arte

El uso de las ciencias ómicas han permitido crecer en conocimiento sobre el conocimiento de enfermedades, ya que permite primeramente identificar los mecanismos metabolómicos, proteómico, transcriptómicos y genéticos que desarrollan PP gracias a la construcción de la red

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

metabólica construida por el uso de diversos datos ómicos. También, permite tener un conocimiento profundo acerca del desarrollo de la patología y, por último, el conocer diferentes tipos de biomarcadores para la detección de dichas patologías.

Realizando una búsqueda general en la base de datos Scopus con ayuda de la siguiente ecuación de búsqueda: (TITLE-ABS-KEY (premature OR preterm OR early OR prelabour)) AND (TITLE-ABS-KEY (birth* OR delivery OR parturition OR labour OR labor)) AND (TITLE-ABS-KEY (biomarkers OR metabolomic)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) se encontraron cerca de 6500 publicaciones desde el año 2000 hasta la fecha (Apéndice B), lo cual refleja el gran interés presente en la búsqueda de alternativas más precisas en la identificación temprana de la condición de parto pretérmino.

Diversos estudios han reportado metabolitos y vías metabólicas asociados al parto pretérmino, los cuales ofrecen una visión más amplia de los cambios fisiológicos durante diversas etapas de la gestación. Lucaroni y colaboradores (2018) realizaron una revisión de revisiones (*umbrella review*) con el objetivo de identificar las múltiples revisiones sistemáticas que se han realizado con respecto al tema de biomarcadores maternos y fetales para la detección temprana de parto pretérmino espontáneo. Se incluyeron revisiones sistemáticas, con o sin metaanálisis y, por último, investigaciones de biomarcadores biológicos o genéticos en mujeres con o sin sintomatología del PP. Se recopilaron 14 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión.

Los estudios vinculados reportaron metabolitos provenientes de diversas matrices biológicas, los cuales se identificaron por diferentes métodos analíticos. La fibronectina fetal, citoquinas, interleucina, proteína C reactiva, metaloproteinasa de matriz, anticuerpos tiroideos, relaxina, prolactina, entre otros. Las biomoléculas vinculadas específicamente a matrices biológicas como sangre, plasma o suero fueron mayoritariamente interleucinas 6 y 18, proteína c

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

reactiva, la enzima metaloproteasa de matriz 9, la hormona relaxina, B-HCG y CRH, la glicoproteína activin-A, PAPP-A, endoglobina y el complejo trombina-antitrombina III.

Carter y colaboradores (2019) desarrollaron una revisión sistemática acerca de metabolitos y rutas metabólicas involucradas con el PP con el objetivo de revisar el estado de la literatura y evaluar los hallazgos desde una perspectiva epidemiológica. Se incluyeron estudios originales que hubieran empleado metabolómica no dirigida para la identificación de metabolitos vinculados al PP. Con base en los criterios de inclusión, los autores reportaron un total de 14 estudios que reportaban diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de mujeres con parto pretérmino y a término. Se hallaron diversas moléculas vinculadas al metabolismo de ácidos grasos, carbohidratos, aminoácidos, nucleótidos y vitaminas con regulaciones al alta y a la baja en el grupo de mujeres con parto pretérmino con respecto a las mujeres que tuvieron un parto a término.

Gupta y Alfrevic (2022) realizaron una revisión sistemática de literatura con el objetivo de identificar y resumir diversos biomarcadores para parto pretérmino en múltiples estudios ómicos y multiómicos (genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica). Se incluyeron estudios realizados con muestras biológicas de mujeres tomadas antes de labor de parto o con sintomatología del PP. Se encontraron un total de 149 estudios que reportaron diversos metabolitos en diversas matrices biológicas como sangre total, suero, líquido amniótico, entre otros. A modo de conclusión, los autores reportan que diversos biomarcadores asociados a las rutas de infección e inflamación se reportaron en mayor medida en la búsqueda de los estudios.

Del total de estudios recopilados en la revisión, 20 estuvieron asociados a metabolómica. Dentro de los metabolitos hallados en diversas matrices biológicas se reportaron diferencias significativas en: hormonas como isómeros de cortisol, sulfato de pregnenolona, sulfatos 17-OH

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

pregnenolona; azúcares como arabitol, xilitol, manosa, galactosa; precursores de aminoácidos como 5-hidroxitriptófano, lisina, glicina, prolina, alanina, triptófano, histidina, isoleucina/leucina, metionina, fenilalanina, valina; glicerofosfolípidos de membrana y lípidos libres como glicerofosfoerinas, glicerofosfoinositales, sulfátidos, fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolaminas, ácido palmítico, fosfatidilinositol, ceramidas, esfingomielinas, diglicéridos, acilglicerofosfoerinas, diacilglicerofosfoetanolaminas, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido oleico y metabolitos como undecanos, dodecanos, decano, ácido piroglutámico, hipoxantina, N-lactoilfenilalanina, urea, acetato. En la Tabla 1, se reportan aquellos metabolitos que específicamente se encontraron en estudios cuya matriz biológica se encuentra relacionada con sangre total, suero o plasma.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Tabla 1.*Metabolitos reportados en muestras de sangre total, suero y plasma en mujeres con parto pretérmino*

Metabolitos identificados	Fenotipo	Tipo de muestra	Número total de mujeres participantes	Técnica analítica
11-desoxicorticosterona (+DOC)	PTB (<32 semanas)	Suero	93 [n= 28 < 32 semanas, n= 40 entre 32 – 36 semanas y n=25 > 37 semanas]	UPLC/MS-MS
Incluye: isómero de cortisol, 1-metilhipoxantina, 17-OH sulfato de pregnenolona, ácido 4-aminohipúrico, arabitol, xilitol, 5 hidroxitriptófano, N-lactoilfenilalanina, sulfato de pregnenolona.	sPB (<37 semanas)	Sangre	63 [SPTB n = 63]	LC-MS/MS
En las micro vesículas, las (glicerofosfoserinas, PS) (34:0), PS (O-42:0), (glicerofosfoinositoles, PI) (O-36:1), C24 (OH) sulfátido y (glicerofosfoetanolaminas, PE) (O-33:0) fueron inferiores en PTB (AUC >0,8)	PTB (<37 semanas)	Plasma	176 [PTB, n=68, Control, n=108]	LC-MS/MS
Niveles más bajos en sPTB: 12 fosfatidilcolinas, 7 fosfatidiletanolaminas, 1 fosfatidilinositol, 2 ceramidas y 4 esfingomielinas. Nivel más alto en sPTB: Diglicérido - DG (34:4)	sPTB (<37 semanas)	Plasma	48 [PTB, n=16, Control, n=32]	LC-MS
Undecano, dodecano y decano	PTB (<34 semanas)	Suero	321 [PTB, n=211, Control, n=110]	GC-MS
Ácidos biliares, prostaglandinas, vitamina D y ácidos grasos	PTB (<37 semanas)	Suero	105 [PTB, n=50, Control, n=55]	LC-MS
Lípidos séricos: acilglicerofosfoserinas, diacilglicerofosfoetanolaminas, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol. Suero: ácido piroglutámico (más alto), hipoxantina y triptófano (más bajo en PT)	PTB (<37 semanas)	Suero y fluido amniótico	70 [PTB, n=35, Control, n=35]	UHPLC-MS

Nota. UPLC/MS-MS, cromatografía líquida de alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas tandem; LC-MS, cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas; LC-MS/MS; cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas tandem; GC-MS, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas; UHPLC-MS, cromatografía líquida de ultra alto rendimiento acoplada a espectrometría de masas. PTB, parto pretérmino; sPTB, parto pretérmino espontaneo; PT, parto a término. Tomado y adaptado de (Gupta & Alfievic, 2022).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

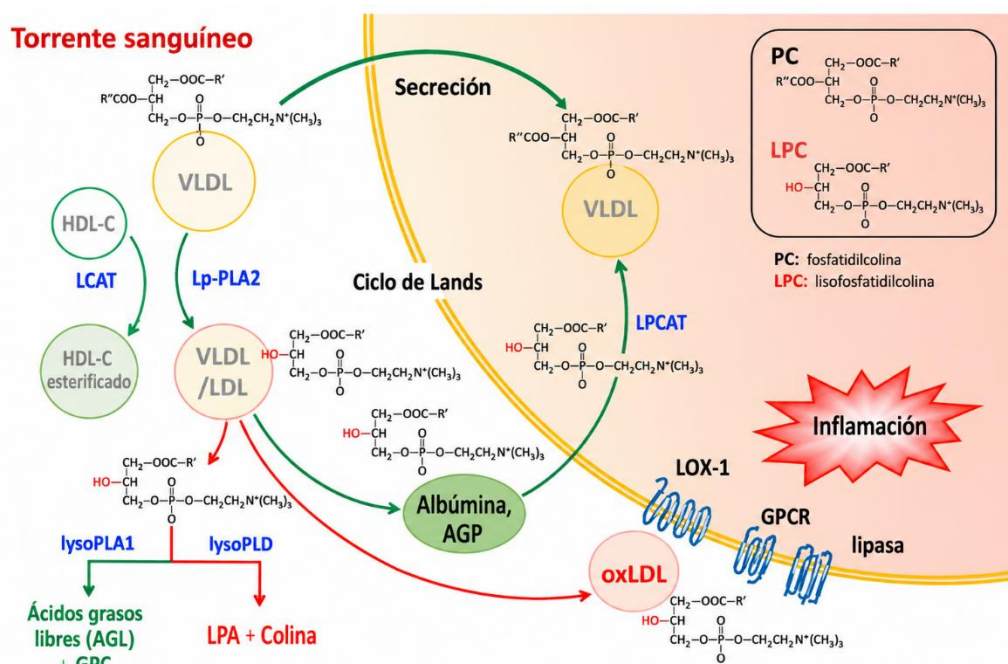
2.5.1 Rutas metabólicas asociadas a parto pretérmino

El metabolismo de los lípidos es esencial para el correcto crecimiento y el desarrollo fetal, debido a que se encuentra vinculado a procesos energéticos y estructurales en las membranas celulares (Y. Chen et al., 2022). Las desregulaciones en el metabolismo de lípidos se correlacionan de diversas formas. Por un lado, altas concentraciones de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL), se han correlacionado con un mayor riesgo de parto pretérmino, debido a la concomitancia de la obesidad materna (Figura 4) (Catov et al., 2007; Han, 2024; Law et al., 2019). De igual forma, mediadores lipídicos como las prostaglandinas, provenientes del ácido araquidónico, se han correlacionado con el inicio del trabajo de parto, debido a que una producción excesiva de estos moduladores induce contractilidad uterina y maduración cervical, por tal motivo, una elevada cantidad de estos metabolitos en estadios temprano del embarazo podrían provocar parto pretérmino (Olson, 2003). Por otro lado, existen ácidos grasos con propiedades antiinflamatorias y de protección durante el embarazo como es el caso de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs, por sus siglas en inglés, Polyunsaturated Fatty Acids), estos ácidos grasos son fundamentales en el desarrollo del sistema nervioso central del feto (Wild & Feingold, 2000); sin embargo, algunos autores reportan que un exceso de PUFAs, especialmente de omega-6, podría desencadenar una respuesta proinflamatoria ocasionando así una respuesta de parto pretérmino (Irwind et al., 2021). En general, el perfil lipídico se ha asociado activamente con las diversas patologías gineco-obstétricas, debido a que pueden modular vías inflamatorias, activación uterina y las trayectorias de crecimiento fetal que convergen en el parto pretérmino (Catov et al., 2007; Y. Chen et al., 2022; Han, 2024; Irwind et al., 2021; Law et al., 2019; Olson, 2003; Wild & Feingold, 2000).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 4.

Implicación metabólica de los fosfolípidos en el parto pretérmino.



Nota. Metabolismo extracelular de PC/LPC en el torrente sanguíneo, la fosfatidilcolina (PC) proveniente de VLDL/LDL/HDL se convierte en lisofosfatidilcolina (LPC) por LCAT y Lp-PLA₂. El LPC circula unido a albúmina/AGP y se hidroliza por acción de la lysoPLA1 a ácidos grasos libres (FFA) + glicerofosforilcolina (GPC), o realiza la conversión por la lysoPLD/autotaxina a ácido lisofosfatídico (LPA) + colina. El LPC captado por células es reaclado por LCAT a PC y reexportado en VLDL, cerrando un ciclo de Lands extracelular. En la pared vascular, las LDL oxidadas (oxLDL) activan LOX-1, y el LPA estimula GPCR específicos; ambos ejes promueven vías proinflamatorias, aumentando las moléculas de adhesión endotelial y quimiocinas favoreciendo así el reclutamiento leucocitario. PC: fosfatidilcolina, LPC: lisofosfatidilcolina, LPA: ácido lisofosfatídico, FFA: ácidos grasos libres, GPC: glicerofosforilcolina, LCAT: lecitina-colesterol aciltransferasa, Lp-PLA₂: fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteínas, lysoPLA1: lisofosfolipasa A1, lysoPLD (autotaxina): lisofosfolípido-fosfodiesterasa (produce LPA), LCAT: lisofosfatidilcolina aciltransferasa (familia LPLAT), VLDL/LDL/HDL-C: lipoproteínas de muy baja/baja/alta densidad (HDL con colesterol esterificado), oxLDL: LDL oxidada, LOX-1: receptor tipo lectina para oxLDL, GPCR: receptor acoplado a proteína G, flippase: transportador que trasloca fosfolípidos entre monocapas de la membrana. Imagen tomada y adaptada de (Law et al., 2019)

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

2.6 Antecedentes

Estudios previos han demostrado que la abundancia relativa de los metabolitos plasmáticos se altera a lo largo del embarazo cuando la mujer presenta un parto pretérmino con respecto a un parto a término. Llizewska y colaboradores (2018) realizaron un estudio de casos y controles en población polaca con la finalidad de encontrar el perfil metabolómico plasmático materno en grupos de mujeres esclavas con parto pretérmino y a término con la finalidad de comparar e identificar posibles diferencias entre los resultados obtenidos. Recolectando muestras durante el tercer trimestre de embarazo lograron identificar un total de 168 características diferenciales entre los grupos de estudio, de los cuales 51 señales fueron asociadas a diversos tipos de metabolitos como: ácidos grasos, aminoácidos, lípidos, hormonas y ácidos biliares. Los metabolitos identificados fueron asociados principalmente a rutas de inflamación, respuesta al trabajo de parto y estrés oxidativo los cuales son fuertes indicativos de parto pretérmino.

Manuck y colaboradores (2021) realizaron un estudio de casos y controles prospectivo en el cual tomaron muestras de plasma de un total de 42 pacientes de embarazo primerizo no anómalo y con alto riesgo de presentar parto pretérmino en la Universidad de Carolina del Norte (Chapel Hill, USA). Un total de 812 señales presentaron una diferencia significativa entre los dos grupos de estudio, de los cuales 242 estuvieron vinculadas con parto a término y 570 estuvieron con parto pretérmino. Dichos metabolitos se asociaron a diversas rutas metabólicas intrínsecas como el catabolismo de lípidos, aminoácidos, esteroides y sus derivados.

Harville y colaboradores (2021), de igual forma, realizaron un estudio para determinar posibles biomarcadores y elucidar las posibles rutas metabólicas en las cuales se puedan encontrar relacionados dichos metabolitos con relación a diversas complicaciones que se pueden presentar durante el embarazo como los trastornos hipertensivos del embarazo (THG, por sus siglas en inglés

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Hypertensive Disorders of Pregnancy) y PP. Emplearon muestras de suero de 201 mujeres estadounidenses durante el primer trimestre de embarazo. Se obtuvieron diferencias significativas en 246 señales de las cuales se pudieron identificar 189 metabolitos asociados a parto pretérmino espontáneo. Los investigadores destacaron una regulación a la baja en el ciclo metabólico de la treonina asociado a la presencia del PP.

Synan y colaboradores (2023) realizaron uno de los avances más significativos en el campo de la obstetricia, ya que lograron realizar un modelo predictivo con ayuda de inteligencia artificial que funciona gracias a la recolección de datos del perfil metabolómico plasmático obtenido a partir de la medición de señales por espectroscopia Raman durante el primer trimestre de embarazo. Los hallazgos obtenidos en una población de 37 mujeres estadounidenses (Universidad de Iowa) mostraron cambios en alrededor de 15 metabolitos entre aminoácidos, ácidos grasos libres y lípidos que combinados con los datos de historia clínica permitieron obtener un área bajo curva (AUC) de 0.851, lo que indica una alta fiabilidad para ser empleado como un mecanismo para la detección y posible diagnóstico del PP en mujeres durante el primer trimestre de embarazo.

embarazos pertenecientes realizó su tesis de maestría titulada *“Maternal Metabolism and Pregnancy: Predicting Pregnancy Outcomes Using Metabolomic Assessment”* en la cual realizó un análisis metabolómico no dirigido en gestantes que se encontraban en el tercer trimestre de embarazo pertenecientes a la cohorte All Our Families en Calgary (Canadá). Los resultados mostraron una disminución significativa de varias especies de acilcarnitinas y derivados de aminoácidos en las gestantes que tuvieron parto pretérmino; en particular, la butenilcarnitina destacando como marcador individual con mejor capacidad discriminante según análisis ROC (AUROC = 0.73, [CI] 0.60–0.86), sugiriendo alteraciones en el transporte lipídico y el metabolismo energético y asociándolo al riesgo de parto pretérmino.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Ghadban y colaboradores (2024) llevaron a cabo un estudio de caso – cohorte en una cohorte prospectiva en la ciudad de Cambridge (Reino unido) en el cual analizaron 399 participantes: 98 casos (PP) y 297 controles (PT). Analizaron muestras de las semanas 12, 20, 28 y 36 de gestación y cruzaron toda la información al final. Observaron que durante la semana 28 se presentó la mayor variación obteniendo 47 metabolitos significativos entre los grupos, siendo predominantemente lípidos. Los modelos de ML efectuados arrojaron que el metabolito de mayor relevancia fue el lisolípido 1-palmitoleoil-GPE (16:1) a lo largo de todo el estudio, proponiéndolo como posible biomarcador en la predicción de parto pretérmino.

Yile Chen y colaboradores (2022) llevaron a cabo un estudio en Puerto Rico con la cohorte PROTECT. Analizaron el plasma materno de 100 mujeres gestantes (31 PP y 69 PT) recolectado entre las semanas 24 y 28 de gestación. Los autores encontraron diferencias significativas en 38 metabolitos, siendo en su completa mayoría ácidos grasos insaturados, los cuales vincularon con las vías de la β -oxidación y respuestas de inflamación y estrés oxidativo, concluyendo así que los lípidos, especialmente ácidos grasos y fosfatidilcolinas, son potenciales candidatos en la clasificación de parto pretérmino.

3. Metodología

3.1 Analizar diferencias entre perfiles metabolómicos plasmáticos entre PP y PT

3.1.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo de tipo caso–control anidado en cohorte, con el objetivo de identificar y evaluar los perfiles metabolómicos plasmáticos entre gestantes con parto pretérmino (PP <37 semanas) y parto a término (PT $\geq$ 37 semanas).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

3.1.2 Población de estudio

Para el desarrollo del presente proyecto se utilizó el plasma obtenido del proyecto macro de investigación titulado: “Desarrollo de una estrategia para la predicción temprana del parto pretérmino mediante la integración de las características maternas, con las medidas ecográficas del cuello uterino, la composición del microbioma vaginal y los perfiles metabolo-proteómicos y de expresión de miARNs en sangre materna” (Código Colciencias: 8279). En el marco de dicha investigación se garantizó la confidencialidad de la información de las participantes, de conformidad con la Ley Estatutaria 1581 de 2012 sobre tratamiento de datos personales, y según lo descrito previamente en la sección de aspectos éticos. A cada participante se le leyó y socializó el consentimiento informado y, una vez resueltas todas las dudas y firmado el documento, se procedió con la recolección de las muestras (Apéndice C).

3.1.3 Toma de muestra

Se recolectaron dos muestras de sangre mediante técnica al vacío, realizando una venopunción en la fosa ante cubital del antebrazo en tubos con anticoagulante EDTA (tapa lila, REF 368171) al momento en que las participantes asistían a su consulta de control prenatal. Posteriormente, las muestras se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos a 4 °C; se separó el plasma y se prepararon alícuotas de 700 µL. Finalmente, las muestras se almacenaron en un ultracongelador a -80 °C hasta su análisis posterior (Becerra-Mojica et al., 2022).

3.1.3 Criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron mujeres con embarazo único entre 11⁺⁰ y 13⁺⁶ semanas de gestación, incluidas aquellas con antecedente de parto pretérmino (PP) espontáneo y mujeres nulíparas. Se excluyeron las gestantes con enfermedades crónicas o autoinmunes, con antecedentes de cirugía cervical o anomalías müllerianas, aquellas cuyo embarazo terminó en PP por indicación médica

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

debido a enfermedad fetal o materna, y quienes interrumpieron el embarazo antes de las 22 semanas de gestación (Becerra-Mojica et al., 2022).

3.1.4 Tamaño de muestra

Para el presente estudio se analizaron un total de 199 muestras: 64 muestras provenientes de participantes con un diagnóstico positivo de parto pretérmino espontáneo y 135 participantes con diagnóstico confirmado de parto a término. El cálculo de tamaño de muestra óptimo para realizar un estudio con el suficiente poder estadístico se llevó a cabo con ayuda del software libre OpenEPI (https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm) obteniendo un total de 147 muestras, como mínimo, para cumplir con un poder estadístico del 80% y con una significancia del 0.05 con un tamaño del efecto de 0.5 (efecto medio) (Serdar et al., 2021).

3.1.4 Análisis por LC-MS

3.1.4.1 Preparación de muestras. La preparación de las muestras se realizó con base en la metodología reportada por Arévalo y colaboradores (2023), con algunas modificaciones. Primero, las muestras se retiraron del ultracongelador (-80°C) y se descongelaron sobre un baño de hielo durante aproximadamente 180 min. Transcurrido este tiempo, se tomó una alícuota de 100 μL de plasma y se adicionaron 300 μL de una solución fría de metanol (-20°C) a cada muestra, con el fin de precipitar las proteínas presentes en la matriz biológica. A continuación, la mezcla se homogeneizó con ayuda de un vórtex durante ~ 5 min. Seguidamente, las muestras se incubaron a -20°C por 20 min. Y, por último, las muestras se centrifugaron a 14 000 rpm durante 10 min a 4°C y el sobrenadante se almacenó en viales a -80°C hasta el análisis.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

3.1.4.2 Preparación de controles de calidad (QC). Para la preparación de los controles de calidad, se tomaron 10 μL del plasma de cada una de las muestras y se adicionaron en un único tubo con la finalidad de establecer una muestra representativa del total de muestras analizadas (pooled QC), permitiendo evaluar la estabilidad instrumental, la reproducibilidad analítica y la consistencia del proceso a lo largo de toda la corrida cromatográfica.

3.1.4.3 Parámetros RP-LC-QTOF-MS. Para el análisis metabolómico mediante cromatografía líquida de fase reversa acoplada a espectrometría de masas con analizador de tiempo de vuelo (RP-LC-QTOF-MS), se empleó la metodología propuesta por Arévalo y colaboradores (2023). Los extractos obtenidos previamente en la sección 3.1.4.1 se descongelaron y se transfirió una alícuota de 100 μL a insertos de plástico. El análisis químico se realizó en un sistema UHPLC Agilent 1260 Infinity acoplado a un Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, Waldbronn, Alemania) equipado con fuente de ionización por electrospray (ESI). Se inyectaron 2 μL de muestra en una columna C18 (InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 2.1 x 100mm 1.9-Micron) a 40 °C. Se emplearon como fases móviles: A, ácido fórmico al 0.1 % (v/v) en agua; y B, ácido fórmico al 0.1 % (v/v) en acetonitrilo, con un flujo de 0.4 mL/min. La elución en gradiente se inició al 5 % de B y se incrementó hasta 95 % en 15 min. Posteriormente, el gradiente retornó a las condiciones iniciales a los 17 min y se mantuvo durante 5 min para el reacondicionamiento de la columna. Para la corrección de masa continua, se utilizaron dos masas de referencia infundidas de manera constante: m/z 121.0509 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4 + \text{H}$)⁺ y m/z 922.0098 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_3\text{P}_3\text{F}_{24} + \text{H}$)⁺ para el modo de adquisición de iones positivo (ESI+). El sistema operó en modo de barrido completo entre m/z 100–1100. Los datos se adquirieron en modo centroide a una velocidad de 1.02 espectros/s. Se utilizó nitrógeno como gas de nebulización a 52 psi, con una temperatura de secado de 250 °C y un flujo de 12 L/min. La temperatura del gas de arrastre (sheath gas) fue de 370°C con un flujo

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

de 11 L/min, el voltaje en el capilar y en el fragmento fueron de 3000 V y 90 V respectivamente. El gas de colisión utilizado fue nitrógeno (pureza 99.999%).

3.2 Identificar metabolitos con posible capacidad predictiva del PP

3.4.1 Procesamiento de datos

Todos los conjuntos de datos LC-QTOF-MS crudos se procesaron de manera manual con el software Agilent MassHunter Profinder B.10.0 para su deconvolución, alineación e integración, mediante el algoritmo de extracción de características moleculares y extracción de características recursivas configurado de la siguiente manera: Extracción: 0-18 min; 5000 counts, especies de iones: iones positivos (+H, +Na, -H₂O). Seguidamente, los datos crudos se inspeccionaron manualmente para eliminar el ruido de fondo y los iones no relacionados. Por último, en todas las plataformas, los datos se filtraron por presencia y reproducibilidad; para el análisis estadístico se empleó un coeficiente de variación (CV) en las muestras de control de calidad (QC) < 30 % para LC (Dunn et al., 2011).

3.4.2. Análisis estadístico

Para los datos de LC-MS, la identificación de las características moleculares con diferencias estadísticamente significativas entre los perfiles metabolómicos de mujeres con diagnóstico de parto pretérmino y a término se llevó a cabo mediante análisis estadísticos univariado y multivariado. Primeramente, se realizó un análisis no supervisado PCA, con el objetivo de observar la distribución no supervisada de las muestras analizadas. Seguidamente, se utilizó el modelo PLS-DA, con auto escalado, para identificar las características moleculares responsables de la separación entre los grupos (Alseekh et al., 2021). Además, se realizó un análisis univariado no paramétrico (Wilcoxon rank-sum test) metabolito a metabolito para determinar la significancia estadística entre las diferencias de los grupos PP (caso) y PT (control). En primer

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

lugar, se evaluó la normalidad de las distribuciones de cada variable mediante la prueba de Kolmogorov–Smirnov (Lilliefors, 1967). Dado que la mayoría de los metabolitos no cumplieron con el supuesto de normalidad y el tamaño muestral por grupo fue moderado, se empleó la prueba no paramétrica U de Mann–Whitney U (Wilcoxon rango-suma) para comparaciones independientes caso control. Además, se reportó el valor de las correcciones por False Discovery Rate (FDR) de Benjamini-Hochberg (umbral $p < 0,05$) para aquellos que la cumplieran (Benjamini & Hochberg, 1995; Pang et al., 2024).

3.4.2. Identificación de metabolitos

El proceso de identificación molecular de los metabolitos estadísticamente significativos se realizó teniendo en cuenta diversos criterios como la masa exacta, fórmula molecular, espectros de masas y tiempos de retención (Arévalo et al., 2023). Cada metabolito se reportó con un nivel de confianza de identificación (ID) conforme a las pautas de la Metabolomics Standards Initiative (MSI) (Fiehn et al., 2007; Sumner et al., 2007). Los metabolitos por LC-MS fueron anotados utilizando diversas bases de datos en línea: HMDB (<http://hmdb.ca>), KEGG (<http://genome.jp/kegg>), MassBank (<https://massbank.eu/MassBank/>), LIPID MAPS (<http://lipidmaps.org>), METLIN (<http://metlin.scripps.edu>) y la herramienta CEU Mass Mediator (<http://ceumass.eps.uspceu.es/>) ajustada con los siguientes parámetros: Tolerancia: 10 ppm, todos excepto péptidos; modo de ionización: modo positivo y aductos positivos (M+H, M+Na, M+K, M+H-H₂O). La identidad de los metabolitos se confirmó mediante datos MS/MS iterativos con Agilent Lipid Annotator, para el caso de los lípidos y la plataforma MS-DIAL 4.80 (<http://prime.psc.riken.jp/compms/msdial/main.html>) (Tsugawa et al., 2015). Por último, se generó la fórmula molecular de los datos experimentales empleando el Software Agilent

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

MassHunter Qualitative 10 con los siguientes parámetros: iones positivos (+H, +Na), elementos (H, C, O, N, P, S).

3.3 Evaluar la capacidad discriminante de los metabolitos vinculados para diferenciar PP vs PT

3.3.1 Determinación de la capacidad discriminante de los metabolitos y su relación con parto pretérmino

Una vez identificados los metabolitos que presentaron diferencias estadísticamente significativas, estos se correlacionaron con los siguientes factores clínicos del estudio y se determinó su capacidad discriminante en la clasificación de parto pretérmino por medio de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) informando los valores de sensibilidad/especificidad y con ello obtener la capacidad discriminante de los metabolitos más significativos en el modelo (Roy-García et al., 2023; Vega et al., 2021).

3.3.2 Modelos de Machine learning

Debido a la alta heterogeneidad presente en las muestras, se entrenaron seis modelos de inteligencia artificial para la clasificación de los grupos de interés (parto pretérmino vs. parto a término): SVM, XGBoost, PLS-DA, LGR, DTs y RF. Todo el flujo de trabajo se implementó en *pipelines* reproducibles, por medio de código Python. Primeramente, se realizó una imputación (KNN, por sus siglas en inglés *K-Nearest Neighbors*) que rellena los valores faltantes en el conjunto de datos suministrados, encontrando los valores vecinos más cercano a dicha variable y predecir el valor ausente de dicho dato (Lee & Styczynski, 2018). Seguidamente, se realizó una estandarización, cuando el modelo ML lo requería, para de esta forma efectuar los modelos, determinando la selección de variables significativas y mostrando la validación cruzada para comprobar el ajuste de hiperparámetros y estimación del modelo (Han et al., 2025). Debido a que

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

el modelo es de tipo binario, se emplearon matrices de confusión para evaluar los modelos y comparar el desempeño de cada uno, adicionalmente se reportó con AUC-ROC (IC95%) y se reportaron las métricas de desempeño, como la exactitud, la precisión, la sensibilidad (*recall*) y la puntuación F1 presentadas en la Figura 5.

Figura 5.

Métricas de evaluación en clasificación binaria: exactitud, precisión, sensibilidad y F1-score.

	Predicción positiva	Predicción negativa
Positivo real	TP	FN
Negativo real	FP	TN

$$accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

$$precision = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$F1 - score = 2 \cdot \frac{precision \cdot recall}{precision + recall}$$

Se definieron como verdaderos positivos (TP) los partos pretérminos correctamente clasificados como pretérmino, mientras que los verdaderos negativos (TN) correspondieron a los partos a término correctamente clasificados como a término. Los falsos positivos (FP) ocurrieron cuando partos a término se clasificaron incorrectamente como pretérmino, y los falsos negativos (FN) cuando partos pretérminos se clasificaron incorrectamente como a término (Kloska et al., 2025).

Se emplearon los modelos de ML como Decision Trees, GradientBoostingClassifier, RandomForestClassifier, SVC, Logistic Regression y PLSRegression, ya que se encontró que eran los de mayor aplicación ante la clasificación de parto pretérmino (Han et al., 2025; Włodarczyk et al., 2021). Todos los scripts se implementaron a partir del módulo scikit-learn (<https://scikit-learn.org/>).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

[learn.org/stable/index.html](https://www.learn.org/stable/index.html)). Los hiperparámetros empleados para la creación de cada modelo de ML se encuentran adjuntos en el Apéndice D.

4. Resultados y discusión

4.1 Variables clínicas

Los resultados obtenidos respecto a las diversas variables clínicas y obstétricas de las participantes del estudio se encuentran sintetizados en la Tabla 2.

Tabla 2.

Características clínicas y obstétricas de las participantes según desenlace del embarazo (parto pretérmino vs. a término).

Características	Mujeres con parto pretérmino (N=64)	Mujeres con parto a término (N=135)	p-valor
Edad (años)	27.0 (24.3-31.0)	28.0 (24.0–30.0)	0.8162
Índice de masa corporal, IMC (Kg/m^2)**	26.72 (22.92-29.91)	25.95 (23.14-28.23)	0.4818
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	36.2 (34.5-36.5)	39.0 (38.5 -39.4)	<0.0001
Longitud cervical (mm)	35 (33-37)	36 (33-38)	0.3308
Índice de consistencia cervical, ICC	0.809 (0.769-0.874)	0.833 (0.784-0.871)	0.4437
Historial tabaquismo	OR = 0.63 (IC95% 0.22–1.99)		0.5892
Fumaba	4 (6.3%)	13 (9.6%)	
No fumaba	60 (93.7%)	122 (90.4%)	
Antecedentes de parto pretérmino	OR = 3.29 (IC95% 1.25–8.65)		0.0116
Sí	11 (17.2%)	8 (5.9%)	
No	53 (82.8%)	127 (94.1%)	

NOTA= Las variables continuas se presentan como mediana (rango intercuartílico, RIQ). La normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogórov-Smirnov; dado que varias variables no cumplieron este supuesto, la comparación entre grupos se realizó principalmente con Mann–

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Whitney. **variables con características de distribución normal, presentadas como media (rango intercuartílico, RIQ), pero con varianzas desiguales se aplicó la *t* de Welch. Las variables categóricas se reportan como *n* (%) y se compararon mediante la prueba exacta de Fisher (dos colas) y chi-cuadrado, según corresponde. Todos los *p* valores son bilaterales y se consideró $\alpha = 0.05$ como umbral de significancia. Cuando corresponde, se informan tamaños de efecto (OR o RR) con IC95%.

La comparativa entre mujeres con parto pretérmino ($n = 64$) y a término ($n = 135$) no evidenció diferencias significativas en la mayoría de las variables clínicas del estudio. La edad de la gestante al momento del embrazó presentó valores similares entre los grupos (27.0 [24.3–31.0] vs. 28.0 [24.0–30.0]; $p = 0.8162$), lo que no refleja una diferencia significativa entre esta variable. Del mismo modo, el índice de masa corporal (IMC) (26.72 [22.92–29.91] vs. 25.95 [23.14–28.23]; $p = 0.4818$), la longitud cervical (35 [33–37] mm vs. 36 [33–38] mm; $p = 0.3308$) y el índice de consistencia cervical (ICC) (0.809 [0.769–0.874] vs. 0.833 [0.784–0.871]; $p = 0.4437$) no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. Estos hallazgos sugieren que, en esta cohorte evaluada durante el primer trimestre de gestación, el ICC presentó una capacidad limitada para discriminar tempranamente entre ambos grupos. Los resultados de este estudio contrastan parcialmente con los reportados por Becerra-Mojica y colaboradores (2024), quienes evaluaron 667 gestantes colombianas entre las semanas 11+0 y 13+6 de gestación y encontraron valores de ICC significativamente menores en las mujeres que posteriormente presentaron parto pretérmino espontáneo antes de las 37 semanas (0,80 vs. 0,83; $p = 0,003$). Además, los autores reportaron que el ICC mostró una capacidad predictiva moderada para parto pretérmino antes de las 34 semanas, sugiriendo que esta medición podría constituir una herramienta útil para la estratificación temprana del riesgo. Sin embargo, otros estudios han reportado resultados menos consistentes. Figueredo y colaboradores (2022), en una cohorte de gestantes consideradas de bajo riesgo obstétrico, tampoco encontraron una asociación significativa

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

entre el ICC y la ocurrencia de parto pretérmino espontáneo. Los autores observaron una correlación débil y no significativa entre los valores del ICC y la edad gestacional al nacimiento, concluyendo que este parámetro, evaluado de forma aislada, no fue capaz de predecir adecuadamente el parto pretérmino en su población de estudio. Además, demostraron que el ICC disminuye progresivamente a medida que avanza la gestación, reflejando el proceso fisiológico de reblandecimiento cervical propio del embarazo. De igual manera, Reyna-Villasmil y colaboradores (2021), reportaron que el ICC fue significativamente menor en pacientes sintomáticas que presentaron parto pretérmino inminente; sin embargo, al compararlo con la longitud cervical, esta última mostró una capacidad predictiva superior, alcanzando un área bajo la curva de 0,977 frente a 0,857 para el ICC. Los autores concluyeron que el índice de consistencia cervical no supera a la longitud cervical como herramienta de predicción clínica.

Sin embargo, se evidenciaron que dos variables presentaron diferencias significativas entre los grupos de estudio. Por un lado, la edad gestacional al momento del nacimiento del bebé presentó diferencias significativas entre los grupos del PP (36.2 [34.5–36.5] semanas) frente a los controles (39.0 [38.5–39.4] semanas; $p<0.0001$), siendo la edad gestacional para los niños prematuros menores a 37 semanas. La diferencia de medianas de Hodges–Lehmann fue de 3.1 semanas, lo que confirma una diferenciación estadística entre los dos grupos y que se ajusta a la definición del PP (EG <37 semanas) y parto a término (EG > 37 semanas) (World Health Organization, 2023).

Por otro lado, la frecuencia de tabaquismo no difirió entre los grupos (6.3% vs. 9.6%; Fisher, $p=0.589$), con OR=0.63 (IC95% 0.22–1.99), intervalo que incluye la unidad y sugiere ausencia de asociación del hábito de fumar con un desenlace positivo del PP. Sin embargo, los antecedentes de parto pretérmino si demostraron asociaciones significativas en la comparación del

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

grupo del parto pretérmino (17.2% vs. 5.9%; chi-cuadrado, $p=0.0116$), con $OR=3.29$ (IC95% 1.25–8.65), es decir, aquellas mujeres que tienen antecedentes de parto pretérmino se asocia con una probabilidad de presentar nuevamente un parto pretérmino hasta en 3 veces más, con respecto a aquellas gestantes que no.

Adicionalmente, se realizó una correlación bivariada entre variables de la cohorte estudiada por medio de una correlación Spearman (Figura 6), el cual permitió identificar patrones relacionados con la fisiología obstétrica y, al mismo tiempo, resaltar asociaciones que podrían ser relevantes en el riesgo de parto pretérmino. En primer lugar, se observó una fuerte correlación entre la variable de Gravidéz con respecto a Vaginales y Partos, las cuales son variables consecuentes entre sí. Estudios previos han descrito resultados similares, donde la paridad elevada se asocia con mayor frecuencia de partos vaginales y abortos acumulados (Genc et al., 2021).

Por otro lado, se evidencia una asociación positiva entre la variable de antecedentes de parto pretérmino y variables como Gravidéz y Abortos, que, junto con la relación inversa con la Edad gestacional al parto, se refuerza la noción de que la historia obstétrica previa es un indicador altamente relevante de riesgo de presentar parto pretérmino en futuros embarazos. Esto concuerda con estudios que han demostrado que el antecedente de parto pretérmino constituye uno de los factores predictivos más robustos para recurrencia de PP (ACOG, 2021; Goldenberg et al., 2020; Tacchino, 2018).

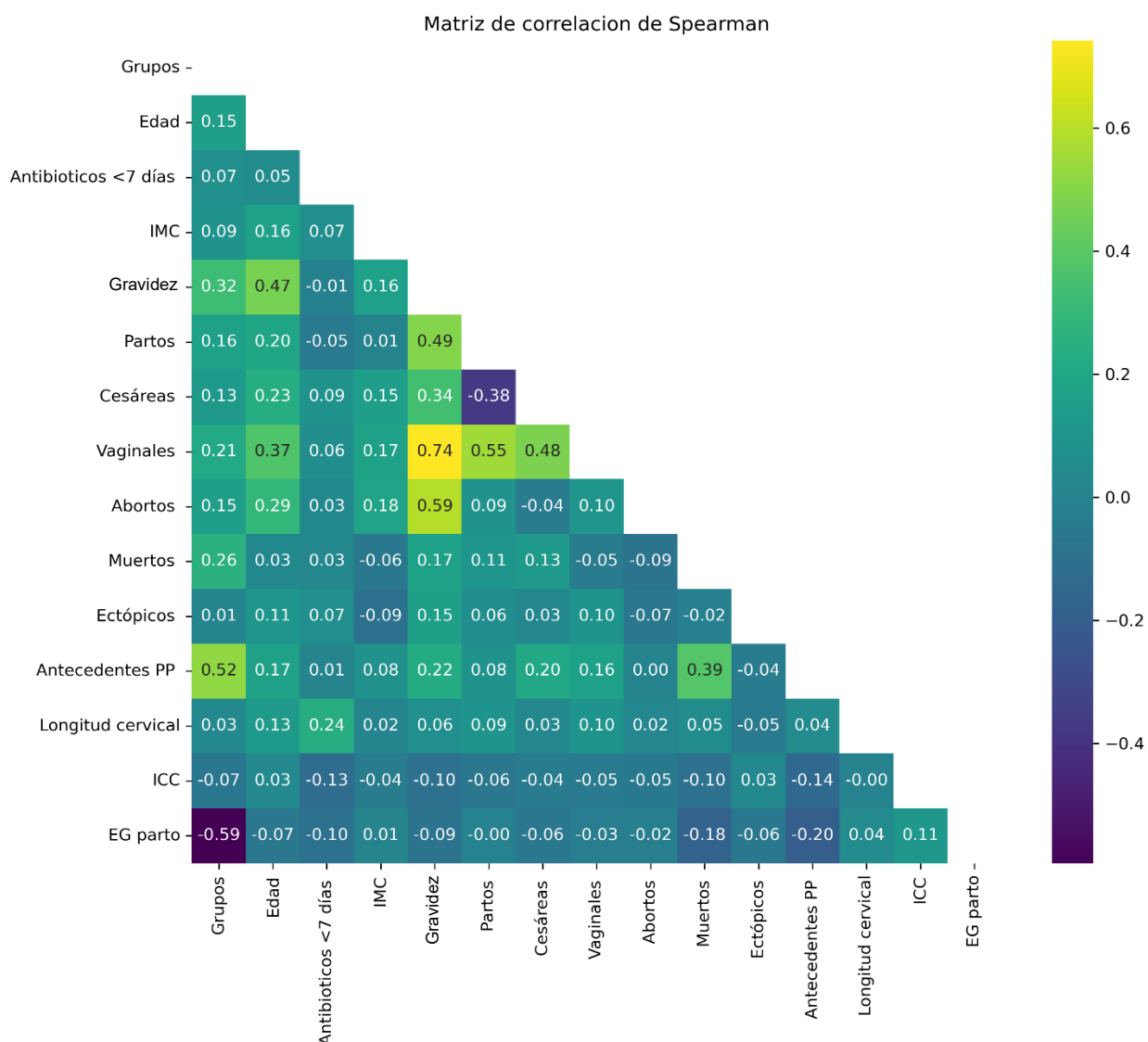
Respecto a las variables clínicas generales, como la edad materna e IMC, las correlaciones fueron bajas, aunque se evidencia una correlación positiva entre edad y gravidéz, lo cual era de esperarse, ya que es normal presentar una acumulación natural de embarazos a lo largo del tiempo reproductivo. Sin embargo, otros estudios han mostrado que la edad materna avanzada puede

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

asociarse con complicaciones perinatales y, por lo tanto, una mayor frecuencia de cesáreas, aunque en nuestra cohorte esas asociaciones no fueron de magnitud considerable (Khalil et al., 2013).

Figura 6.

Matriz de correlación de Spearman entre variables clínicas y obstétricas.



Nota. Las variables incluidas son: Grupos (clasificación de las participantes: caso, control); Edad (edad materna en años); Antibióticos <7 días (uso de antibióticos antes de 7 días de toma de muestra); IMC (índice de masa corporal materno en kg/m²); Gravidéz (número total de

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

embarazos); Partos (número de nacimientos en edad gestacional viable, suma de cesáreas y vaginales); Cesáreas (número de partos por vía abdominal); Vaginales (número de partos por vía vaginal); Abortos (embarazos interrumpidos antes de la viabilidad fetal, <20vsemanas); Muertos (mortinatos, fetos nacidos sin vida después de la viabilidad); Ectópicos (embarazos implantados fuera de la cavidad uterina); Antecedentes PP (antecedente de parto pretérmino en gestaciones previas); Longitud cervical (medición ecográfica del cérvix en milímetros); ICC (índice cérvico-cervical); y EG parto (edad gestacional en semanas al momento del parto).

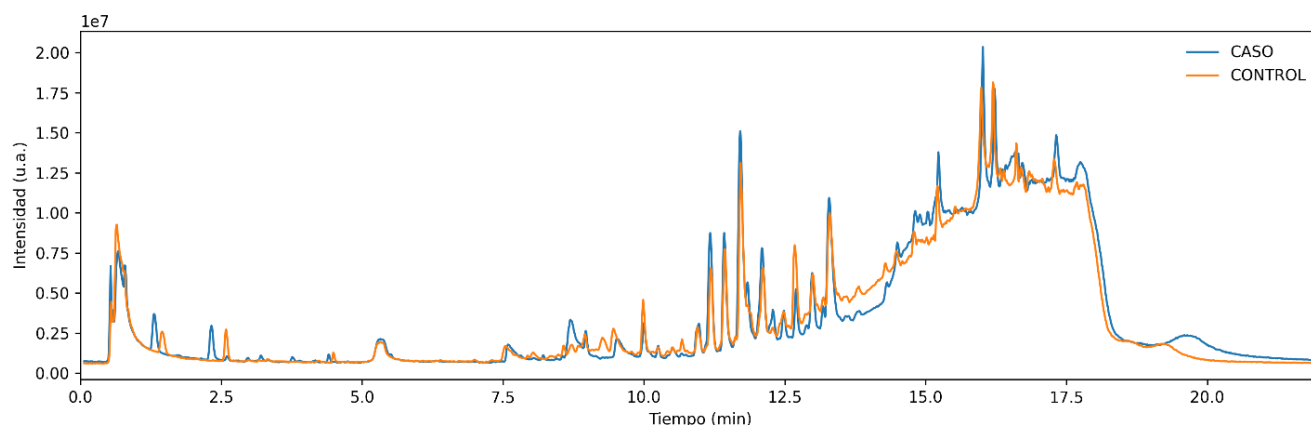
4.2 Perfil cromatográfico general

La Figura 7 representa los cromatogramas representativos, superpuestos, correspondientes a gestantes con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL). Si bien los tiempos de retención asociados a cada familia de compuestos pueden variar en función de la columna cromatográfica y de las condiciones experimentales (Cai & Li, 2016), el cromatograma obtenido permitió identificar diferentes regiones de interés. Inicialmente, entre aproximadamente 0 y 1 min de tiempo de retención (t_R), se observó el frente de solvente correspondiente al tiempo muerto del sistema, acompañado de algunas señales tempranas de baja retención. Posteriormente, entre 8 y 16 min, se evidenció una región con alta densidad de señales, lo que sugiere la presencia de una mezcla compleja de compuestos. Finalmente, entre 16 y 18 min, se registró un conjunto de señales de elevada intensidad y mayor tiempo de retención, compatible con compuestos de carácter más hidrofóbico, posiblemente lípidos. Tras esta región, la línea base descendió de manera abrupta, coincidiendo con la etapa de lavado y reequilibrio de la columna descrita previamente en la sección metodológica. Se observa una mayor variación en la intensidad de señales en el intervalo ($t_R \approx 12 - 18$ min) consistente con elución de lípidos de membrana y lípidos relevantes para fisiopatología gestacional e inflamatoria (Y. Chen et al., 2022).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 7.

Perfil cromatográfico de las muestras de mujeres con desenlace de parto pretérmino (CASO) y mujeres con parto a término (CONTROL).



Nota. Cromatogramas adquiridos en modalidad positiva en RP-LC/ESI-QTOF.

Es importante destacar que, a partir del minuto 12, se observó un aumento de la línea base del cromatograma tanto en el grupo control como en el caso. Este comportamiento pudo obedecer a varios factores. En primer lugar, la complejidad de la matriz sanguínea, ya que, a pesar de que se realizó la extracción correspondiente, la alta carga de componentes puede favorecer la coelución y, con ello, el incremento de la línea base. En segundo lugar, el efecto matriz asociado a fosfolípidos y otros agentes supresores que, al ionizarse por ESI, reducen la eficiencia de ionización y dificulta la resolución del perfil metabolómico. Por último, el incremento de la línea base puede estar asociado al aumento progresivo de la fuerza de elución de la fase móvil durante la elución en gradiente, dado que la proporción de solvente orgánico (fase móvil B) se incrementa a lo largo del tiempo de corrida, pasando de condiciones mayoritariamente acuosas a condiciones altamente orgánicas. Este cambio reduce la polaridad de la fase móvil y favorece la elución de metabolitos con características hidrofóbicas en etapas tardías del cromatograma, lo que puede provocar una mayor densidad de señales y fenómenos de coelución en regiones de altos tiempos

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

de retención, contribuyendo al aumento observado de la línea base (Qian et al., 2006; Taylor, 2005).

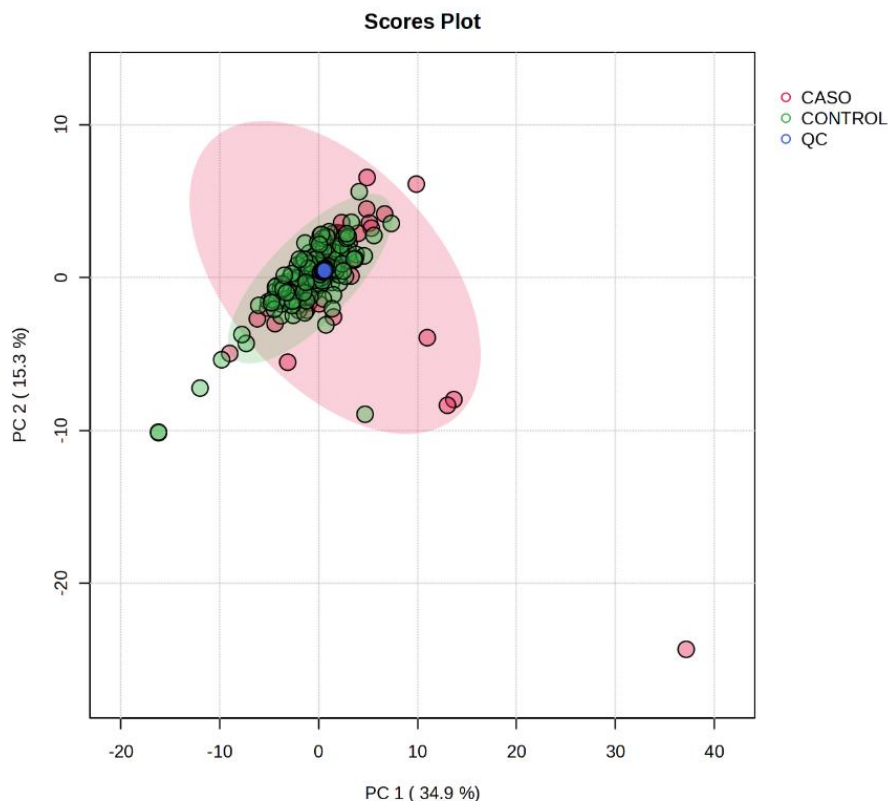
4.3 Análisis de componentes principales (PCA)

Una vez finalizado el preprocesamiento de los espectros, con ayuda del software libre MetaboAnalyst 6.0, se realizó, en primera instancia, un PCA (Figura 8) para evaluar simultáneamente la estructura global de la varianza y el desempeño analítico del experimento (Lever et al., 2017). De igual forma, el PCA se empleó con la finalidad de encontrar patrones que pudieran llegar a presentarse en el comportamiento de las muestras y corroborar por medio de los controles de calidad (QC) que existe una estabilidad instrumental. El PCA mostró una agrupación estrecha de las muestras de control de calidad (QC), indicando una adecuada reproducibilidad instrumental y estabilidad analítica durante la adquisición de los datos. En consecuencia, las diferencias observadas entre los grupos de estudio pueden atribuirse principalmente a la variación biológica de las muestras, más que a efectos derivados del proceso analítico. Por otro lado, se observó que el componente principal (PC1) explica el 34.9% de la variabilidad de los datos y el segundo componente (PC2) un 15.3%, lo que indica que este modelo logra explicar casi el 50% de los datos totales.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 8.

Análisis de componentes principales (PCA) del perfil metabolómico de las mujeres con parto pretérmino (caso) y parto a término (control)



En cuanto la información proporcionada por el PCA, las muestras analizadas presentan un solapamiento casi total entre los grupos de estudio casos y controles. No se evidencia una separación drástica a nivel global en el conjunto de datos. La mayor parte de la dispersión se encuentra distribuida a lo largo de PC1. En general, no se observa una buena separación entre los grupos de estudio por medio del PCA, lo que se traduce en buscar aquellos metabolitos, por medio de pruebas univariadas o modelos de clasificación supervisados, con diferencia significativa entre los grupos de estudio. Estos resultados son comparables con múltiples estudios previos, en donde la heterogeneidad de las muestras ocasiona que no se evidencien una separación por grupos de estudio con modelos de clasificación no supervisada (Han et al., 2024; Lizewska et al., 2018).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

4.4 Análisis de discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA)

Se realizó un análisis discriminante por mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) con el objetivo de evaluar si existía una disimilitud entre los perfiles metabolómicos de las mujeres con parto pretérmino (caso) de aquellas con parto a término (control). El modelo de clasificación supervisada PLS-DA proyecta los metabolitos en componentes latentes que maximizan la covarianza entre las variables predictoras y la pertenencia al grupo, permitiendo visualizar la separación entre cohortes y, simultáneamente, construir un modelo de clasificación (Szymańska et al., 2012).

El análisis por PLS-DA (figura 9A), muestra las dos primeras componentes del modelo, las cuales explican cerca del 50% de los datos totales del modelo. Se observa un solapamiento parcial entre los grupos de estudio (caso vs control), con una ligera tendencia a separarse a lo largo de la componente 1 y 2. Una de las principales razones por la cual se presenta este solapamiento entre los grupos indica que existe un alto grado de heterogeneidad biológica, conferida principalmente por tratarse de muestras de sangre (Qian et al., 2006). Por lo tanto, la capacidad discriminante entre los grupos de estudio estará otorgada a un número limitado de metabolitos y no a todo el conjunto completo de los mismos.

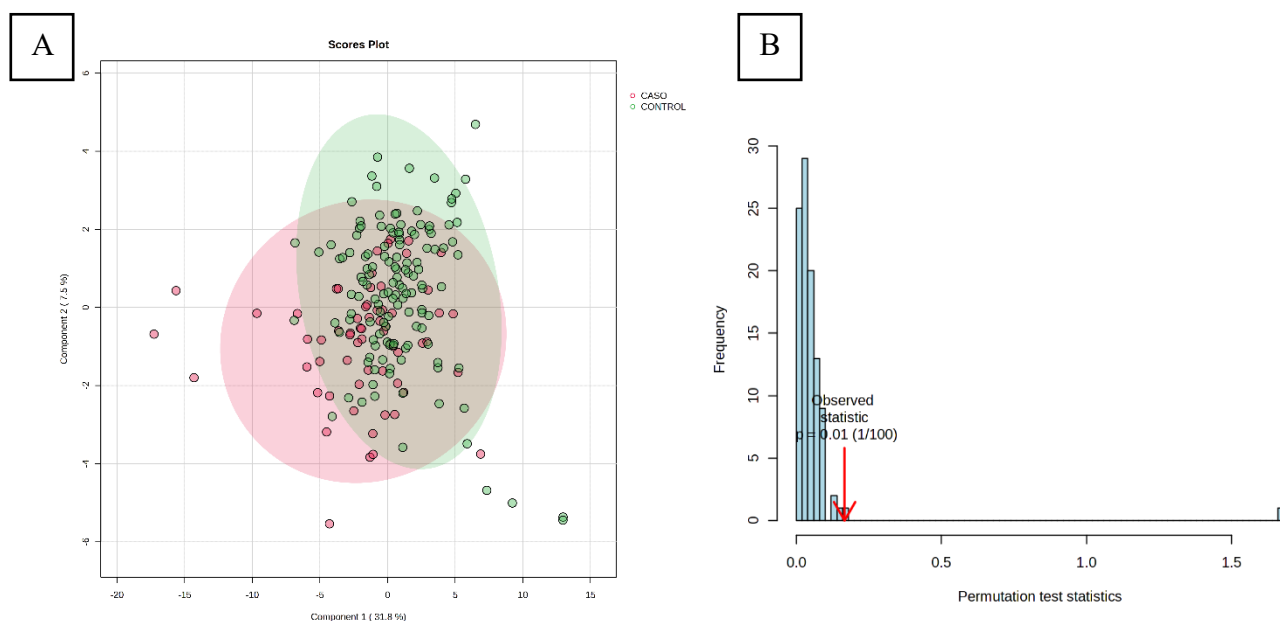
El modelo de PLSDA se evaluó con ayuda de una prueba validación cruzada (Apéndice E) y una prueba de permutación con $n = 100$ permutaciones (Figura 9B). En la validación cruzada se evalúan los valores de Q^2Y y R^2Y . El valor de Q^2Y es una estimación de la capacidad predictiva del modelo y el valor de R^2Y explica la linealidad del modelo. Los valores obtenidos para el modelo fueron $Q^2Y = 0.085$ y $R^2Y = 0.171$, lo que indica que el modelo de PLSDA tiene una baja capacidad predictiva. Por otro lado, en cada permutación se vuelve a etiquetar aleatoriamente las

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

muestras, se vuelve a entrenar el modelo PLS-DA; y finalmente, se calcula el estadístico de desempeño de la prueba ($p = 0.01$). Este resultado respalda que la capacidad discriminante del modelo es improbable por azar y, por tanto, estadísticamente significativo (Anwardeen et al., 2023; Szymańska et al., 2012).

Figura 9.

Análisis de discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) del perfil metabolómico de mujeres con parto pretérmino y parto a término.



Nota. (A) Gráfico de puntuaciones del modelo PLS-DA. (B) Histograma de la prueba de permutación utilizada para validar la robustez y significancia estadística del modelo.

En el contexto de parto pretérmino, nuevamente se reporta una muy baja capacidad discriminante cuando se realiza este tipo de análisis supervisado con muestras provenientes de sangre materna (Han et al., 2024; Lizewska et al., 2018). Sin embargo, Manuck y colaboradores (2021) reportaron valores de R^2Y (0.980) y Q^2Y (0.846), lo cual indica un alto grado de discriminación en su modelo, esto se pudo deber a que emplean un menor número de muestras

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

(PP=25 y PT=17), lo que reduciría significativamente el efecto de la variación biológica obteniendo así dichos valores de predicción.

4.5 Análisis univariado

Debido a que el modelo de análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) no obtuvo un rendimiento predictivo elevado, se realizó un análisis con pruebas univariadas orientadas a la identificación de metabolitos potencialmente implicados en el desarrollo de parto pretérmino y a la disimilitud entre estos. Para este caso, se aplicó la prueba U de Mann–Whitney debido al incumplimiento del supuesto de normalidad en las distribuciones de las variables. Se escogieron aquellos metabolitos con que presentaron valores de p estadísticamente significativos, es decir valores por debajo de 0.05, lo que respalda su posible participación en los mecanismos asociados al parto pretérmino.

4.6 Perfil metabolómico general

En el análisis metabolómico, la selección de características m/z relevantes se basó principalmente en el análisis univariado, debido a la ausencia de una separación clara entre los grupos en los modelos multivariados exploratorios. Por esta razón, el enfoque se centró en la identificación de metabolitos individuales con diferencias significativas entre grupos, con el objetivo de evaluar su potencial como biomarcadores específicos asociados a la condición de interés. La significancia estadística se determinó mediante el p -valor, considerando como criterio valores menores a 0,05, lo que indicó diferencias significativas. Este enfoque permitió priorizar aquellos metabolitos con cambios robustos y consistentes, favoreciendo la interpretación biológica y la posterior evaluación de su utilidad predictiva. Con base en lo anterior, se lograron identificar 110 características, de las cuales se lograron anotar 28 metabolitos (Apéndice F).

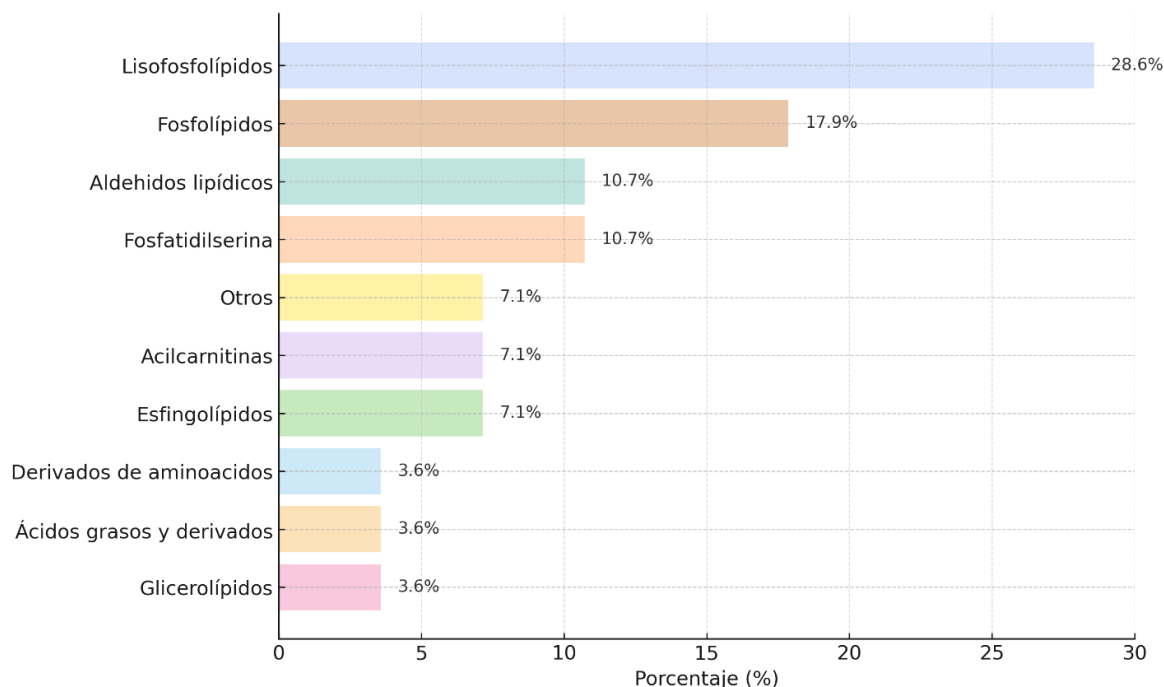
METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

El perfil metabolómico general encontrado en el total de las muestras (Figura 10) reveló que la mayoría de los metabolitos involucrados en la diferenciación de los grupos caso y control se encuentra dominado por lisofosfolípidos de tipo lisofosfatidilcolinas (LPC) y Lisofosfatidiletanolaminas (LPE), representando aproximadamente un 29 % del total de metabolitos identificados y con diferencias significativas entre los dos grupos. Seguidos por los fosfolípidos de tipo fosfatidilcolinas (PC) con aproximadamente un 18 % del total global. Por otro lado, metabolitos de tipo aldehídos lipídicos y fosfatidilserinas representaron una participación de cerca del 11 %. Las especies químicas de acilcarnitinas presentaron una participación cerca del 7 % en el perfil general de los metabolitos. La familia química de los esfingolípidos representó una participación similar con aproximadamente un 7 %. Por último, derivados de aminoácidos, ácidos grasos y glicerolípidos aportaron aproximadamente un 4 % del total. De forma general, la distribución observada se asocia con mecanismos reguladores de la membrana celular, gracias a la diferenciación de múltiples especies químicas involucradas en la remodelación fosfolipídica, cambios en especies señalizadoras y oxidación de ácidos grasos, que desencadenan en respuestas de inflamación y estrés oxidativo (Dennis & Norris, 2015; Shindou & Shimizu, 2009). Lo anterior, soporta lo descrito por diversos autores que asocian dichas rutas metabólicas con una respuesta positiva de parto pretérmino (Aung et al., 2019, 2021; Carter et al., 2019; Y. Chen et al., 2022; Gupta & Alfrevic, 2022; Han, 2024; Han et al., 2024; Harville et al., 2021; Lizewska et al., 2018).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 10.

Perfil *metabolómico* general de los metabolitos significativos encontrados en el estudio.



Se detectaron múltiples lisofosfolípidos (15:0, 16:0, 17:0, 18:1) (Figura 11a, 11b, 11d y 11e, respectivamente) y LPE (16:0, 22:6) (Figura 11c, 11f, respectivamente). Biológicamente, las especies químicas de LPC/LPE son productos clásicos de la fosfolipasa A₂ (PLA₂) y sustratos de aciltransferasas del ciclo de Lands (LPCAT/LPEAT) (Hishikawa et al., 2008; Law et al., 2019; O'Donnell, 2022; B. Wang & Tontonoz, 2019), por lo que su abundancia relativa de estas especies químicas se vincula con remodelación de la membranas y remodelación fosfolipídica (Harayama & Riezman, 2018; Quinville et al., 2021; Zhang et al., 2019).

Las LPC también actúa como intermediario en la síntesis de otros lípidos, y sus niveles se regulan por diversas enzimas que la degradan o la re-acilan para regenerar fosfatidilcolinas (PC) (Buechler & Aslanidis, 2020; O'Donnell, 2022). La concentración y repertorio de las LPC evidencian recambio de membranas y contribuyen a regular el estado inflamatorio-oxidativo del

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

medio interno (B. Wang & Tontonoz, 2019). Biológicamente, las LPC actúan principalmente como mediadores de señalización, llegando a considerarlo como un lípido proinflamatorio, capaz de inducir la síntesis de citocinas y quimiocinas en distintos tipos celulares (Buechler & Aslanidis, 2020; Law et al., 2019). En las Figuras 11a, 11b, 11d y 11e se muestran todas las especies de LPC identificadas. Todas ellas evidenciaron aumentos estadísticamente significativos en el grupo con parto pretérmino respecto del grupo a término ($p < 0,05$; U de Mann–Whitney), con medianas superiores de forma consistente.

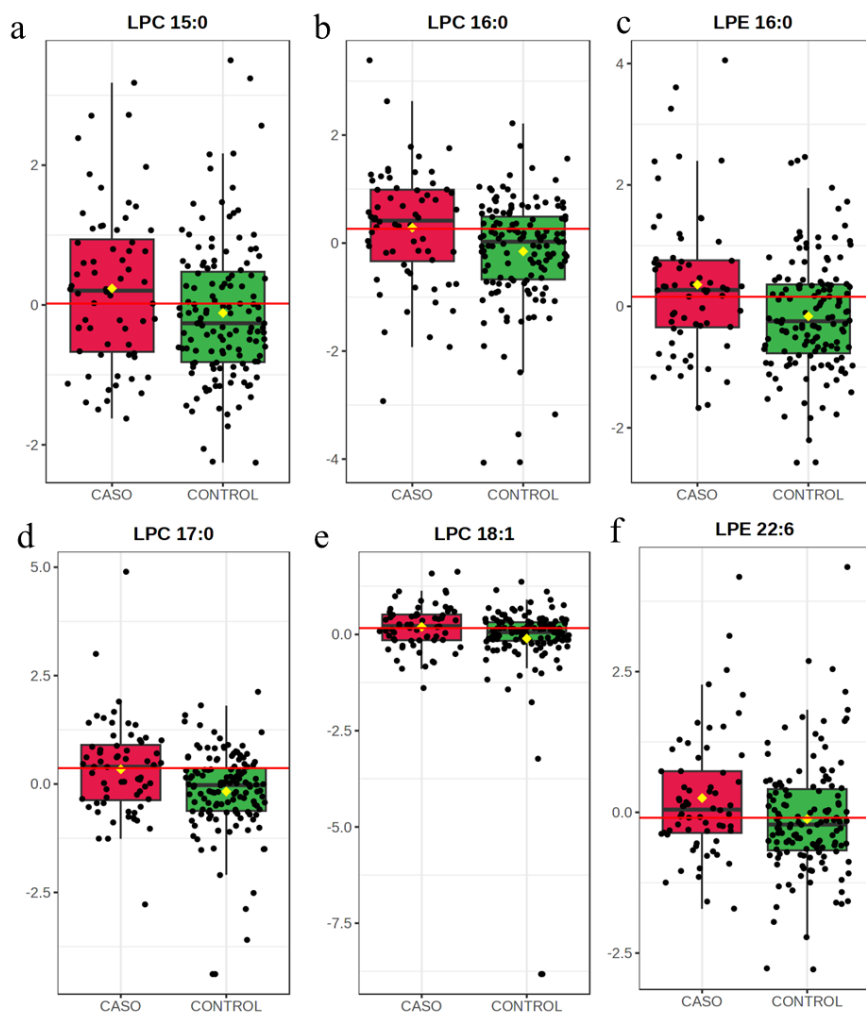
Cabe destacar, que las especies químicas LPC 15:0 y LPC 17:0 se tratan de compuestos que provienen directamente de la ingesta de alimentos ricos en grasa como los lácteos y de ahí se deriva su presencia (Yuan et al., 2022). Sin embargo, al estar igualmente involucradas en los procesos de remodelación de membrana asistida por PLA₂ y sustratos de aciltransferasas del ciclo de Lands, se ven involucradas en respuestas de inflamación (Law et al., 2019).

Lizewaska y colaboradores (2018) reportaron un aumento en las mujeres, con un desenlace positivo de parto pretérmino, en las especies químicas LPC en muestras de sangre durante el segundo trimestre de embarazo y su asociación con una respuesta de inflamación temprana durante la gestación. Tsutsumi y colaboradores (2022) realizaron una investigación en el primer, segundo y tercer trimestre de embarazo en mujeres con parto a término y pretérmino y reportaron que en el grupo con PT. Las LPC plasmáticas son más altas en el 1er trimestre que en los restantes relacionados con una mayor demanda energética por parte del crecimiento embrionario y la producción de eicosanoides, traduciéndolo a una respuesta de inflamación temprana. En general, el aumento de estas especies químicas se asocia principalmente a una mayor activación por parte de la PLA₂ y remodelación de membranas, lo que a su vez desencadena respuestas inflamatorias y de estrés oxidativo que se correlaciona con la respuesta de PP (Rees et al., 2023; Tan et al., 2020).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 11.

Comparación de los lisofosfolípidos entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL).



A) LPC 15:0, B) LPC 16:0, C) LPE 16:0, D) LPC 17:0, E) LPC 18:1 y F) LPE 22:6 en casos (parto pretérmino) y controles (parto a término). Cada punto representa una muestra individual; los valores son intensidades normalizadas. Las cajas muestran la mediana y el rango intercuartílico (IQR); los bigotes abarcan $1.5 \times \text{IQR}$; el punto amarillo indica la media.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Por otro lado, en las figuras 11c, 11f, se muestran algunas liso fosfatidiletanolaminas (LPE) que se lograron identificar una vez realizada la comparación entre los grupos casos y controles. Al igual que las LPC, participan en el recambio y la homeostasis de membranas; además, presentan funciones en procesos como inflamación y respuesta al estrés (Law et al., 2019; Valentine et al., 2022). A manera general, se observa una regulación a la baja en el grupo control (término) en todas las especies LPE 16:0, LPE 22:6 respecto del grupo caso (parto pretérmino). Lo anterior, concuerda con lo reportado por los autor Lizewaska y colaboradores (2018), quienes realizaron el análisis del perfil lipídico con grupo de gestantes, evidenciando una disminución de este grupo de especies químicas en el grupo control. Asimismo, Aung y colaboradores (2021) evidenciaron un asociación entre el grupo de gestantes con desarrollo positivo PP y el aumento de plasmenil-PE (PlsPE), derivado de la fosfatidiletanolaminas (PE). Por último, en un estudio realizado en modelos murinos, se detectó un cambio al alta de LysoPE (0:0/20:3) en el grupo de ratones con embarazo pretérmino, lo que nos permite concluir que las especies de LPE se encuentran modulando positivamente una respuesta de inflamación temprana en las hembras embarazadas. Al igual que como con las LPC estas moléculas se encuentran estrechamente relacionadas con factores proinflamatorios y de contractilidad relacionados con el desenlace de parto pretérmino (Yan et al., 2022).

Por otra parte, Powell y colaboradores (2023) reportaron que la especie química LPE 22:6 se encontraba disminuida significativamente en mujeres gestantes que sufrían de obesidad con respecto a aquellas que presentaban un peso normal, pero solo en aquellas en las que el feto era de sexo masculino, lo cual ocasionaba una disminución de las reservas de ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés Docosahexaenoic Acid) en forma de LPE 22:6. Estos hallazgos, aunque no vinculados a parto pretérmino, ayudan a entender el comportamiento lipídico en el

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

desarrollo fetal, llegando a la conclusión de que el aumento de estas biomoléculas se vinculan con un aumento de vías de estrés oxidativo e inflamación.

Adicionalmente, se identificaron varias especies de éter-lisofosfatidilcolinas que mostraron niveles significativamente más elevados en el grupo de parto pretérmino en comparación con el grupo control, indicando una regulación al alza de estos metabolitos en las muestras analizadas. Los metabolitos éter - lisofosfatidilcolinas LPC O-14:0 (PC(O-14:0/0:0)) (Figura 12d), el cual es un lisoglicerofosfolípidos con enlace éter que actúan como precursores tanto de fosfatidilcolinas éter como del factor activador de plaquetas (PAF), conectando remodelación de membranas e inflamación con procesos neurobiológicos (Dorninger et al., 2018). A la fecha, no se ha registrado una asociación directa entre estas especies y complicaciones maternas; sin embargo, dado que estas moléculas son precursoras de PAF vía LPCAT/lyso-PAF acetiltransferasa, su aumento se asocia directamente con una respuesta de inflamación y estrés (Harayama et al., 2008; Knuplez & Marsche, 2020). Por otro lado, el plasmalógeno PE P-19:1 (Figura 12e), se integra nuevamente al metabolismo previamente descrito de los fosfolípidos (ciclo de Lands), por lo tanto, sugiere una participación en procesos de inflamación. De momento, no se ha reportado una relación directa con el desarrollo de PP; sin embargo, este tipo de metabolitos se ha asociado directamente con enfermedades congénitas del corazón en infantes (Bahado-Singh et al., 2014).

Por otro lado, se identificaron un par de fosfatidilcolinas (PC), los cuales son los fosfolípidos más abundantes en las membranas de células eucariotas y componente predominante de la monocapa externa; por ello, sostienen la integridad, fluidez y curvatura de membrana, sirven de plataforma para proteínas de membrana y participan en el tráfico vesicular desde el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi y se sintetizan principalmente por la vía de la colina-CDP (Valentine et al., 2022; Van Meer et al., 2008). Además de su papel estructural, las PC juegan un

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

papel importante como un nodo bioquímico, ya que al ser hidrolizadas por la PLA₂ genera lisofosfatidilcolina (LPC) y ácidos grasos que alimentan vías de eicosanoides (Valentine et al., 2022). A nivel celular, las PC son indispensable para la biogénesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las cuales se encargan de realizar el transporte de triacilgliceroles fuera del hígado (Law et al., 2019). En conjunto, las PC integran funciones estructurales, metabólicas y de señalización, y su desregulación se asocia con enfermedades hepáticas, biliares y con el transporte lipídico extracelular (Kent, 2005; Law et al., 2019).

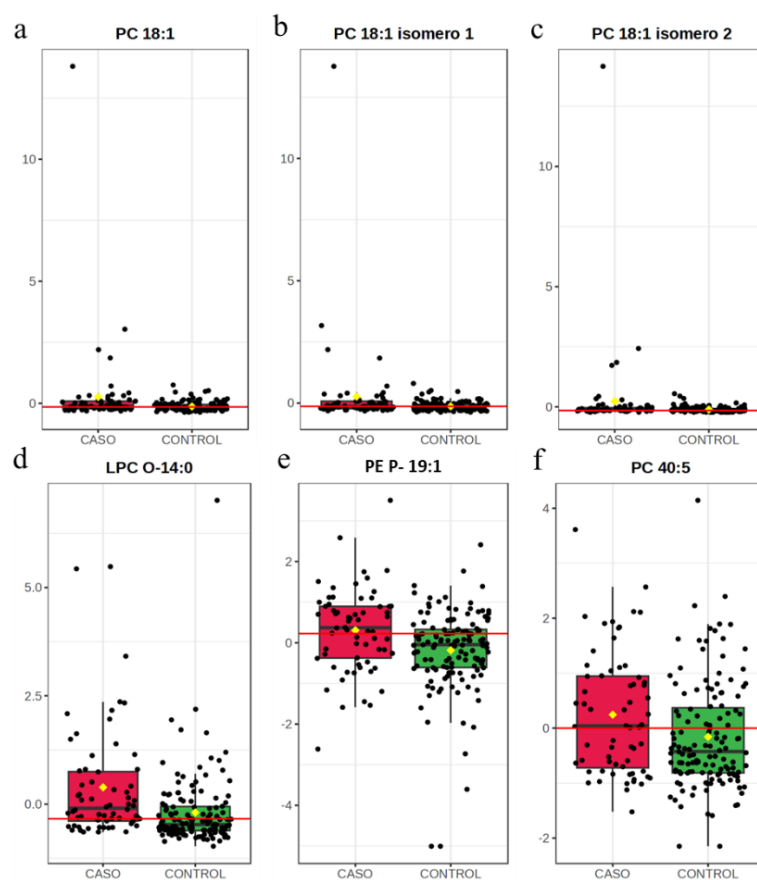
En la Figura 12, se observan 4 especies de PC (18:1, 18:1 ISO-1, 18:2 ISO-2, 40:5) (Figuras 12a, 12b, 12c, 12f). El patrón general de metabolitos, nuevamente, se asocia con procesos asociados a la remodelación activa de membrana (ciclo de Lands) y, su vez, con la presencia de LPC concomitantes que pueden activar la autotaxina–LPA vinculado a inflamación decidual y contractilidad (Y. Chen et al., 2022; Morillon et al., 2020; Tsutsumi et al., 2022). Sin embargo, lo encontrado en los patrones lipídicos varia con respecto a lo reportado por algunos autores. Por un lado, los estudios realizados por Chen y Morrillon (Y. Chen et al., 2022; Morillon et al., 2020) reportaron niveles reducidos de fosfatidilcolinas (PC) en mujeres que desarrollaron parto pretérmino, hallazgo que fue asociado con un posible efecto protector y antiinflamatorio de estas moléculas. Se ha propuesto que las PC contribuyen al mantenimiento de la estabilidad estructural y funcional de las membranas celulares, favoreciendo la homeostasis tisular y limitando la activación de procesos inflamatorios. No obstante, es importante considerar que las muestras analizadas en el presente estudio fueron recolectadas durante el segundo trimestre de gestación. En este sentido, Tsutsumi y colaboradores (2022) reportaron que las variaciones más pronunciadas en los niveles de lisofosfatidilcolinas (LPC) ocurren durante el primer y el tercer trimestre del embarazo. Por consiguiente, las diferencias observadas en las especies identificadas podrían estar

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

influenciadas por la dinámica fisiológica propia de la edad gestacional al momento de la toma de las muestras. Por otro lado, Lizewska y colaboradores (2018) reportan un ligero aumento en la relación LPC/PC de metabolitos en muestras recolectadas durante el final del segundo y parte del tercer trimestre de embarazo, con lo cual se hace más evidente la relación que se describió con anterioridad.

Figura 12.

Comparación de las fosfatidilcolinas (PC) y liso fosfatidilcolinas (LPC-O) entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL).



Nota. A) PC 18:1, B) PC18:1 ISO-1, C) PC18:1 ISO-2, D) LPC O-14:0, E) PE P-19:1 y F) PC 40:5 comparadas entre CASO (parto pretérmino) y CONTROL (término). Cada punto representa

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

una muestra individual; las cajas indican mediana y rango intercuartílico (IQR), los bigotes abarcan $1.5 \times \text{IQR}$ y el punto amarillo marca la media.

Adicional a los liso-fosfolípidos y fosfolípidos, se determinaron algunas especies químicas como ácidos grasos, que son parte esenciales en procesos de obtención de energía, así como en funciones estructurales en las membranas celulares, sirviendo como precursores de moléculas señalizadoras como los eicosanoides, los cuales modulan inflamación, inmunidad y función hormonal (De Carvalho & Caramujo, 2018). Durante el periodo de gestación, la función de los ácidos grasos aumenta, ya que el metabolismo de la madre se ajusta con el objetivo de proveer al feto con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como los ácidos omegas 3 y 6 que son vitales para el correcto crecimiento del bebe (Duttaroy & Basak, 2022).

En el contexto materno-fetal, los lípidos oxidados participan en procesos clave de embarazo. En placenta y membranas fetales, la peroxidación de ácidos grasos polinsaturados (PUFA) debilita la matriz extracelular, favorece la activación de metaloproteinasas de matriz (MMPs) y la producción de prostaglandinas, que puede precipitar maduración cervical y ruptura de membranas (Menon & Richardson, 2017).

Por otro lado, las PE son el segundo fosfolípido más abundante de mamíferos y se enriquecen en la monocapa interna de la membrana plasmática y, de forma crítica, en la membrana mitocondrial interna. Cumplen funciones estructurales (modulan fluidez y curvatura de la bicapa, facilitan fusión/fisión y tráfico de membranas) y funcionales: sostienen la actividad de complejos respiratorios y la organización de supercomplejos, de modo que déficits de PE mitocondrial comprometen la fosforilación oxidativa y la bioenergética celular (Araya & Gorfe, 2022).

Morillon y colaboradores (2020) reportaron cambios en fosfolípidos asociados a PP y preeclampsia. El grupo de mujeres con PP evidenció niveles más bajos de fosfolípidos plasmáticos

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

destacando un amplio número de especies de PC/PE, planteando la idea de una disminución en la integridad de membranas. Sin embargo, Aung y colaboradores (2021) reportaron diferencias en sus hallazgos, reportando concentraciones más elevadas de PE(P) en el grupo de gestantes con PP con respecto al control, asociándolo a daño tisular e inflamatorio, y por consiguiente, a un mayor riesgo de incidencia de PP. Este comportamiento también se evidenció en el estudio Figura 12e en donde se observa un aumento significativo de la especie PE P 19:1 en el grupo de las gestantes con desarrollo de parto pretérmino.

En la Figura 13d y 13f se evidencia el perfil del hexadecenal y el DHA, que si bien no se han establecido relaciones directas entre el hexadecenal y el parto pretermino; Según lo descrito por Kumar y colaboradores (2011), esta molécula desempeña un papel relevante en rutas metabólicas asociadas con la respuesta al estrés oxidativo. Su formación ocurre como resultado de la degradación de la esfingosina-1-fosfato (S1P) por acción de la S1P-liasa, y puede ser posteriormente oxidada hasta convertirse en ácido palmítico, lo que sugiere una posible conexión entre el metabolismo de los esfingolípidos y los procesos oxidativos celulares. Además, el hexadecenal es capaz de activar la señalización de la proteína quinasa JNK, promoviendo desprendimiento celular y apoptosis, lo que se traduce en un rol específico en estrés celular durante complicaciones gestacionales (Dhanasekaran & Reddy, 2008).

Sin embargo, los resultados obtenidos evidenciaron una disminución en la intensidad de este metabolito en las mujeres con parto pretérmino, comportamiento que contrasta con lo reportado previamente en la literatura. Esta discrepancia podría estar relacionada con la edad gestacional al momento de la toma de las muestras, ya que estas fueron recolectadas durante el primer trimestre del embarazo, etapa en la que posiblemente aún no se manifiestan los cambios fisiológicos asociados con el incremento de dicha sustancia, aún no se esté manifestando la

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

condición fisiológica para el aumento de dicha sustancia en el cuerpo de la gestante. Por otro lado, se observa un aumento en el DHA en el grupo de las mujeres con PP, algo contradictorio a lo esperado en dicho grupo, ya que diversos autores manifiestan que la suplementación de DHA es una buena alternativa para combatir condiciones obstétricas como el parto pretérmino y la preeclampsia (Cetin et al., 2024; Jiang et al., 2023). Sin embargo, al no realizarse una medición longitudinal a lo largo del tiempo no se puede concluir que el DHA realice un efecto protector desde el primer trimestre manteniéndose hasta el último.

De igual forma se determinaron algunas especies de carnitinas, moléculas cuaternarias de amonio derivado de lisina y metionina que facilita el transporte mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga para su β -oxidación al interior de la mitocondria (Ihsan et al., 2018). Las acilcarnitinas son ésteres de carnitina con cadenas acilo de diversa longitud (C2–C26) y saturación. Su perfil en plasma o sangre actúa como “huella metabólica” de rutas específicas: patrones característicos orientan a errores congénitos de la β -oxidación (Rinaldo et al., 2008).

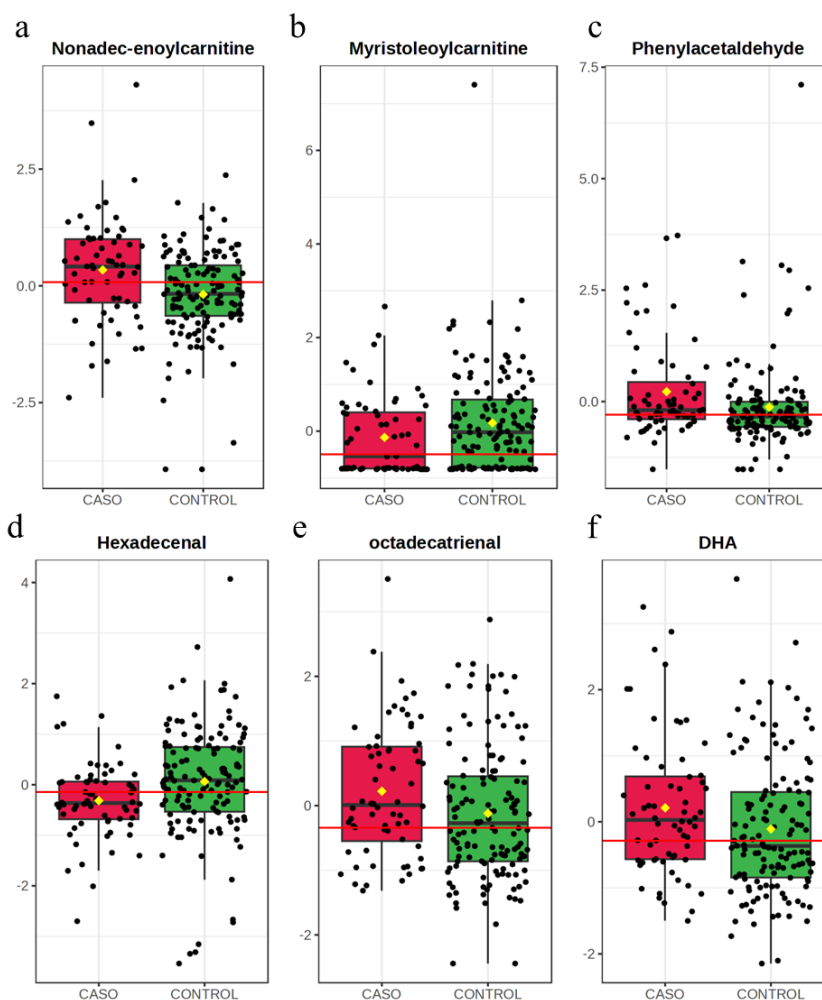
En la Figura 13 se muestra el perfil de las carnitinas identificadas en donde se observa un aumento del metabolito nonadecenilcarnitina ($\approx$ C19:1) (Figura 13a) en el grupo de mujeres con PP y una ausencia de cambios en miristoleoilcarnitina (C14:1) (Figura 13b). Este patrón sugiere un fenotipo de estrés bioenergético placentario más arraigado a trastornos hipertensivos del embarazo (preeclampsia) como lo reportan los estudios realizados por Koster y colaboradores (2015). En el contexto del parto pretérmino, el estudio llevado a cabo por Han y colaboradores (2024) reportaron reducciones en varias acilcarnitinas de cadena corta y mediana en gestantes con una respuesta positiva de PP. Por lo tanto, al comparar nuestros resultados encontramos una disimilitud con el aumento observado de C19:1 y una similitud por parte de la C14:1, lo que sugiere una heterogeneidad etiológica, así como el momento de muestreo entre poblaciones. Cabe destacar que

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

existe una escasez de información específica para C19:1 como biomarcadores individuales para la predicción de complejidades relacionadas al embarazo, pero si se ha relacionado con rutas del β -oxidación de ácidos grasos y posteriores rutas de inflamación y estrés oxidativo (FRITZ, 1959; Han et al., 2024).

Figura 13.

Comparación de carnitinas, ácidos grasos poliinsaturados y hexadecenal entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL).



Nota. A) nonadecenilcarnitina ($\approx$ C19:1), B) miristoleoilcarnitina (C14:1), C) Fenilcetaldehído, D) Hexadecenal, E) octadecatrienal y F) DHA comparadas entre CASO (parto pretérmino) y

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

CONTROL (término). Cada punto representa una muestra individual; las cajas indican mediana y rango intercuartílico (IQR), los bigotes abarcan $1.5 \times \text{IQR}$ y el punto amarillo marca la media.

Otra de las especies químicas identificadas fueron las fosfatidilserinas (PS) los cuales son fosfolípidos aniónicos ubicuos de membrana que se concentran en la monocapa interna de la plasmalema y en orgánulos (ERG/mitocondria), donde aportan carga negativa para el anclaje y la regulación de múltiples proteínas señalizadoras. La distribución de PS contribuye al paisaje electrostático de la membrana y, por tanto, a las alteraciones en el tráfico a través de membrana y actúan principalmente como señalizadores de apoptosis o activación celular (Araya & Gorfé, 2022).

En la Figura 14 se evidencian las tendencias de los metabolitos identificados; por un lado, se observa que hay una leve diferenciación al alta en el grupo de las gestantes con PP para las especies químicas PS (27:1, 22:0, 30:1) (Figura 14a, 14b, 14c, respectivamente). Estos hallazgos van de la mano con lo reportado por (Lalic-Cosic et al., 2021; Williams et al., 2023) en los cuales relacionan un aumento significativo en la cantidad de PS en contextos de disfunción endotelial asociado a preclamsia, que si bien no es PP, hablamos de una condición a nivel gestacional que puede ser causante de parto pretérmino.

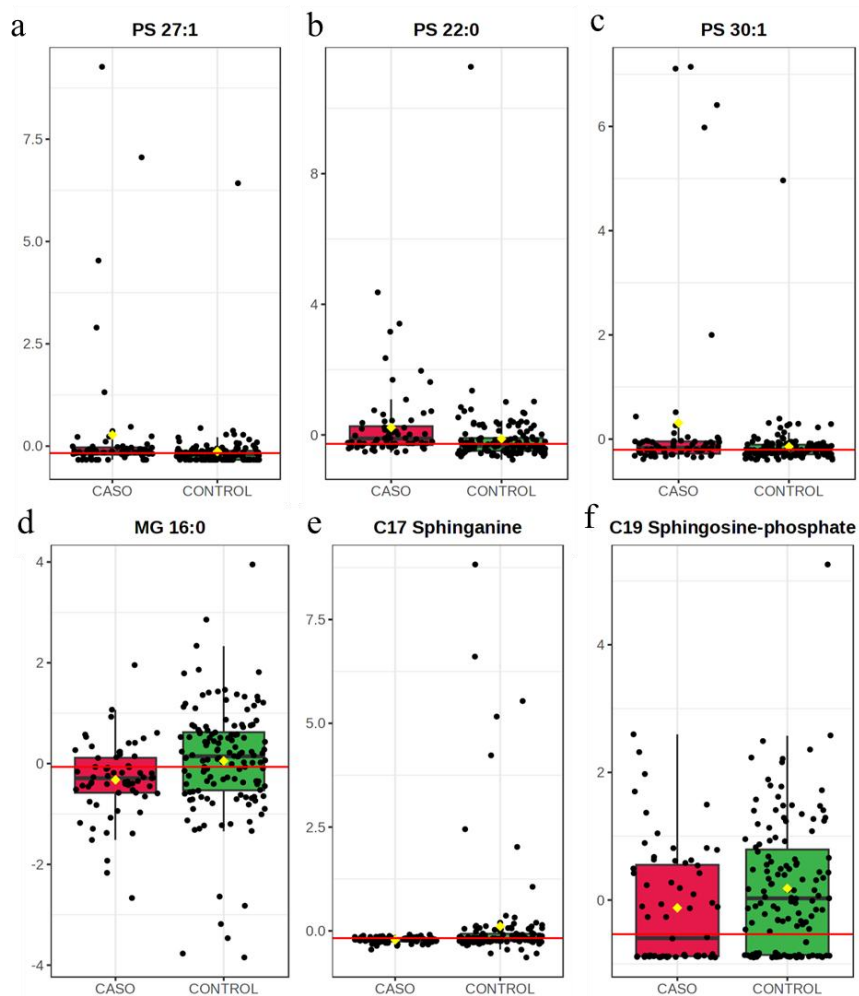
En el contexto materno-fetal, los esfingolípidos integran funciones estructurales de membrana con una señalización de supervivencia celular y tono vascular, de modo que su desregulación se vincula a complicaciones del embarazo (Hannun & Obeid, 2018). En la rama de parto pretérmino, Laudanski y colaboradores (2016) reportan un aumento en la ceramida C16:0 en mujeres con amenaza de parto pretérmino que progresaron a parto en comparación a parto a término, argumentando participación de la vía de ceramida en el remodelado de membranas e inflamación que precede a la activación del parto.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

En la Figura 14f, la esfingosina-fosfato (C19) se encuentra en regulada al alta en el grupo de PT con respecto al PP. Este patrón sugiere un aumento proinflamatorio en el grupo de mujeres con respuesta de parto pretérmino como lo reporta (Aung et al., 2021).

Figura 14.

Comparación de fosfatidilserinas (PS) y esfingolípidos entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL).



Nota. A) PS 27:1, B) PS 22:0, C) PS 30:1 D) MG 16:0 E) Esfingosina C17 y F) Esfingosina fosfato C19 comparadas entre CASO (parto pretérmino) y CONTROL (término). Cada punto representa

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

una muestra individual; las cajas indican mediana y rango intercuartílico (IQR), los bigotes abarcan $1.5 \times \text{IQR}$ y el punto amarillo marca la media.

En la Figura 15 se observan los metabolitos colestan pentol disulfato, fosforilcolina y triptofanol. A pesar de que no existen estudios en los cuales se reporta una asociación directa del colestan pentol disulfato con el PP, se ha evidenciado que forma parte del metabolismo de ácidos biliares y lípidos. Yang y colaboradores (2022) en su revisión sistemática reportaron que se evidencia un gran número de artículos que reportan un aumento significativo en la ruta de los ácidos biliares y especies químicas como la fosforilcolina en el desarrollo de colestasis intrahepática (CI). La CI es una condición médica que afecta la función hepática de la madre, producto de la acumulación de ácidos biliares en sangre llegando a ocasionar problemas en el desarrollo normal del embarazo (Liu et al., 2022; Yang et al., 2022).

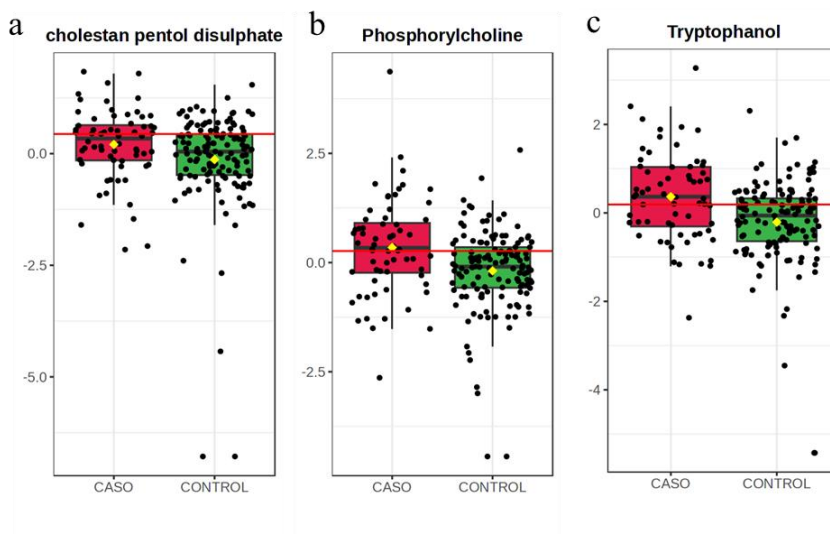
Por otro lado, la fosforilcolina además forma parte activa en la vía de síntesis y recambio de fosfolípidos, por lo tanto, su alteración puede afectar el correcto metabolismo de membranas y, su vez, desencadenar procesos inflamatorios (Amereh et al., 2025; Yang et al., 2022). Por último, el triptofanol es un metabolito que se encuentra relacionado con el metabolismo del triptófano, una vía que juega un rol clave en la inmunomodulación materno-fetal y en la homeostasis endocrina durante el embarazo (Badawy, 2015). A pesar de ello, no existe una asociación directa entre el triptofanol con el PP, aún así se ha demostrado que el metabolismo de triptófano y sus derivados se altera considerablemente durante el embarazo normal y en estados patológicos, ya que es una ruta metabólica que puede influir en la tolerancia inmunológica y el crecimiento fetal (Badawy, 2015; Badawy et al., 2016). Por otro lado, se han reportado estudios en los que el metabolismo de triptófano también aparece entre las rutas alteradas junto con la biosíntesis de ácidos biliares y lípidos en el desarrollo de CI y otras condiciones gestacionales, como preeclampsia, lo que indica

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

que estas rutas podrían interactuar en una red metabólica compleja que afecta resultados obstétricos (Liu et al., 2022; Yang et al., 2022).

Figura 15.

Comparación de metabolitos colestan fosforilcolina y triptofanol entre mujeres con parto pretérmino (CASO) y a término (CONTROL).



Nota. A) colestan pentol disulfato, B) fosforilcolina y C) triptofanol comparados entre CASO (parto pretérmino) y CONTROL (término). Cada punto representa una muestra individual; las cajas indican la mediana y el rango intercuartílico (IQR), los bigotes abarcan $1.5 \times \text{IQR}$ y el punto amarillo marca la media.

4.7 curvas ROC

Dado el escaso poder discriminante observado entre los grupos en los análisis iniciales, se construyeron curvas ROC para cada metabolito con el fin de cuantificar su capacidad de clasificación de la condición médica. Para cada ROC se estimó el área bajo la curva (AUC) con su IC95%. De este modo, se seleccionaron los analitos con mayor capacidad discriminativa, definida por AUC más alta y equilibrio adecuado entre sensibilidad y especificidad.

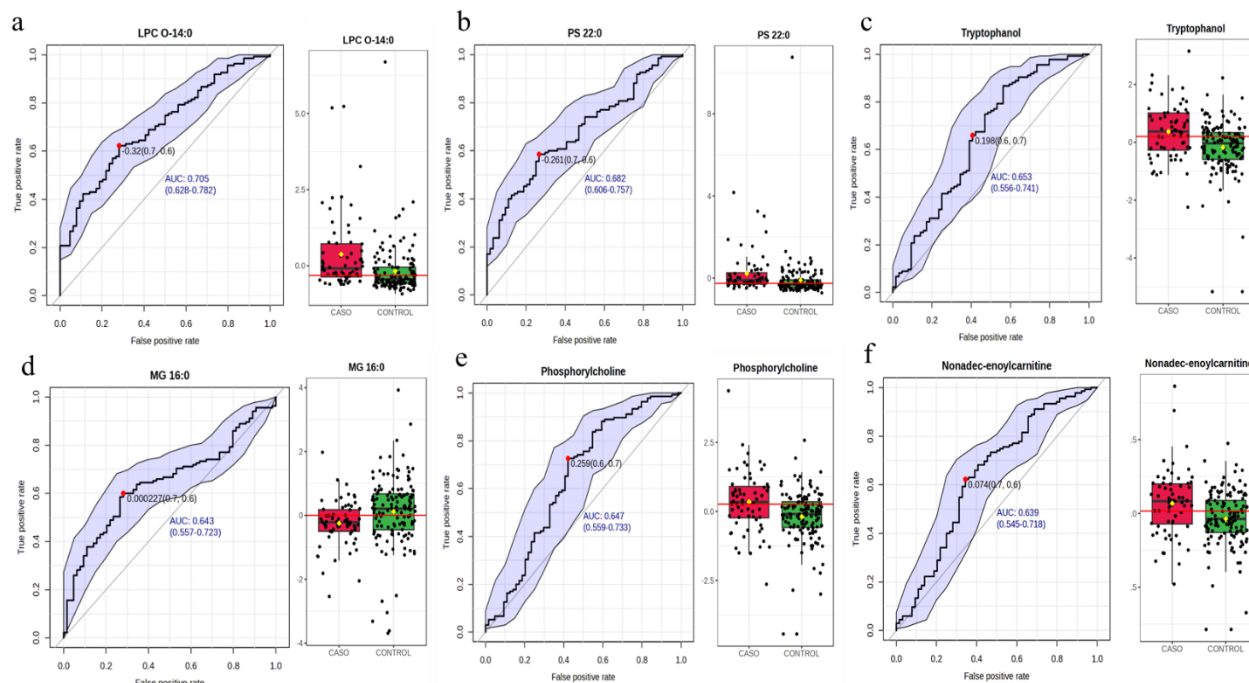
METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

El mejor desempeño correspondió a LPC O-14:0 (Figura 16a), con un AUC de 0,705 (IC95%: 0,628–0,782) indicando una discriminación aceptable: mejor que el azar (AUC=0.5) (Roy-García et al., 2023). El punto de corte alrededor de 0,32 ofrece un compromiso sensibilidad $\approx 0,70$ y especificidad $\approx 0,60$ (es decir, detecta cerca del 70% de los casos con un 40% de falsos positivos). El boxplot confirma que, a pesar del solapamiento, los valores tienden a ser más elevados en el grupo de mujeres con PP, lo que sustenta esa capacidad clasificatoria moderada. Le sigue el metabolito PS 22:0 (Figura 16b), con AUC de 0,682 (IC95%: 0,606–0,757) y umbral cercano a $-0,261$, que nuevamente proporciona un equilibrio aproximado de 0,70 de sensibilidad y 0,60 de especificidad; para este caso, la distribución observada muestra que los valores de PS22:0 se encuentran regulado al alta en el grupo PP con respecto al PT. El Triptofanol (figura 14c) alcanza un AUC de 0,653 (IC95%: 0,556–0,741) con un umbral próximo a 0,199; la dirección del efecto apunta a niveles superiores en el grupo de mujeres con PP con respecto al PT. Un patrón similar se observa para MG 16:0 (Figura 16d; AUC 0,643, IC95%: 0,557–0,723; umbral $\approx 2,3 \times 10^{-4}$) y para la fosforilcolina (Figura 16e; AUC 0,647, IC95%: 0,559–0,733; umbral $\approx 0,259$), donde las curvas ROC reflejan una capacidad de clasificación limitada y los boxplots muestran distribuciones solapadas. Finalmente, Nonadec-enoilcarnitina (C19:1) (Figura 16f) presenta un AUC de 0,639 (IC95%: 0,545–0,718) con umbral próximo a 0,074 y un equilibrio de sensibilidad y especificidad semejante al de los marcadores anteriores, corroborando un poder discriminante inferior al de LPC O-14:0 y PS 22:0.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 16.

Curva ROC calculada para los seis principales metabolitos con mayor capacidad discriminante entre mujeres con parto pretérmino y parto a término.



Nota. (a) LPC O-14:0, (b) PS 22:0, (c) triptofanol, (d) MG 16:0, (e) fosforilcolina y (f) nonadecenoilcarnitina. En cada panel se presenta la curva ROC junto con el área bajo la curva AUC y la distribución de intensidades relativas de cada metabolito entre los grupos de estudio. Abreviaturas: LPC, lisofosfatidilcolina (*Lysophosphatidylcholine*); PS, fosfatidilserina (*Phosphatidylserine*); MG, monoacilglicerol (*Monoacylglycerol*).

La interpretación biológica es coherente con vías implicadas en el parto pretérmino. El incremento relativo de LPC sugiere recambio de membranas y actividad de fosfolipasa A₂, procesos estrechamente ligados a señalización proinflamatoria y maduración cervical (Valentine et al., 2022). La fosfatidilserina PS 22:0 participan en la arquitectura de membrana; su desbalance o externalización se asocia a remodelación, apoptosis e inflamación en tejidos gestacionales (Williams et al., 2023). EL Triptofanol señala alteraciones en el metabolismo del triptófano (eje

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

IDO/kynurenina), un modulador inmunitario relacionado con inflamación materno-fetal (Badawy, 2015). Finalmente, MG 16:0 apunta a lipólisis y movilización energética, compatibles con estados de estrés metabólico presentes en la fisiopatología del PP (Duttaroy & Basak, 2022).

4.8 Modelos de Machine learning

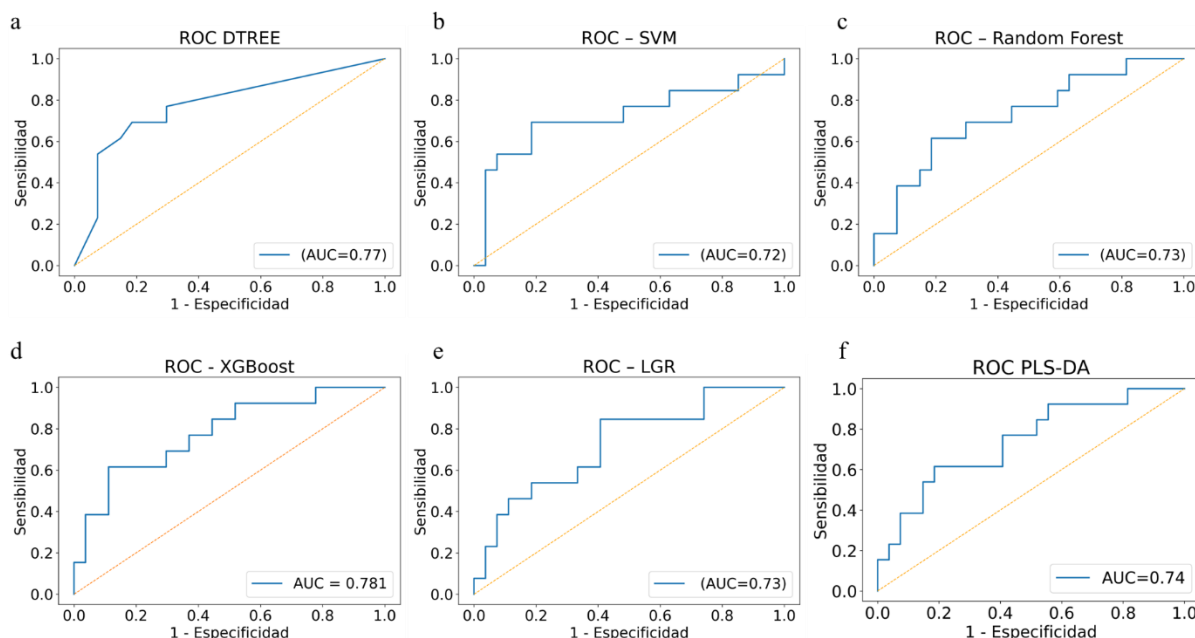
Debido a la alta complejidad y heterogeneidad asociada a las muestras se emplearon modelos de clasificación basados en machine learning con el objetivo de encontrar un algoritmo de clasificación que ayude a realizar una predicción más robusta de parto pretérmino en el primer trimestre de embarazo. Por lo tanto, en el presente estudio, se emplearon los metabolitos significativos que mostraron una capacidad discriminativa moderada para clasificar parto pretérmino frente a término. Se emplearon 6 modelos de clasificación, cuyas curvas AUC oscilaron entre 0.72 y 0.781, con un desempeño ligeramente superior del modelo de XGBoost (AUC = 0,78), seguido, DTREE (AUC = 0,77), PLS-DA (AUC = 0,74), RF (AUC = 0,73), LGR (AUC = 0,73), SVM (AUC = 0,72) (Figuras 17a, 17b, 17c, 17d, 17f, 17e, respectivamente).

De igual modo, se determinaron las matrices de confusión para realizar la comparación de los modelos de machine learning y evaluar el desempeño individual de cada uno de los modelos (Figura 17). El modelo XGBoost alcanzó la mayor capacidad discriminante global (AUC = 0,781), con exactitud del 80,0%, sensibilidad del 61,5% y especificidad del 88,9%. Su precisión (PPV) fue 0,727 y el F1-score 0,667, lo que sugiere un buen equilibrio entre verdaderos positivos (TP = 8) y falsos positivos (FP = 3) (Tabla 3).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 17.

Evaluación comparativa de modelos de clasificación de machine learning con metabolitos (DTREE, SVM, XGBoost, RF, PLS-DA, LGR).



Nota. Curvas ROC para seis algoritmos entrenados con los metabolitos significativos de la cohorte:

(a) DTREE, (b) SVM, (c) XGBoost, (d) Random Forest, (e) PLS-DA y (f) Regresión Logística.

Las áreas bajo la curva (AUC) fueron 0,77; 0,72; 0,715; 0,73; 0,74 y 0,73, respectivamente. La clase positiva corresponde a parto pretérmino. Los modelos se evaluaron en el conjunto de prueba mediante validación cruzada estratificada; la línea discontinua indica el azar (AUC = 0,5).

Tabla 3.

Desempeño de los clasificadores con metabolitos significativos

Modelo	AUC (ROC)	Exactitud	Sensibilidad (Recall)	Especificidad	Precisión (PPV)	F1- score
XGBoost	0.781	0.8	0.615	0.889	0.727	0.667
DTREE	0.77	0.775	0.692	0.815	0.643	0.667
PLS-DA	0.74	0.725	0.154	1	1	0.267
RF	0.73	0.725	0.615	0.778	0.571	0.593
LGR	0.73	0.65	0.538	0.704	0.467	0.5
SVM	0.72	0.775	0.692	0.815	0.643	0.667

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Nota. Métricas en el conjunto de evaluación para seis algoritmos: árbol de decisión (DTREE), máquinas de vectores de soporte (SVM), XGBoost, bosque aleatorio (RF), análisis discriminante por PLS (PLS-DA) y regresión logística (LGR). La clase positiva corresponde a parto pretérmino. Exactitud = $(TP+TN) / N$; Sensibilidad (Recall) = $TP/(TP+FN)$; Precisión (PPV) = $TP/(TP+FP)$; $F1 = 2 \cdot (Precisión \cdot Sensibilidad) / (Precisión + Sensibilidad)$. Métricas estimadas con validación cruzada estratificada.

Los modelos árbol de decisión (DTREE) y SVM presentan un patrón muy similar (ambos con $TP = 9$, $FN = 4$, $FP = 5$, $TN = 22$). DTREE mostró $AUC = 0,77$, exactitud = $0,775$, sensibilidad = $0,692$, especificidad = $0,815$, $PPV = 0,643$, $F1 = 0,667$ (Figura 18a, Tabla 3). SVM, con $AUC = 0,72$ y las mismas características que el modelo de DTREE (Figura 17b). Estos resultados indican mejor recuperación de casos PP que el modelo de XGBoost (8 de cada 13), a costa de más falsos positivos que XGBoost, manteniendo una especificidad aceptable.

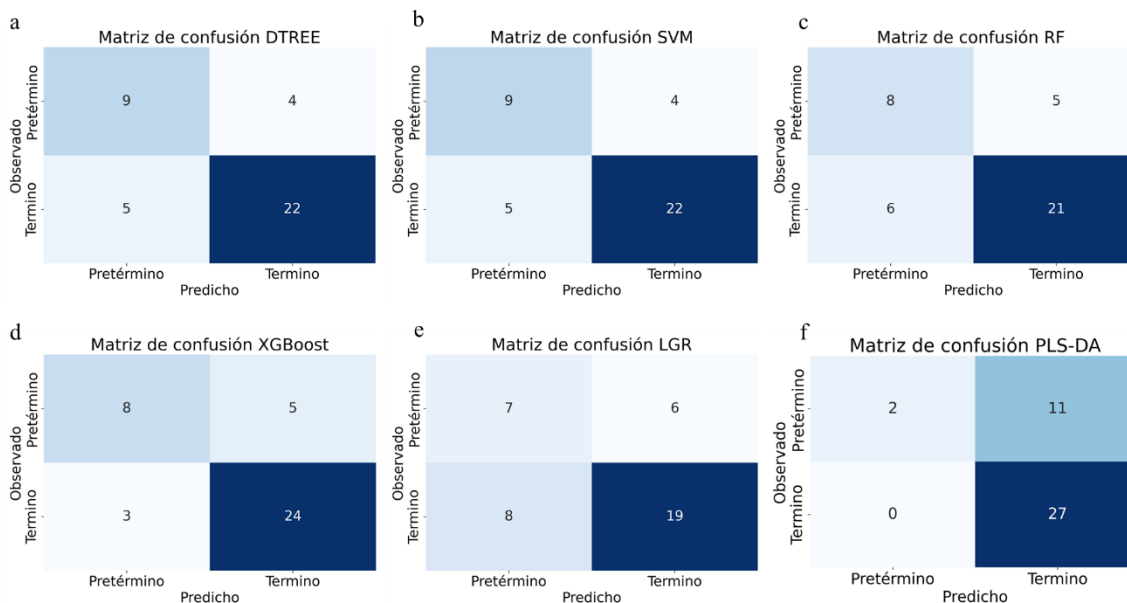
Random Forest obtuvo $AUC = 0,73$, exactitud = $0,725$, sensibilidad = $0,615$, especificidad = $0,778$, $PPV = 0,571$, $F1 = 0,593$ (Figura 18c, Tabla 3). Aunque su AUC es similar a la de los modelos de DTREE y SVM, el menor número de PPV y $F1$ reflejan una ligera pérdida de precisión para identificar PP, con más FP.

La regresión logística (LGR) mostró el perfil más débil entre los lineales ($AUC = 0,73$, exactitud = $0,650$, sensibilidad = $0,538$, especificidad = $0,704$, $F1 = 0,500$). Este patrón sugiere que el modelo no es lo suficientemente bueno para realizar una clasificación con base en el panel metabolómico. Por otro lado, el modelo de PLS-DA presentó $AUC = 0,74$, pero con un alto sesgo al reportarse una especificidad = $1,0$ ($FP = 0$), el cual gana a costa de la pérdida en la sensibilidad = $0,154$ ($FN = 11$; solo 2 TP). El $F1$ -score = $0,267$ evidencia que, aunque evita clasificar erróneamente a PT como PP, omite casi en su totalidad los PP. Este comportamiento no es nada bueno cuando, ya que lo que se busca obtener es una buena clasificación del grupo PP.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 18.

Matrices de confusión por clasificador usando únicamente metabolitos significativos.



Nota. Matrices de confusión para (A) DTREE, (B) SVM, (C) Random Forest (RF), (D) XGBoost, (E) Regresión Logística (LGR) y (F) PLS-DA. La clase positiva es parto pretérmino (PP); el eje vertical indica la etiqueta observada y el horizontal la predicha.

Los modelos entrenados con metabolitos significativos XGBoost, DTREE y SVM son los mejores modelos de clasificación para ser empleados en la discriminación de parto pretérmino a partir del primer trimestre de embarazo. Estos modelos alcanzaron un desempeño moderado, por encima de la línea de azar. En particular, el modelo de XGBoost ofreció el mejor equilibrio operativo (AUC = 0.781, IC95%: [0.381, 1.000]); por otro lado, los modelos de DTREE (AUC = 0.776, IC95% [0.613, 0.922]) y SVM (AUC = 0.718, IC95% [0.521, 0.895]) presentan mayores valores de sensibilidad (recall), lo que los posiciona, de igual forma, como buenos modelos predictivos.

Los resultados obtenidos con nuestros datos se asemejan a resultados previamente publicados como el caso de Kindschuh y colaboradores (2023), quienes realizaron un estudio del

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

metaboloma vaginal durante el segundo trimestre de embarazo obteniendo un $\text{auROC} = 0,78$ para un modelo de árboles de decisión potenciado; dicho valor predictivo superó a los modelos entrenados solo con microbioma y variables clínicas (auROC 0,55–0,59, respectivamente).

Otro estudio llevado a cabo por Ghadban y colaboradores (2024), en donde realizaron un estudio metabolómico en suero materno de tipo caso-cohorte longitudinal, identificó 47 metabolitos diferenciales entre grupos, y tras la evaluación de 6 modelos de clasificación supervisada el modelo que mayor poder de discriminación reportó fue el de random forest ($\text{AUC} = 0,73$) durante la semana 28 de gestación, y además, proponiendo al lisolípido, 1-palmitoleoil-GPE (16:1) como potencial biomarcador predictor para la condición de parto pretérmino. De manera similar, Han y colaboradores (2025) evaluaron muestras de suero materno recolectadas durante el tercer trimestre de gestación mediante diferentes modelos de clasificación para la predicción del parto pretérmino. Entre los modelos evaluados, XGBoost con remuestreo *bootstrap* presentó el mejor desempeño, alcanzando un AUROC de 0,85 (IC95%: 0,57-0,99), superando a otros enfoques como el análisis discriminante por mínimos cuadrados parciales (PLS-DA), la regresión logística y las redes neuronales. Adicionalmente, los autores identificaron a las acilcarnitinas y diversos derivados de aminoácidos como los predictores con mayor contribución al desempeño del modelo, destacando su posible relevancia en los mecanismos metabólicos asociados al parto pretérmino.

Tandon y colaboradores (2023) reportaron el uso de los modelos de clasificación de Gradient Boosting y random forest con AUC 0.98, recall 1.00 y F1 0.93 y Árbol de Decisión también alto: AUC 0.95 y recall 0.92 como los modelos de mayor rendimiento en muestras de hisopados vaginales y características clínicas a las cuales se les realizó metabolómica con la finalidad de discriminar PP.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

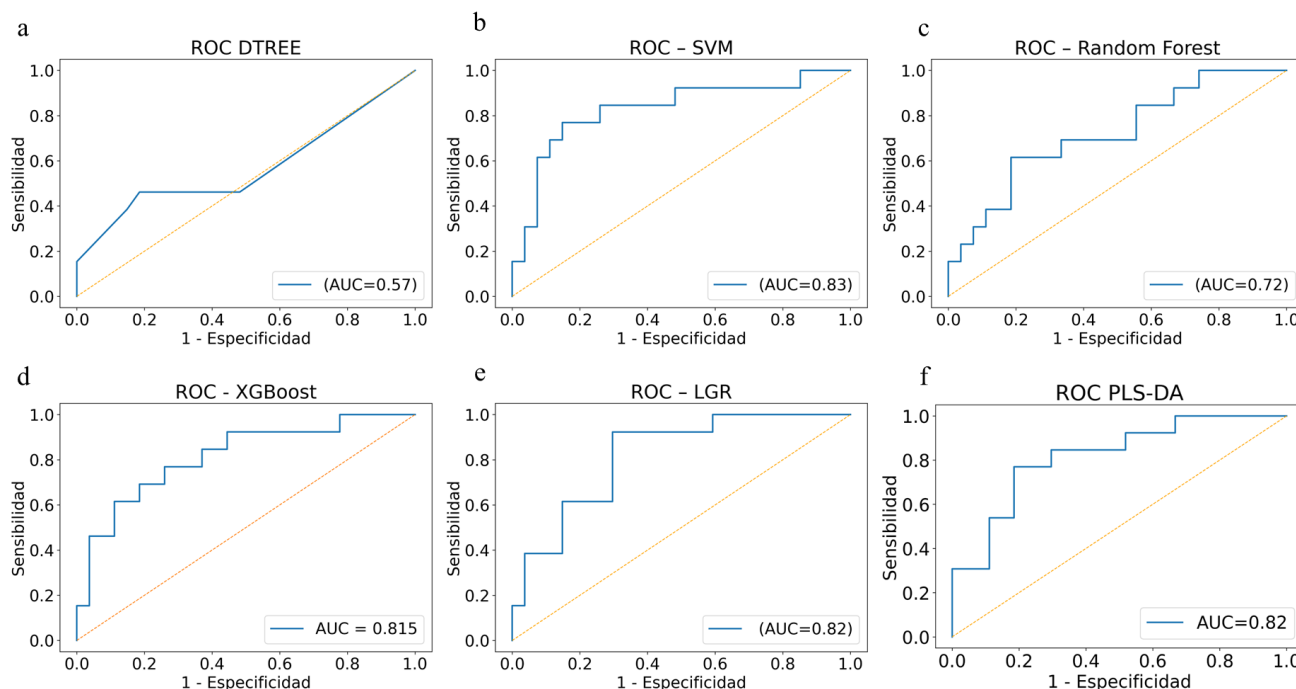
En general, nuestros modelos de clasificación basados únicamente en perfiles metabolómicos mostraron un desempeño predictivo adecuado por sí mismos. Sin embargo, se evaluó la información clínica de las participantes, como el IMC, ICC, antecedentes de parto pretérmino, longitud cervical y edad materna, con el fin de determinar si existe un aumento en el poder discriminante de los modelos. Dichos modelos se encuentran acorde a lo reportado en la literatura, la cual, al tratarse de una condición multifactorial se recomienda integrar la mayor cantidad de factores vinculados a la condición de parto pretérmino y así robustecer el análisis discriminativo (Hornaday et al., 2022).

Integrar variables clínicas al panel metabolómico mejoró de forma consistente la discriminación de varios modelos. El modelo de SVM alcanzó el mejor balance global con (AUC=0.83 IC95% [0.664, 0.957]) (Figura 19b), exactitud=0,825, sensibilidad=0,692, especificidad=0,889, PPV=0,750 y F1=0,720 (Figura 20b, Tabla 4). De igual forma, el modelo XGBoost mostró un rendimiento muy bueno (AUC=0.815, IC95%: [0.444, 1.000]), F1=0,667, especificidad = 0,889 y PPV=0,727 (Figura 19d, Figura 20d, Tabla 4).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 19.

Evaluación comparativa de modelos de clasificación de machine learning con metabolitos y variables clínicas (DTREE, SVM, XGBoost, RF, PLS-DA, LGR).



Nota. Curvas ROC para seis algoritmos entrenados con los metabolitos significativos de la cohorte: (a) DTREE, (b) SVM, (c) XGBoost, (d) Random Forest, (e) PLS-DA y (f) Regresión Logística. Las áreas bajo la curva (AUC) fueron 0,57; 0,83; 0,72; 0,815; 0,82 y 0,82, respectivamente. La clase positiva corresponde a parto pretérmino. Los modelos se evaluaron en el conjunto de prueba mediante validación cruzada estratificada; la línea discontinua indica el azar ($AUC = 0,5$).

El modelo de regresión logística también mejoró frente a su versión sin variables clínicas ($AUC = 0.820$ IC95% [0.675, 0.932]); $F1=0,593$ (Figura 19e, Figura 20e, Tabla 4), aunque no se destaca como el mejor modelo de clasificación. Por otro lado, el modelo de Random Forest ofreció un desempeño aceptable ($AUC = 0.720$ IC95% [0.541, 0.875]), $F1=0,615$; $MCC=0,430$) (Figura 19c, Figura 20c, Tabla 4); PLS-DA alcanzó ($AUC = 0.817$ IC95% [0.661, 0.934]) (Figura 19f, Figura 20f, Tabla 4), pero al igual que ocurrió en el modelo con solo metabolitos presentó una

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

especificidad (1,0) a costa de tener una sensibilidad muy baja (0,154) y $F1=0,267$. Por último, el modelo de árbol de decisión (DTREE) fue el que peor se comportó tras añadir variables clínicas ($AUC = 0.571$ IC95% [0.372, 0.766]); $F1=0,444$; $MCC=0,162$) (Figura 19a, Figura 20a, Tabla 4), lo que sugiere inestabilidad del modelo con covariables adicionales.

Tabla 4.

Desempeño de los clasificadores con metabolitos significativos y variables clínicas

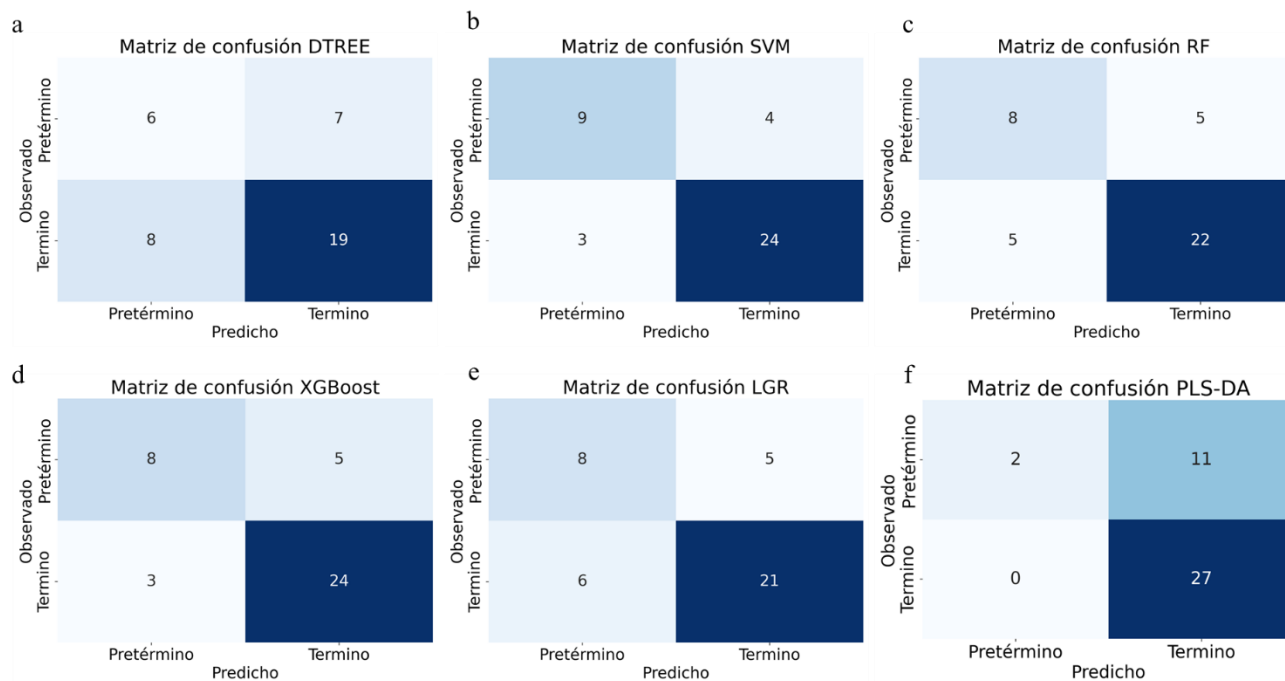
Modelo	AUC (ROC)	Exactitud	Sensibilidad (Recall)	Especificidad	Precisión (PPV)	F1- score
SVM	0.83	0.825	0.692	0.889	0.75	0.72
LGR	0.82	0.725	0.615	0.778	0.571	0.593
PLS-DA	0.82	0.725	0.154	1	1	0.267
XGBoost	0.815	0.8	0.615	0.889	0.727	0.667
RF	0.72	0.75	0.615	0.815	0.615	0.615
DTREE	0.57	0.625	0.462	0.704	0.429	0.444

Nota. Métricas en el conjunto de evaluación para seis algoritmos: árbol de decisión (DTREE), máquinas de vectores de soporte (SVM), XGBoost, bosque aleatorio (RF), análisis discriminante por PLS (PLS-DA) y regresión logística (LGR). La clase positiva corresponde a parto pretérmino. Exactitud = $(TP+TN) / N$; Sensibilidad (Recall) = $TP/(TP+FN)$; Precisión (PPV) = $TP/(TP+FP)$; $F1 = 2 \cdot (Precisión \cdot Sensibilidad) / (Precisión + Sensibilidad)$. Métricas estimadas con validación cruzada estratificada.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Figura 20.

Matrices de confusión por clasificador usando metabolitos significativos y variables clínicas.



Nota. Matrices de confusión para (a) DTREE, (b) SVM, (c) Random Forest (RF), (d) XGBoost, (e) Regresión Logística (LGR) y (f) PLS-DA. La clase positiva es parto pretérmino (PP); el eje vertical indica la etiqueta observada y el horizontal la predicha.

Abraham y colaboradores (2022) realizaron un modelo de clasificación basado en las variables clínicas de una gran base de historias clínicas, los códigos de facturación por sí solos predijeron riesgo con ROC-AUC $\approx 0,75$ a las 28 semanas, superando a modelos con factores de riesgo clásicos (ROC-AUC $\approx 0,65$), de igual forma validaron este modelo en una cohorte externa de otro sistema sanitario, lo que da evidencia del potencial de la información clínica estructurada cuando se dispone de grandes cohortes y validación externa.

Sun y colaboradores (2022) emplearon, el modelo de Random Forest entrenado con EHR para realizar la clasificación de PP y observaron que el rendimiento mejoró conforme avanzó la

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

gestación, logrando una $AUC \approx 0.885$ (IC95% 0.873–0.897) a las 27 semanas de gestación, destacando variables clínicas y de laboratorio de rutina como la edad materna, magnesio sérico, altura uterina, fósforo inorgánico, VPM, lípidos, entre otras; proponiéndolas como predictores más influyentes.

Con los resultados obtenidos, el modelo con mejor discriminación global es SVM ($AUC \approx 0.83$), seguido muy de cerca por PLS-DA ($AUC \approx 0.82$) y XGBoost ($AUC \approx 0.815$). Aunque las tres curvas ROC son comparables, la matriz de confusión sugiere matices importantes: XGBoost logra un equilibrio más favorable entre falsos negativos y falsos positivos (recupera más casos de pretérmino sin sacrificar tanto la clasificación de término), mientras que SVM y PLS-DA muestran una discriminación ligeramente superior por AUC, pero con patrones de error algo más asimétricos.

5. Conclusiones

En este estudio exploratorio con muestras de sangre del primer trimestre de gestantes colombianas, se identificó una diferenciación consistente del perfil metabolómico entre las mujeres que desarrollaron parto pretérmino y aquellas con parto a término, destacándose principalmente metabolitos de naturaleza lipídica. Entre los compuestos con mayor capacidad discriminante se encontraron LPC O-14:0 (lisofosfatidilcolina O-14:0), PS 22:0 (fosfatidilserina 22:0), MG 16:0 (monoacilglicerol 16:0), fosforilcolina y nonadecenoilcarnitina, además de otras especies pertenecientes a las familias de lisofosfolípidos, fosfolípidos y acilcarnitinas. Estos metabolitos se han asociado con procesos biológicos relacionados con el estrés oxidativo, la inflamación, la remodelación de membranas celulares y el metabolismo energético, lo que refuerza la plausibilidad biológica de su participación en la fisiopatología del parto pretérmino. Aunque se

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

trata de hallazgos iniciales, los resultados abren una línea prometedora para profundizar en vías metabólicas específicas que podrían explicar parte de la susceptibilidad al parto pretérmino en nuestra población.

De manera complementaria, la inteligencia artificial demostró utilidad para mejorar la discriminación entre poblaciones clínicamente heterogéneas. En particular, modelos como las máquinas de vectores de soporte (SVM, por sus siglas en inglés *Support Vector Machine*) y XGBoost (*Extreme Gradient Boosting*) mostraron un rendimiento competitivo y estable para la clasificación de las muestras. En conjunto con la información metabolómica, estas herramientas podrían contribuir al desarrollo de estrategias predictivas más precisas para la identificación temprana del riesgo de parto pretérmino. No obstante, se requieren estudios con un mayor tamaño muestral y procesos de validación externa para confirmar la reproducibilidad y aplicabilidad clínica de estos hallazgos.

Además, la incorporación progresiva de estas herramientas al sistema de salud podría contribuir a optimizar el seguimiento prenatal, orientar intervenciones oportunas y reducir la ocurrencia de desenlaces maternos y neonatales adversos asociados al parto pretérmino. No obstante, se requieren estudios con un mayor tamaño muestral, validación externa en diferentes poblaciones y una evaluación de su factibilidad clínica antes de su implementación en escenarios asistenciales reales.

Un aspecto diferencial de este estudio radica en la evaluación de perfiles metabolómicos durante el primer trimestre de gestación en una cohorte de mujeres colombianas, una población escasamente representada en la literatura internacional sobre parto pretérmino. Asimismo, la integración de información metabolómica con variables clínicas y modelos de inteligencia artificial permitió explorar estrategias de predicción temprana con potencial aplicación clínica. En

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

conjunto, estos hallazgos contribuyen a ampliar el conocimiento sobre los mecanismos biológicos asociados al parto pretérmino y constituyen una base para el desarrollo de herramientas de identificación temprana adaptadas a las características de nuestra población.

6. Recomendaciones

Como paso siguiente, los resultados de este estudio deben validarse en una cohorte independiente, a fin de confirmar tanto la presencia de los metabolitos señalados como el desempeño del modelo predictivo. Dado que existe alta variabilidad interindividual en el perfil lipídico de las gestantes, es aconsejable complementar la fase exploratoria con un enfoque de lipidómica dirigida (targeted) que permita cuantificar con mayor precisión los metabolitos diferenciales entre los grupos y reducir la incertidumbre analítica. Asimismo, para avanzar de la asociación a una inferencia más cercana a la causalidad, se recomienda un estudio longitudinal (cohorte prospectiva) con mediciones seriadas a lo largo de toda la gestación; este diseño posibilitará caracterizar la dinámica temporal (aparición, desaparición y cambios en concentración) de los metabolitos candidatos y su relación temporal con el desenlace de parto pretérmino.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Referencias Bibliográficas

- Abraham, A., Le, B., Kosti, I., Straub, P., Velez-Edwards, D. R., Davis, L. K., Newton, J. M., Muglia, L. J., Rokas, A., Bejan, C. A., Sirota, M., & Capra, J. A. (2022). Dense phenotyping from electronic health records enables machine learning-based prediction of preterm birth. *BMC Medicine*, 20(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02522-x>
- ACOG, T. A. C. of O. and G. (2021). Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstetrics and Gynecology*, 138(2), E65–E90. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004479>
- Adane, H. A., Iles, R., Boyle, J. A., Gelaw, A., & Collie, A. (2023). Maternal Occupational Risk Factors and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Public Health Reviews*, 44(October). <https://doi.org/10.3389/phrs.2023.1606085>
- Ahumada, J. S., Barrera, A. M., Canosa, D., Cárdenas, L., Uriel, M., Ibáñez, E. A., & Romero, X. C. (2020). Risk factors for preterm birth in Bogota D.C., Colombia. *Revista Facultad de Medicina*, 68(4), 556–563. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v68n4.79702>
- Al Ghadban, Y., Du, Y., Charnock-Jones, D. S., Garmire, L. X., Smith, G. C. S., & Sovio, U. (2024). Prediction of spontaneous preterm birth using supervised machine learning on metabolomic data: A case–cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 131(7), 908–916. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17723>
- Alseekh, S., Aharoni, A., Brotman, Y., Contrepois, K., Auria, J. D., Ewald, J., Ewald, J. C., Fraser, P. D., Giavalisco, P., Hall, R. D., Souza, L. P. De, Saito, K., Sauer, U., Schroeder, F. C., Schuster, S., Siuzdak, G., Skirycz, A., Sumner, L. W., Snyder, M. P., ... Fernie, A. R. (2021). Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- reporting practices. *Nature Methods*, 18, 747–756. <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01197-1>
- Amereh, F., Olazadeh, K., Rafiee, M., Eslami, A., & Pashaeimeykola, M. (2025). Longitudinal untargeted maternal metabolomics identifies potential metabolic signatures of pregnancy failure. *Journal of Environmental Health Science and Engineering*, 23(37), 18. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s40201-025-00963-z>
- Anwardeen, N. R., Diboun, I., Mokrab, Y., Althani, A. A., & Elrayess, M. A. (2023). Statistical methods and resources for biomarker discovery using metabolomics. *BMC Bioinformatics*, 24(250), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12859-023-05383-0>
- Araya, M. K., & Gorfe, A. A. (2022). Phosphatidylserine and Phosphatidylethanolamine Asymmetry Have a Negligible Effect on the Global Structure, Dynamics, and Interactions of the KRAS Lipid Anchor. *The Journal of Physical Chemistry. B*, 126(24), 4491–4500. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.2c01253>
- Arévalo, C., Rojas, L., Santamaria, M., Molina, L., Arbeláez, L., Sánchez, P., Ballesteros-Ramírez, R., Arevalo-Zambrano, M., Quijano, S., Cala, M. P., & Fiorentino, S. (2023). Untargeted metabolomic and lipidomic analyses reveal lipid dysregulation in the plasma of acute leukemia patients. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10(November), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1235160>
- Aung, M. T., Ashrap, P., Watkins, D. J., Mukherjee, B., Rosario, Z., Vélez-Vega, C. M., Alshawabkeh, A. N., Cordero, J. F., & Meeker, J. D. (2021). Maternal lipidomic signatures in relation to spontaneous preterm birth and large-for-gestational age neonates. *Scientific Reports*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87472-9>
- Aung, M. T., Yu, Y., Ferguson, K. K., Cantonwine, D. E., Zeng, L., McElrath, T. F., Pennathur,

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- S., Mukherjee, B., & Meeker, J. D. (2019). Prediction and associations of preterm birth and its subtypes with eicosanoid enzymatic pathways and inflammatory markers. *Scientific Reports*, 9(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53448-z>
- Badawy, A. A. (2015). Tryptophan metabolism , disposition and utilization in pregnancy. *Bioscience Reports*, 35(5), 1–16. <https://doi.org/10.1042/BSR20150197>
- Badawy, A. A., Namboodiri, A. M. A., & Moffett, J. R. (2016). The end of the road for the tryptophan depletion concept in pregnancy and infection. *Clinical Science*, 130(15), 1327–1333. <https://doi.org/10.1042/CS20160153>
- Bahado-Singh, R. O., Ertl, R., Mandal, R., Bjorndahl, T. C., Syngelaki, A., Han, B., Dong, E., Liu, P. B., Alpay-Savasan, Z., Wishart, D. S., & Nicolaides, K. H. (2014). Metabolomic prediction of fetal congenital heart defect in the first trimester. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(3), 240.e1-240.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.056>
- Becerra-Mojica, C. H., Mora-Guevara, E., Parra-Saavedra, M. A., Martínez-Vega, R. A., Díaz-Martínez, L. A., & Rincón-Orozco, B. (2024). Low Levels of Complement Factor H in the First Trimester of Pregnancy Are Associated with Spontaneous Preterm Birth. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(19). <https://doi.org/10.3390/ijms251910549>
- Becerra-Mojica, C. H., Parra-Saavedra, M. A., Diaz-Martinez, L. A., Martinez-Portilla, R. J., & Rincon Orozco, B. (2022). Cohort profile: Colombian Cohort for the Early Prediction of Preterm Birth (COLPRET): early prediction of preterm birth based on personal medical history, clinical characteristics, vaginal microbiome, biophysical characteristics of the cervix and maternal. *BMJ Open*, 12(5), 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060556>
- Becerra-Mojica, C. H., Parra-Saavedra, M. A., Martínez-Vega, R. A., Díaz-Martínez, L. A., Martínez-Portilla, R. J., Torres-Torres, J., & Rincon-Orozco, B. (2024). Performance of the

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- First-Trimester Cervical Consistency Index to Predict Preterm Birth. *Journal of Clinical Medicine*, 13(13). <https://doi.org/10.3390/jcm13133906>
- Behrman, R. E., & Butler, A. S. (2007). Preterm birth: Causes, Consequences, and prevention. In *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. NATIONAL ACADEMIES PRESS. <https://doi.org/10.17226/11622>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300. <http://www.jstor.org/stable/2346101>
- Blaženović, I., Kind, T., Ji, J., & Fiehn, O. (2018). Software tools and approaches for compound identification of LC-MS/MS data in metabolomics. *Metabolites*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/metabo8020031>
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., Adler, A., Vera Garcia, C., Rohde, S., Say, L., & Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *The Lancet*, 379(9832), 2162–2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
- Bokonda, P. L., Ouazzani-Touhami, K., & Souissi, N. (2020). Predictive analysis using machine learning: Review of trends and methods. *2020 International Symposium on Advanced Electrical and Communication Technologies, ISAECT 2020, November*. <https://doi.org/10.1109/ISAECT50560.2020.9523703>
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine Learning*, 45, 5–32. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- Buechler, C., & Aslanidis, C. (2020). Role of lipids in pathophysiology, diagnosis and therapy of

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- hepatocellular carcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865(5), 158658. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158658>
- Cai, X., & Li, R. (2016). Concurrent profiling of polar metabolites and lipids in human plasma using HILIC-FTMS. *Nature Publishing Group*, 6(36490), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep36490>
- Camacho, D. M., Collins, K. M., Powers, R. K., Costello, J. C., & Collins, J. J. (2018). Review Next-Generation Machine Learning for Biological Networks. *Cell*, 173(7), 1581–1592. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.015>
- Carter, R. A., Pan, K., Harville, E. W., McRitchie, S., & Sumner, S. (2019). Metabolomics to reveal biomarkers and pathways of preterm birth: a systematic review and epidemiologic perspective. *Metabolomics*, 15(9), 1–27. <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1587-1>
- Catov, J. M., Bodnar, L. M., Kip, K. E., Hubel, C., Ness, R. B., Harger, G., & Roberts, J. M. (2007). Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197(6), 610.e1-610.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.04.024>
- Ceccaldi, P.-F., Lamau, M.-C., Poujade, O., Mougél, L., Ducarme, G., Davitian, C., & Luton, D. (2013). Fisiología del inicio espontáneo del trabajo de parto. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 49(2), 1–13. [https://doi.org/10.1016/s1283-081x\(13\)64895-x](https://doi.org/10.1016/s1283-081x(13)64895-x)
- Cetin, I., Carlson, S. E., Burden, C., da Fonseca, E. B., di Renzo, G. C., Hadjipanayis, A., Harris, W. S., Kumar, K. R., Olsen, S. F., Mader, S., McAuliffe, F. M., Muhlhausler, B., Oken, E., Poon, L. C., Poston, L., Ramakrishnan, U., Roehr, C. C., Savona-Ventura, C., Smuts, C. M., ... Koletzko, B. (2024). Omega-3 fatty acid supply in pregnancy for risk reduction of preterm and early preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*, 6(2).

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101251>

- Chen, X., Liu, M., Zuo, L., Wu, X., Chen, M., Li, X., An, T., Chen, L., Xu, W., Peng, S., Chen, H., Liang, X., & Hao, G. (2023). Environmental noise exposure and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. *European Journal of Public Health*, 33(4), 725–731. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckad044>
- Chen, Y., He, B., Liu, Y., Aung, M. T., Rosario-pabón, Z., Vélez-vega, C. M., Alshawabkeh, A., Cordero, J. F., Meeker, J. D., & Garmire, L. X. (2022). Maternal plasma lipids are involved in the pathogenesis of preterm birth. *GigaScience*, 11, 1–11. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giac004>
- Chen, Y., Wang, B., Zhao, Y., Shao, X., Wang, M., Ma, F., Yang, L., Nie, M., Jin, P., Yao, K., Song, H., Lou, S., Wang, H., Yang, T., Tian, Y., Han, P., & Hu, Z. (2024). Metabolomic machine learning predictor for diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Nature Communications*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46043-y>
- Cobo Cobo, T., & Diago Almela, V. (2020). Guía de asistencia práctica. Parto pretérmino. *Revista Oficial de La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*, 63(5), 283–321. https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n5/GAP-Parto_pretermino_2020.pdf https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n5/GAP-facionaSA/Ponencias/Practicas_alimentarias_y_nutricion_en_SA/Practicas_alimentarias_y_nutricion_SA.pdf
- Conde-Agudelo, A., Romero, R., Hassan, S. S., & Yeo, L. (2011). Transvaginal Sonographic Cervical Length for the Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Twin PREGNANCIES: A SYSTEMATIC REVIEW AND METAANALYSIS. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(2), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.02.064>
- Cornish, R. P., Magnus, M. C., Urhoj, S. K., Santorelli, G., Smithers, L. G., Odd, D., Fraser, A.,

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- Håberg, S. E., Nybo Andersen, A. M., Birnie, K., Lynch, J. W., Tilling, K., & Lawlor, D. A. (2024). Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of preterm birth: a collaboration using large routine health datasets. *BMC Medicine*, 22(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03230-w>
- Creswell, L., Rolnik, D. L., Lindow, S. W., & O’gorman, N. (2023). Preterm Birth: Screening and Prediction. *International Journal of Women’s Health*, 15(December), 1981–1997. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S436624>
- Cunningham, G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Hauth, J. C., Rouse, D. J., & Spong, C. Y. (2009). Preterm birth. In *Williams obstetrics* (23rd ed., pp. 804–832). McGraw-Hill’s AccessMedicine.
- DANE. (2024). *Boletín técnico Estadísticas vitales (EEVV)*. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/nacimientos-y-defunciones>
- De Carvalho, C. C. C. R., & Caramujo, M. J. (2018). The various roles of fatty acids. *Molecules*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/molecules23102583>
- De Rodríguez, I. C., Del Rosario Rossell-Pineda, M., De Acosta, T. Á., & Quintero, L. R. (2013). Factores de riesgo asociados a la prematuridad en recién nacidos de madres adolescentes. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 73(3), 157–170.
- Dennis, E. A., & Norris, P. C. (2015). Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 511–523. <https://doi.org/10.1038/nri3859>
- Dhanasekaran, D. N., & Reddy, E. P. (2008). JNK signaling in apoptosis. *Oncogene*, 27(48), 6245–6251. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.301>
- Dorning, F., Moser, A. B., Kou, J., Wiesinger, C., Forss-Petter, S., Gleiss, A., Hinterberger, M.,

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- Jungwirth, S., Fischer, P., & Berger, J. (2018). Alterations in the Plasma Levels of Specific Choline Phospholipids in Alzheimer's Disease Mimic Accelerated Aging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(2), 841–854. <https://doi.org/10.3233/JAD-171036>
- Dunn, W. B., Broadhurst, D., Begley, P., Zelena, E., Francis-Mcintyre, S., Anderson, N., Brown, M., Knowles, J. D., Halsall, A., Haselden, J. N., Nicholls, A. W., Wilson, I. D., Kell, D. B., & Goodacre, R. (2011). Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Nature Protocols*, 6(7), 1060–1083. <https://doi.org/10.1038/nprot.2011.335>
- Dunn, W. B., Erban, A., Weber, R. J. M., Creek, D. J., Brown, M., Breitling, R., Hankemeier, T., Goodacre, R., Neumann, S., Kopka, J., & Viant, M. R. (2013). Mass appeal: Metabolite identification in mass spectrometry-focused untargeted metabolomics. *Metabolomics*, 9(SUPPL.1), 44–66. <https://doi.org/10.1007/s11306-012-0434-4>
- Duttaroy, A. K., & Basak, S. (2022). Maternal Fatty Acid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Feto-Placental Development. *Frontiers in Physiology*, 12(January), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.787848>
- Escobar, F., Chang, Y. L., & Niebles, G. (2012). BARRO “SLUDGE” EN EL LÍQUIDO AMNIÓTICO. REPORTE DE UN CASO. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXIX*, 69(604), 509–512. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=38299>
- Evans, E. D., Duvallet, C., Chu, N. D., Oberst, M. K., Murphy, M. A., Rockafellow, I., Sontag, D., & Alm, E. J. (2020). Predicting human health from biofluid-based metabolomics using machine learning. *Scientific Reports*, 10(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74823-1>

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- Fan, S., Kind, T., Cajka, T., Hazen, S. L., Tang, W. H. W., Kaddurah-Daouk, R., Irvin, M. R., Arnett, D. K., Barupal, D. K., & Fiehn, O. (2019). Systematic Error Removal Using Random Forest for Normalizing Large-Scale Untargeted Lipidomics Data. *Analytical Chemistry*, 91(5), 3590–3596. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b05592>
- Fiehn, O., Robertson, D., Griffin, J., Werf, M. Van Der, Nikolau, B., Morrison, N., Sumner, L. W., Goodacre, R., Hardy, N. W., Kaddurah-daouk, R., Mendes, P., Ommen, B. Van, Lindon, J. C., & Susanna-Assunta, S. (2007). The metabolomics standards initiative (MSI). *Metabolomics*, 3, 175–178. <https://doi.org/10.1007/s11306-007-0070-6>
- Figueredo, C., Alcalá, O., Utrera, M., Guilarte, O., Bracamonte, L., & Veroes, J. A. (2022). Cervical consistency index in the detection of the risk of spontaneous preterm labor. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 82(4), 420–428. <https://doi.org/10.51288/00820406>
- Friedman, C., Dabelea, D., Thomas, D. S. K., Peel, J. L., Adgate, J. L., Magzamen, S., Martenies, S. E., Allshouse, W. B., & Starlking, A. P. (2022). Exposure to ambient air pollution during pregnancy and inflammatory biomarkers in maternal and umbilical cord blood: The Healthy Start study. *Environmental Research*, 197(111165), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111165>.Exposure
- FRITZ, I. B. (1959). Action of carnitine on long chain fatty acid oxidation by liver. *The American Journal of Physiology*, 197, 297–304. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1959.197.2.297>
- Genc, S., Emeklioglu, N., Akturk, E., & Ozkan, H. T. (2021). The effect of parity on obstetric and perinatal outcomes in pregnancies at the age of 40 and above : a retrospective study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(10), 130–136. <https://doi.org/10.3325/cmj.2021.62.130>

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- Gerónimo Ortega, N. R. (2020). El parto pretérmino desde los registros del nacido vivo en Colombia, período 2008 – 2017. *Revista Médica de Risaralda*, 26(2), 138–147. <https://doi.org/10.22517/25395203.22091>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2020). Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, 371, 75–84. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- Góngora Alonso, S. (2023). *Aplicación de Técnicas de Machine Learning en la Predicción de Hospitalizaciones y Reingresos de Pacientes con Esquizofrenia en Castilla y León* Susel Góngora Alonso. Universidad de Valladolid.
- Gonzalez-covarrubias, V., Martínez-Martínez, E., & Bosque-Plata, L. (2022). The Potential of Metabolomics in Biomedical Applications. *Metabolites*, 12(194), 32. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/metabo12020194>
- Gross, J. H. (2017). Mass Spectrometry. In *Analytical Chemistry* (Third Edit, Vol. 56, Issue 5). <https://doi.org/10.1021/ac00269a027>
- Gupta, J. K., & Alfircvic, A. (2022). Systematic review of preterm birth multi-omic biomarker studies. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 24(e18), 1–11. <https://doi.org/10.1017/erm.2022.13>
- Han, Y. C. (2024). *Maternal Metabolism and Pregnancy : Predicting Pregnancy Outcomes Using Metabolomic Assessment*. university of calgary.
- Han, Y. C., Laketic, K., Hornaday, K. K., Slater, D. M., Mu, C., Tough, S. C., & Shearer, J. (2024). Maternal Acylcarnitine Disruption as a Potential Predictor of Preterm Birth in Primigravida: A Preliminary Investigation. *Nutrients*, 16(5). <https://doi.org/10.3390/nu16050595>
- Han, Y. C., Shearer, J., Mu, C., Slater, D. M., Tough, S. C., & Duggan, G. E. (2025). Comparative

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

analysis of machine learning techniques in metabolomic-based preterm birth prediction.

Computational and Structural Biotechnology Journal, 27(May), 3240–3250.

<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2025.07.010>

Handelman, S. K., Romero, R., Tarca, A. L., Pacora, P., Ingram, B., Maymon, E.,

Chaiworapongsa, T., Hassan, S. S., & Erez, O. (2019). The plasma metabolome of women in early pregnancy differs from that of non-pregnant women. *PLoS ONE*, 14(11), 1–23.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224682>

Hannun, Y. A., & Obeid, L. M. (2018). Sphingolipids and their metabolism in physiology and

disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(3), 175–191.

<https://doi.org/10.1038/nrm.2017.107>

Harayama, T., & Riezman, H. (2018). Understanding the diversity of membrane lipid composition.

Nature Reviews Molecular Cell Biology, 19(5), 281–296.

<https://doi.org/10.1038/nrm.2017.138>

Harayama, T., Shindou, H., Ogasawara, R., Suwabe, A., & Shimizu, T. (2008). Identification of a

novel noninflammatory biosynthetic pathway of platelet-activating factor. *Journal of Biological Chemistry*, 283(17), 11097–11106. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708909200>

Harville, E. W., Li, Y. Y., Pan, K., McRitchie, S., Pathmasiri, W., & Sumner, S. (2021). Untargeted

analysis of first trimester serum to reveal biomarkers of pregnancy complications: a case–control discovery phase study. *Scientific Reports*, 11(1), 1–13.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-82804-1>

Heazell, A. E. P., Bernatavicius, G., Warrander, L., Brown, M. C., & Dunn, W. B. (2012). A

metabolomic approach identifies differences in maternal serum in third trimester pregnancies that end in poor perinatal outcome. *Reproductive Sciences*, 19(8), 863–875.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

<https://doi.org/10.1177/1933719112438446>

- Hezelgrave, N. L., & Shennan, A. H. (2016). Quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth: A review. *Women's Health*, 12(1), 121–128. <https://doi.org/10.2217/whe.15.74>
- Hishikawa, D., Shindou, H., Kobayashi, S., Nakanishi, H., Taguchi, R., & Shimizu, T. (2008). Discovery of a lysophospholipid acyltransferase family essential for membrane asymmetry and diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(8), 2830–2835. <https://doi.org/10.1073/pnas.0712245105>
- Hornaday, K. K., Wood, E. M., & Slater, D. M. (2022). Is there a maternal blood biomarker that can predict spontaneous preterm birth prior to labour onset? A systematic review. *PLoS ONE*, 17(4 April), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265853>
- HOSMER, D. W., LEMESHOW, S., & STURDIVANT, R. X. (2013). Introduction to the Logistic Regression Model. In *Applied Logistic Regression* (3rd ed., pp. 1–10). Wiley.
- Huberts, L. C. E., Does, R. J. M. M., Lokkerbol, J., & Ravesteijn, B. (2022). Predictive monitoring using machine learning algorithms and a real-life example on schizophrenia. *Quality and Reliability Engineering International*, 38(3), 1302–1317. <https://doi.org/10.1002/qre.2957>
- Ihsan, A. U., Khan, F. U., Khongorzul, P., Ahmad, K. A., Naveed, M., Yasmeen, S., Cao, Y., Taleb, A., Maiti, R., Akhter, F., Liao, X., Li, X., Cheng, Y., Khan, H. U., Alam, K., & Zhou, X. (2018). Role of oxidative stress in pathology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male infertility and antioxidants function in ameliorating oxidative stress. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 106(June), 714–723. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.139>
- Iragorri, V. A., Donado, A. R., & Perdomo Suárez, D. F. (2013). *Guía de manejo de trabajo de parto pretérmino* (Issue september 2016). Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D. C.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (Asbog).

- Irwindi, R., Hiksas, R., Siregar, A. A., & Saroyo, Y. B. (2021). Long - chain polyunsaturated fatty acid (LC - PUFA) status in severe preeclampsia and preterm birth : a cross sectional study. *Scientific Reports*, 11(14701), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93846-w>
- Jeyaraman, D., Walters, B., Bramham, K., Fish, R., Lambie, M., & Wu, P. (2024). Adverse pregnancy outcomes in pregnant women with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 131(10), 1331–1340. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17807>
- Jiang, Y., Chen, Y., Wei, L., Zhang, H., Zhang, J., Zhou, X., Zhu, S., Du, Y., Su, R., Fang, C., Ding, W., & Feng, L. (2023). DHA supplementation and pregnancy complications. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04239-8>
- Karaman, I. (2017). Preprocessing and pretreatment of metabolomics data for statistical analysis. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 965, pp. 145–161). https://doi.org/10.1007/978-3-319-47656-8_6
- Kent, C. (2005). Regulatory enzymes of phosphatidylcholine biosynthesis: A personal perspective. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1733(1), 53–66. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2004.12.008>
- Khalil, A., Syngelaki, A., Maiz, N., Zinevich, Y., & Nicolaides, K. H. (2013). Maternal age and adverse pregnancy outcome : a cohort study. *Ultrasound Obstetrics & Gynecology*, 66(2), 634–643. <https://doi.org/10.1002/uog.12494>
- Kind, T., & Fiehn, O. (2010). Advances in structure elucidation of small molecules using mass spectrometry. *Bioanalytical Reviews*, 2(1), 23–60. [https://doi.org/10.1007/s12566-010-0015-](https://doi.org/10.1007/s12566-010-0015-9)

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- Kindschuh, W. F., Baldini, F., Liu, M. C., Liao, J., Meydan, Y., Lee, H. H., Heinken, A., Thiele, I., Thaïss, C. A., Levy, M., & Korem, T. (2023). Preterm birth is associated with xenobiotics and predicted by the vaginal metabolome. *Nature Microbiology*, 8(2), 246–259. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01293-8>
- Kiseleva, O., Kurbatov, I., Ilgisonis, E., & Poverennaya, E. (2022). Defining blood plasma and serum metabolome by gc-ms. *Metabolites*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/metabo12010015>
- Kloska, A., Harmoza, A., Kloska, S. M., & Marciniak, T. (2025). Predicting preterm birth using machine learning methods. *Scientific Reports*, 15(5683), 1–8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41598-025-89905-1>
- Knuplez, E., & Marsche, G. (2020). An updated review of pro-and anti-inflammatory properties of plasma lysophosphatidylcholines in the vascular system. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms21124501>
- Koster, M. P. H., Vreeken, R. J., Harms, A. C., Dane, A. D., Kuc, S., Schielen, P. C. J. I., Hankemeier, T., Berger, R., Visser, G. H. A., & Pennings, J. L. A. (2015). First-Trimester serum acylcarnitine levels to predict preeclampsia: A metabolomics approach. *Disease Markers*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/857108>
- Kumar, A., Byun, H. S., Bittman, R., & Saba, J. D. (2011). The sphingolipid degradation product trans-2-hexadecenal induces cytoskeletal reorganization and apoptosis in a JNK-dependent manner. *Cellular Signalling*, 23(7), 1144–1152. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2011.02.009>
- Lalic-Cosic, S., Dopsaj, V., Kovac, M., Mandic-Markovic, V., Mikovic, Z., Mobarrez, F., & Antovic, A. (2021). Phosphatidylserine Exposing Extracellular Vesicles in Pre-eclamptic Patients. *Frontiers in Medicine*, 8(November), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.761453>

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- Larkin, J. R. M. B. in B. S. I. C. in a M. P. of P. with N. S., Anthony, S., Johanssen, V. A., Yeo, T., Sealey, M., Yates, A. G., Smith, C. F., Claridge, T. D. W., Nicholson, B. D., Moreland, J. A., Gleeson, F., Sibson, N. R., Anthony, D. C., & Probert, F. (2022). Metabolomic Biomarkers in Blood Samples Identify Cancers in a Mixed Population of Patients with Nonspecific Symptoms. *Clinical Cancer Research*, 28(8), 1651–1661. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-2855>
- Laudanski, P., Charkiewicz, K., Kisiński, R., Kuc, P., Koc-Zorawska, E., Raba, G., Krackowski, J., Dymicka-Piekarska, V., Chabowski, A., Kacerovsky, M., Jacobsson, B., Zabiński, P., & Blachnio-Zabińska, A. (2016). Plasma C16-Cer levels are increased in patients with preterm labor. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 123, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2016.04.005>
- Law, S. H., Chan, M. L., Marathe, G. K., Parveen, F., Chen, C. H., & Ke, L. Y. (2019). An updated review of lysophosphatidylcholine metabolism in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1–24. <https://doi.org/10.3390/ijms20051149>
- Lee, J. Y., & Styczynski, M. P. (2018). NS-kNN: a modified k-nearest neighbors approach for imputing metabolomics data. *Metabolomics*, 14(12), 153. <https://doi.org/10.1007/s11306-018-1451-8>
- Lever, J., Krzywinski, M., & Altman, N. (2017). Principal component analysis. *Nature Publishing Group*, 14(7), 641–642. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4346>
- Liebal, U. W., Phan, A. N. T., Sudhakar, M., Raman, K., & Blank, L. M. (2020). Machine learning applications for mass spectrometry-based metabolomics. *Metabolites*, 10(6), 1–23. <https://doi.org/10.3390/metabo10060243>
- Lilliefors, H. W. (1967). On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- Unknown. *Journal of the American Statistical Association*, 62(318), 399–402.
<https://doi.org/10.2307/2283970>
- Liu, W., Wang, Q., Chang, J., Bhetuwal, A., & Bhattarai, N. (2022). Circulatory Metabolomics Reveals the Association of the Metabolites With Clinical Features in the Patients With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Frontiers in Physiology*, 13, 1–16.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2022.848508>
- Lizewska, B., Teul, J., Kuc, P., Lemancewicz, A., Charkiewicz, K., Goscik, J., Kacerovsky, M., Menon, R., Milyk, W., & Laudanski, P. (2018). Maternal plasma metabolomic profiles in spontaneous preterm birth: Preliminary results. *Mediators of Inflammation*, 2018, 13.
<https://doi.org/10.1155/2018/9362820>
- Londero, A. P., Rossetti, E., Pittini, C., Cagnacci, A., & Driul, L. (2019). Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2400-x>
- Lucaroni, F., Morciano, L., Rizzo, G., D' Antonio, F., Buonomo, E., Palombi, L., & Arduini, D. (2018). Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 31(6), 726–734.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297404>
- Luo, Y., Zhao, C., & Chen, F. (2024). Multiomics Research: Principles and Challenges in Integrated Analysis. *BioDesign Research*, 6, 59. <https://doi.org/10.34133/bdr.0059>
- Macías Villa, H. L. G., Moguel Hernández, A., Iglesias Leboreiro, J., Bernárdez Zapata, I., Braverman Bronstein, A., Macías Villa, H. L. G., Moguel Hernández, A., Iglesias Leboreiro, J., Bernárdez Zapata, I., & Braverman Bronstein, A. (2018). Edad materna avanzada como factor de riesgo perinatal y del recién nacido. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 16(2), 125–132.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032018000200125&lng=es&nrm=iso&tlng=es

- Manuck, T. A., Lai, Y., Ru, H., Glover, A. V., Rager, J. E., Fry, R. C., & Lu, K. (2021). Metabolites from midtrimester plasma of pregnant patients at high risk for preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*, 3(4), 100393. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100393>
- McHale, P., Maudsley, G., Pennington, A., Schlüter, D. K., Barr, B., Paranjothy, S., & Taylor-Robinson, D. (2022). Mediators of socioeconomic inequalities in preterm birth: a systematic review. *BMC Public Health*, 22(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13438-9>
- Mendoza Tascón, L. A., Claros Benítez, D. I., Mendoza Tascón, L. I., Arias Guatibonza, M. D., & Peñaranda Ospina, C. B. (2016). Epidemiology of prematurity, its determinants and prevention of preterm birth. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 81(4), 330–342. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262016000400012>
- Menon, R., & Richardson, L. S. (2017). Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Seminars in Perinatology*, 41(7), 409–419. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.012>
- Ministerio de Salud Uruguay. (2019). Manual de recomendaciones en el embarazo y parto prematuro. Uruguay. Ministerio de Salud. Organización Panamericana de La Salud., 72. https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&view=download&slug=manual-de-recomendaciones-en-el-embarazo-y-parto-prematuro-web&Itemid=307
- Morillon, A. C., Yakkundi, S., Thomas, G., Gethings, L. A., Langridge, J. I., Baker, P. N., Kenny, L. C., English, J. A., & McCarthy, F. P. (2020). Association between phospholipid metabolism in plasma and spontaneous preterm birth: a discovery lipidomic analysis in the

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- cork pregnancy cohort. *Metabolomics*, 16(2), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s11306-020-1639-6>
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2015). *Preterm Labour and Birth* (Issue November 2015). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26632624/>
- O'Donnell, V. B. (2022). New appreciation for an old pathway: The Lands Cycle moves into new arenas in health and disease. *Biochemical Society Transactions*, 50(1), 1–11. <https://doi.org/10.1042/BST20210579>
- O'Hara, S., Zelesco, M., & Sun, Z. (2013). Cervical length for predicting preterm birth and a comparison of ultrasonic measurement techniques. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*, 16(3), 124–134. <https://doi.org/10.1002/j.2205-0140.2013.tb00100.x>
- Olson, D. M. (2003). The role of prostaglandins in the initiation of parturition. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17(5), 717–730. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1521-6934\(03\)00069-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1521-6934(03)00069-5)
- Pang, Z., Lu, Y., Hui, F., Xu, L., Viau, C., Spig, F., Macdonald, P. E., Wishart, D. S., Li, S., & Xia, J. (2024). MetaboAnalyst 6.0: towards a unified platform for metabolomics data processing, analysis and interpretation. *Nucleic Acids Research*, 52(w1), 398–406. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/nar/gkae253>
- Parra-Saavedra, M., Gómez, L., Barrero, A., Parra, G., Vergara, F., & Navarro, E. (2011). Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 38(1), 44–51. <https://doi.org/10.1002/uog.9010>
- Pitt, J. J. (2009). Principles and Applications of Mass Spectrometry in Clinical Chemistry. *The Clinical Biochemist Reviews*, 30(1), 19–34. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0753-2_59
- Powell, T. L., Uhls, C., Madi, L., Berry, K. Z., Chassen, S. S., Jansson, T., & Ferchaud-Roucher,

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- V. (2023). Fetal sex differences in placental LCPUFA ether and plasmalogen phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine contents in pregnancies complicated by obesity. *Biology of Sex Differences*, 14(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13293-023-00548-1>
- Qian, W., Jacobs, J. M., Liu, T., Li, D. G. C., & Smith, R. D. (2006). Advances and Challenges in Liquid Chromatography-Mass Spectrometry-based Proteomics Profiling for Clinical Applications. *Molecular and Cellular Proteomics*, 5(10), 1727–1744. <https://doi.org/10.1074/mcp.M600162-MCP200>
- Quinville, B. M., Deschenes, N. M., Ryckman, A. E., & Walia, J. S. (2021). A comprehensive review: Sphingolipid metabolism and implications of disruption in sphingolipid homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115793>
- Rees, A., Edwards-I-Coll, Z., Richards, O., Raikes, M. E., Angelini, R., & Thornton, C. A. (2023). The dynamic inflammatory profile of pregnancy can be monitored using a novel lipid-based mass spectrometry technique. *Molecular Omics*, 19(4), 340–350. <https://doi.org/10.1039/d2mo00294a>
- Reyna-Villasmil, E., Mejía-Montilla, J., Reyna-Villasmil, N., Torres-Cepeda, D., Rondón-Tapia, M., & Briceño-Pérez, C. (2021). Cervical consistency index or cervical length in predicting imminent preterm delivery in symptomatic patients. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 86(3), 274–281. <https://doi.org/10.24875/RECHOG.M21000004>
- Rinaldo, P., Cowan, T. M., & Matern, D. (2008). Acylcarnitine profile analysis. *Genetics in Medicine*, 10(2), 156. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181614289>
- Roberto, R., Espinoza, J., Goncalves, L. F., Kusanovic, J. P., Friel, L. A., & Nien, J. K. (2006). Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars in Fetal and Neonatal*

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- Medicine*, 11(No. 5), 317–326. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.05.001>
- Roberts, L. D., Souza, A. L., Gerszten, R. E., & Clish, C. B. (2012). Targeted metabolomics. *Current Protocols in Molecular Biology*, 1(SUPPL.98), 1–24. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb3002s98>
- Roy-García, I. A., Paredes-Manjarrez, C., Moreno-Palacios, J., Rivas-Ruiz, R., & Flores-Pulido, A. A. (2023). ROC curves: general characteristics and their usefulness in clinical practice. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 61(Suppl 3), S497–S502. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8319791>
- Saccenti, E., Hoefsloot, H. C. J., Smilde, A. K., Westerhuis, J. A., & Hendriks, M. M. W. B. (2014). Reflections on univariate and multivariate analysis of metabolomics data. *Metabolomics*, 10, 361–374. <https://doi.org/10.1007/s11306-013-0598-6>
- Serdar, C. C., Cihan, M., & Serdar, M. A. (2021). Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochemia Medica*, 31(1), 1–27.
- Shindou, H., & Shimizu, T. (2009). Acyl-CoA:lysophospholipid acyltransferases. *Journal of Biological Chemistry*, 284(1), 1–5. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800046200>
- Son, M., & Miller, E. S. (2017). Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Seminars in Perinatology*, 41(8), 445–451. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.002>
- Song, Y., & Lu, Y. (2015). Decision tree methods : applications for classification and prediction. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 27(2), 130–135. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.215044>
- Suff, N., Story, L., & Shennan, A. (2019). The prediction of preterm delivery: What is new? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 24(1), 27–32.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

<https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.006>

Sumner, L. W., Amberg, A., Barrett, D., Beale, M. H., Beger, R., Daykin, C. A., Fan, T. W., Fiehn, O., Goodacre, R., Griffin, J. L., Hankemeier, T., Hardy, N., Harnly, J., Higashi, R., Kopka, J., Lane, A. N., Lindon, J. C., Marriott, P., Nicholls, A. W., ... Viant, M. R. (2007). Proposed minimum reporting standards for chemical analysis. *Metabolomics*, 3, 211–221.

<https://doi.org/10.1007/s11306-007-0082-2>

Sun, J., & Xia, Y. (2024). Pretreating and normalizing metabolomics data for statistical analysis. *Genes & Diseases*, 11(3), 100979. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.04.018>

Sun, Q., Zou, X., Yan, Y., Zhang, H., Wang, S., Gao, Y., Liu, H., Liu, S., Lu, J., Yang, Y., & Ma, X. (2022). Machine Learning-Based Prediction Model of Preterm Birth Using Electronic Health Record. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9635526>

Synan, L., Ghazvini, S., Uthaman, S., Cutshaw, G., Lee, C. Y., Waite, J., Wen, X., Sarkar, S., Lin, E., Santillan, M., Santillan, D., & Bardhan, R. (2023). First Trimester Prediction of Preterm Birth in Patient Plasma with Machine-Learning-Guided Raman Spectroscopy and Metabolomics. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 15(32), 38185–38200. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c04260>

Szymańska, E., Saccenti, E., Smilde, A., & Westerhuis JA. (2012). Double-check : validation of diagnostic statistics for PLS-DA models in metabolomics studies. *Metabolomics*, 8(Suppl 1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s11306-011-0330-3>

Tacchino, E. H. (2018). Preterm birth, causes and preventive measures. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(3), 399–404. <https://doi.org/10.31403/RPGO.V64I2104>

Tan, S. T., Ramesh, T., Toh, X. R., & Nguyen, L. N. (2020). Emerging roles of lysophospholipids

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

- in health and disease. *Progress in Lipid Research*, 80(August), 101068. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101068>
- Tandon, A., Gupta, T., Verma, A., Kulshrestha, S., Dua, R., Varghese, S., Gupta, R., Abbasi, N., Narad, P., Chaurasia, A., & Sengupta, A. (2023). Precision at its Core: Machine Learning-Infused Metabolomics Model for Preterm Birth Prediction in Human. *2023 14th International Conference on Computing Communication and Networking Technologies, ICCCNT 2023*, 1–7. <https://doi.org/10.1109/ICCCNT56998.2023.10307581>
- Taylor, P. J. (2005). Matrix effects : The Achilles heel of quantitative high-performance liquid chromatography – electrospray – tandem mass spectrometry. *Clinical Biochemistry*, 38, 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2004.11.007>
- Timmons, B., Akins, M., & Mahendroo, M. (2011). Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition Brenda. *Science*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.011>.Cervical
- Tosto, V., Tsibizova, V., Clerici, G., & Di Renzo, G. C. (2023). Preterm Birth Prediction. In *PREGNANCY SHORTENING: ETIOLOGY, PREDICTION AND PREVENTION* (pp. 1–10). <https://doi.org/10.3843/GLOWM.419063>
- Tsoukalas, D., Fragoulakis, V., Sarandi, E., Docea, A. O., Papakonstaninou, E., Tsilimidos, G., Anamaterou, C., Fragkiadaki, P., Aschner, M., Tsatsakis, A., Drakoulis, N., & Calina, D. (2019). Targeted Metabolomic Analysis of Serum Fatty Acids for the Prediction of Autoimmune Diseases. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 6(November), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00120>
- Tsugawa, H., Cajka, T., Kind, T., Ma, Y., Higgins, B., Ikeda, K., Kanazawa, M., VanderGheynst, J., Fiehn, O., & Arita, M. (2015). MS-DIAL: Data Independent MS/MS Deconvolution for Comprehensive Metabolome Analysis. *Nature Methods*, 12(6), 523–526.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

<https://doi.org/10.1038/nmeth.3393>.MS-DIAL

- Tsutsumi, T., Yasuda, K., Neya, M., Okada, H., & Tokumura, A. (2022). Lysophosphatidic acid production from lysophosphatidylcholine by lysophospholipase D activity of autotaxin in plasma of women with normal and adverse pregnancies. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 163(August), 106670. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106670>
- Valentine, W. J., Yanagida, K., Kawana, H., Kono, N., Noda, N. N., Aoki, J., & Shindou, H. (2022). Update and nomenclature proposal for mammalian lysophospholipid acyltransferases, which create membrane phospholipid diversity. *Journal of Biological Chemistry*, 298(1), 101470. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101470>
- Van Meer, G., Voelker, D. R., & Feigenson, G. W. (2008). Membrane lipids: Where they are and how they behave. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(2), 112–124. <https://doi.org/10.1038/nrm2330>
- Vega, A. P., Leblic, B. C., Garrido, S. G., Fraysse, L. P., Ariza, J. L. G., & Barrera, T. G. (2021). BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES METABOLÓMICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PULMÓN EN POBLACIÓN DE RIESGO. *Revista Española de Patología Torácica*, 33(1), 35–45. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7987549>
- Vinayavekhin, N., & Saghatelian, A. (2010). Untargeted metabolomics. *Current Protocols in Molecular Biology*, SUPPL. 90, 1–24. <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb3001s90>
- Wang, B., & Tontonoz, P. (2019). Phospholipid Remodeling in Physiology and Disease. *Annual Review of Physiology*, 81, 165–188. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114444>
- Wang, E., Tang, P., & Chen, C. (2024). Urinary tract infections and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao*

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Paulo, 66(May), 1–11. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202466054>

- Wang, Y. P., Ray, J. G., Pudwell, J., Gaudet, L., Peng, Y., & Velez, M. P. (2022). Mode of conception and risk of spontaneous vs. provider-initiated preterm birth: population-based cohort study. *Fertility and Sterility*, 118(5), 926–935.
- Wenderott, K., Krups, J., Zaruchas, F., & Weigl, M. (2024). Effects of artificial intelligence implementation on efficiency in medical imaging—a systematic literature review and meta-analysis. *Npj Digital Medicine*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01248-9>
- Wild, R., & Feingold, K. R. (2000). *Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels*. MDTText.com, Inc., South Dartmouth (MA). <http://europepmc.org/abstract/MED/29714937>
- Williams, I. M., Albertolle, M. E., Layden, A. J., Tao, S. Y., Fisher, S. J., Gandley, R. E., & Roberts, J. M. (2023). Lipidomics Reveals Elevated Plasmalogens in Women with Obesity Who Develop Preeclampsia. *Journal of Clinical Medicine*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/jcm12082970>
- Włodarczyk, T., Płotka, S., Szczepański, T., Rokita, P., Sochacki-Wójcicka, N., Wójcicki, J., Lipa, M., & Trzciński, T. (2021). Machine learning methods for preterm birth prediction: A review. *Electronics*, 10(5), 1–24. <https://doi.org/10.3390/electronics10050586>
- World Health Organization. (2023). Born too soon: decade of action on preterm birth. In *Geneva*. <https://doi.org/10.3828/liverpool/9781949979688.003.0009>
- Worley, B., & Powers, R. (2013). Multivariate Analysis in Metabolomics. *Current Metabolomics*, 1(1), 92–107. <https://doi.org/https://doi.org/10.2174/2213235X11301010092>
- Xiao, J. F., Zhou, B., & Resson, H. W. (2012). Metabolite identification and quantitation in LC-MS/MS-based metabolomics. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 32, 1–14.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

<https://doi.org/10.1016/j.trac.2011.08.009>

Xie, Y., Zhai, Y., & Lu, G. (2024). Evolution of artificial intelligence in healthcare: a 30-year bibliometric study. *Frontiers in Medicine*, 11(January), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1505692>

Yan, Y., Gu, Z., Li, B., Guo, X., Zhang, Z., Zhang, R., Bian, Z., & Qiu, J. (2022). Metabonomics profile analysis in inflammation-induced preterm birth and the potential role of metabolites in regulating premature cervical ripening. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 20(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-01008-y>

Yang, Z., Yao, M., Zhang, C., Hu, X., Zhong, Y., Xu, X., & Yin, J. (2022). Application of metabolomics in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *European Journal of Medical Research*, 27(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00802-z>

Younes, S., Samara, M., Al-Jurf, R., Nasrallah, G., Al-Obaidly, S., Salama, H., Olukade, T., Hammuda, S., Ismail, M. A., Abdoh, G., Abdulrouf, P. V., Farrell, T., Alqubaisi, M., Rifai, H. Al, & Al-Dewik, N. (2021). Incidence, risk factors, and outcomes of preterm and early term births: A population-based register study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115865>

Yuan, W. L., Bernard, J. Y., Armand, M., Sarté, C., Charles, M. A., & Heude, B. (2022). Associations of Maternal Consumption of Dairy Products during Pregnancy with Perinatal Fatty Acids Profile in the EDEN Cohort Study. *Nutrients*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/nu14081636>

Zhang, Y. Z., Sui, X. L., Xu, Y. P., Gu, F. J., Zhang, A. S., & Chen, J. H. (2019). NLRP3 inflammasome and lipid metabolism analysis based on UPLC-Q-TOF-MS in gouty nephropathy. *International Journal of Molecular Medicine*, 44(1), 172–184.

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

<https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4176>

Zhou, B., Xiao, J. F., Tuli, L., & Resson, H. W. (2012). LC-MS-based metabolomics. *Molecular BioSystems*, 8(2), 470–481. <https://doi.org/10.1039/c1mb05350g>

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Apéndices

Apéndice A. Porcentaje de nacimientos de parto pretérmino según departamento de residencia de la madre, total nacional de los años 2019 a 2023pr

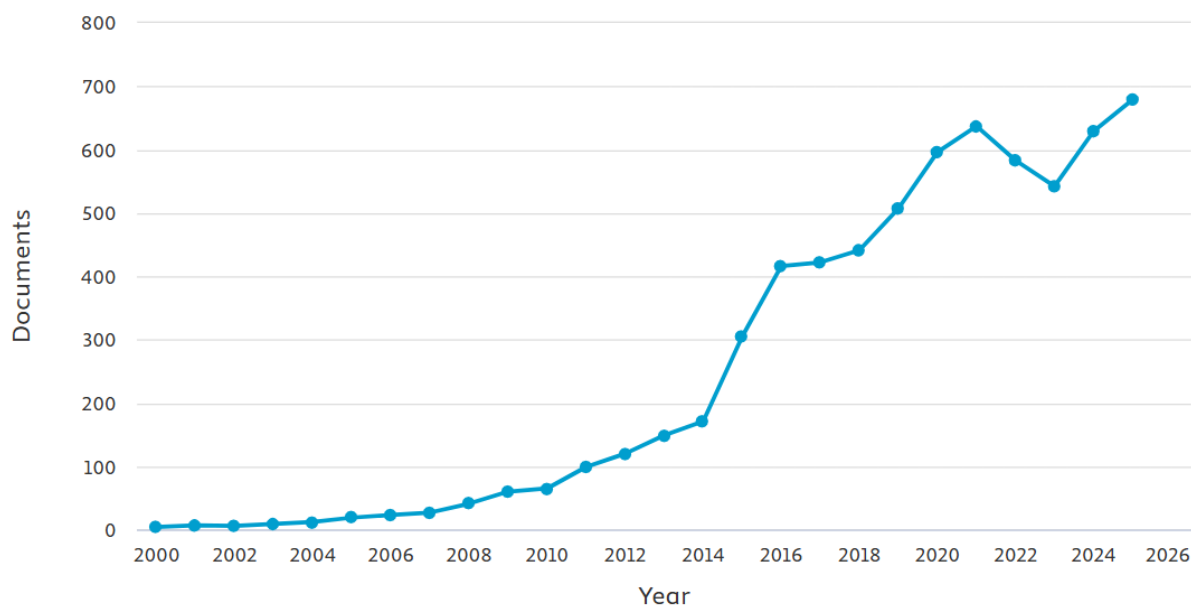
Departamento de residencia de la madre	2019	2020	2021	2022	2023pr
Total nacional	9,7%	9,6%	10,6%	10,9%	11,1%
Antioquia	9,5%	9,4%	10,6%	10,5%	10,3%
Atlántico	10,8%	10,7%	12,2%	13,1%	14,1%
Bogotá	11,4%	10,9%	12,2%	12,2%	11,8%
Bolívar	9,7%	9,8%	10,3%	11,3%	11,3%
Boyacá	7,9%	8,0%	7,9%	8,7%	8,5%
Caldas	10,1%	8,7%	10,7%	10,8%	10,8%
Caquetá	8,1%	8,2%	8,0%	8,4%	8,2%
Cauca	8,9%	8,5%	8,8%	9,6%	9,3%
Cesar	8,9%	9,9%	10,1%	10,7%	10,4%
Córdoba	10,2%	9,7%	11,4%	12,0%	12,4%
Cundinamarca	10,2%	9,9%	11,6%	11,4%	11,4%
Chocó	8,9%	7,7%	8,5%	11,3%	12,0%
Huila	7,4%	7,5%	7,9%	8,1%	8,1%
La Guajira	7,7%	8,4%	9,4%	10,5%	11,5%
Magdalena	11,3%	10,3%	10,9%	11,7%	11,8%
Meta	7,3%	7,3%	7,9%	9,1%	7,9%
Nariño	10,4%	10,3%	10,9%	12,7%	13,6%
Norte de Santander	8,5%	9,1%	10,1%	9,3%	9,6%
Quindío	9,0%	6,9%	8,9%	9,0%	10,1%
Risaralda	9,2%	8,7%	9,9%	11,0%	10,4%
Santander	10,0%	10,7%	12,2%	11,2%	11,3%
Sucre	11,0%	11,1%	12,8%	12,3%	13,5%
Tolima	7,7%	8,5%	9,9%	10,9%	10,5%
Valle del Cauca	9,9%	10,0%	10,6%	11,2%	11,4%
Arauca	7,4%	7,4%	7,6%	7,4%	8,2%
Casanare	7,4%	7,7%	8,1%	7,9%	8,6%
Putumayo	7,4%	7,7%	9,8%	11,1%	13,5%
San Andrés, Providencia y Santa Catalina	9,2%	10,5%	10,5%	11,2%	9,7%
Amazonas	8,2%	9,8%	9,8%	11,9%	13,6%
Guainía	7,3%	8,0%	11,2%	10,5%	11,9%
Guaviare	6,6%	6,8%	6,8%	8,0%	9,5%
Vaupés	6,9%	5,2%	8,7%	7,4%	7,0%
Vichada	5,9%	6,7%	6,7%	7,9%	7,9%

Fuente: DANE – Estadísticas Vitales.
pr: Cifras preliminares

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Apéndice B. Número de artículos publicados por año sobre parto pretérmino y metabolómica.

Documents by year



Apéndice C. Consentimiento informado para el reclutamiento de mujeres en el proyecto: Desarrollo de una estrategia para la predicción temprana del parto pretérmino mediante la integración de las características maternas, con las medidas ecográficas del cuello uterino, la composición del microbioma vaginal y los perfiles metabolo-proteómicos y de expresión de miARNs en sangre materna

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD



Versión 01

Código

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACION TITULADA "Mejoramiento de la predicción del parto prematuro utilizando algoritmos de aprendizaje artificial para integrar los perfiles metabolo-proteómicos medidos en sangre durante el primer trimestre de gestación".

Usted está invitada a participar en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander. Este estudio se adelanta en las unidades de medicina materno-fetal del Hospital Universitario de Santander y de la Clínica Foscal Internacional. El Dr Carlos Becerra será quien le atienda en esta consulta y en algunos casos uno de sus colegas médicos especialistas que trabajan en las unidades.

Estamos preocupados por el incremento de los partos prematuros en Colombia, con las consecuencias que esto representa para la salud del bebe prematuro. Existen algunos medicamentos para prevenirlo, pero primero debemos saber cuáles embarazadas tienen más riesgo de que esto ocurra para iniciar lo más pronto posible ese tratamiento. Hoy en día no contamos con un método eficiente de saber de este riesgo en estado tempranos del embarazo y es esta la razón que por la que queremos averiguar qué información podemos obtener en los antecedentes médicos, o en las medidas de la ecografía o en la sangre de la madre que nos permita saber cuáles embarazadas tienen más probabilidad de que su parto termine antes de las 37 semanas.

Por lo expuesto, se está realizando este estudio, con el fin de evaluar la utilidad de componentes y proteínas que se encuentran en la sangre durante el embarazo que puedan ayudar a mejorar la detección de pacientes que puedan tener un parto prematuro.

Como usted está en embarazo y tiene una probabilidad de parto prematuro igual al de otras embarazadas de sus características y hoy asiste para la ecografía de semana 13, usted está invitada a participar. Al decidir participar, se tomarán datos de su historia clínica, de su informe de ecografía y además se tomarán dos muestras de sangre para exámenes de laboratorio, una de las muestras se almacenará para estudios posteriores relacionados. las molestias de la toma de las muestras de sangre son similares a las de las otras muestras de sangre que le han tomado para los exámenes requeridos para el control prenatal.

En caso de que acepte participar en el estudio, a través de este consentimiento informado le solicitamos que nos permita acceder a la información obtenida durante las evaluaciones ecográficas y la encuesta , al uso de la muestras para estudios futuros relacionados y que nos permita contactarla por vía telefónica para conocer cómo terminó su embarazo, si tuvo alguna complicación durante el parto y datos clínicos sobre su bebe como la fecha de nacimiento y el peso. En este estudio participarán 420 gestantes en total, a quienes se les realizará el mismo procedimiento y se les irá informando los resultados a medida que avanza el estudio.

Con su participación nosotros podemos obtener el beneficio de identificar uno o más parámetros que permitan detectar de manera temprana a las mujeres que tendrán parto antes del tiempo. Aunque puede que usted no se beneficie directamente de este estudio, contribuirá en la obtención de información, la cual se podrá utilizar para identificar aquellas mujeres que tienen este riesgo de tal forma que en un futuro se pueda dar tratamiento para evitar o disminuir los nacimientos antes del tiempo y sus complicaciones.

INFORMACIÓN AL PACIENTE
 COMITÉ DE ÉTICA

30/7/21

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD



Usted no debe cancelar ningún valor y los exámenes que se le realizarán serán cubiertos por su seguridad social, ya que estos se encuentran incluidos dentro del protocolo de atención de las gestantes y la evaluación de las muestras de cuello uterino y de sangre será asumida por el proyecto de investigación. No usaremos procedimientos experimentales durante el estudio.

Su privacidad será protegida mediante la asignación de un código con el cual será identificada durante todo el proceso, la información suministrada será manejada únicamente por los investigadores del estudio y no será identificada en ningún reporte o publicación acerca del estudio.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Se podrá retirar del estudio y retirar su información cuando lo desee sin que ello afecte el tratamiento ni la calidad de la atención.

El presente documento se firmará en duplicado, quedando una copia en su poder.

Si tiene dudas, preguntas o comentarios acerca del estudio puede contactarse con el Dr Carlos Becerra en la carrera 33 N° 28-126, departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Industrial de Santander o al correo electrónico chbecerra@uis.edu.co. Si tiene preguntas o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con el comité de Ética en investigación científica de la UIS al 6344000 ext 3808 en horas hábiles o al correo electrónico comitedetica@uis.edu.co.

Al firmar está aceptando que entiende la información que se le ha presentado con respecto al estudio, los beneficios y riesgos de este y está de acuerdo en participar.

En constancia se firma a los _____ días del mes de _____ del año _____

* _____

Nombre de la paciente	Firma	Cédula
Huella 		

* _____

Nombre testigo 1	Firma	Cédula
Parentesco	Dirección	Teléfono



METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD



* _____
Firma del investigador **cédula**

Adicionalmente solicitamos su autorización para el uso de sus datos en estudios futuros relacionados con embarazo.

Si autorizo

☐

No autorizo

☐

Firma de la paciente



30/7/21

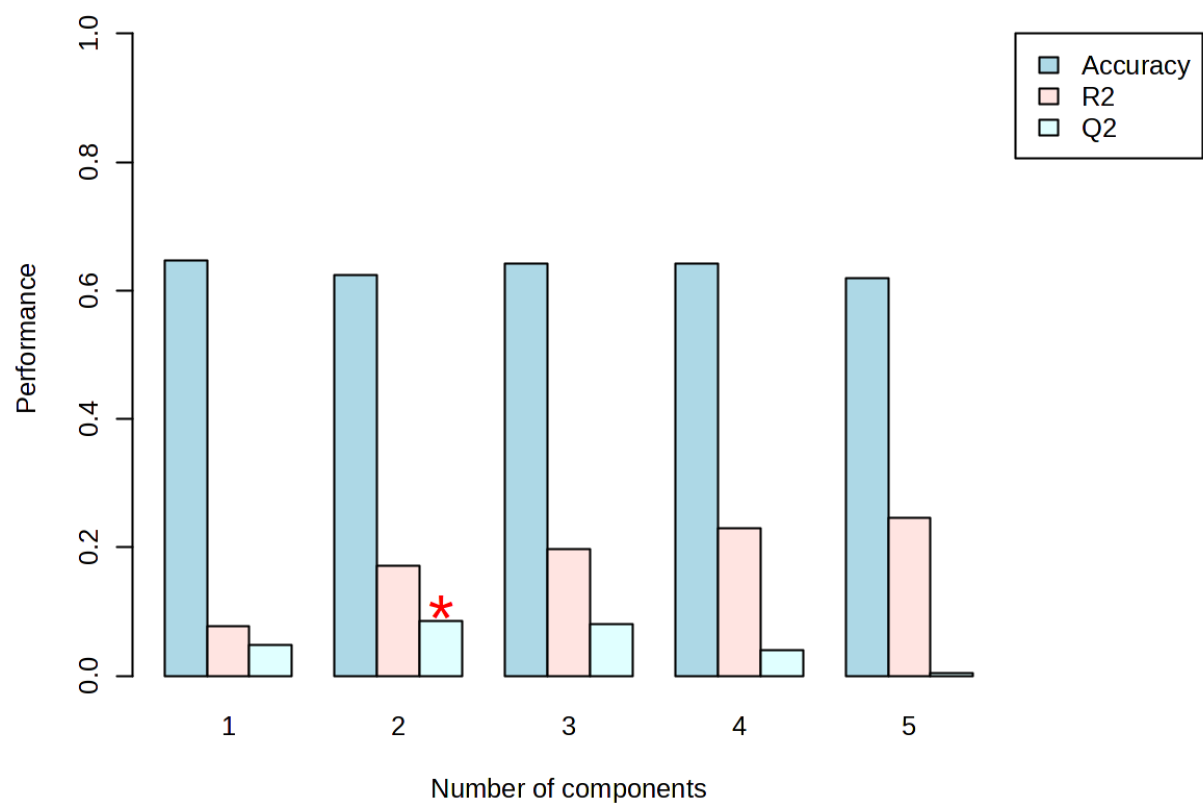
METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Apéndice D. Hiperparámetros de modelos de machine learning

Modelo	Hiperparametros
SCV	kernel='rbf', C=1.0, gamma='scale', probability=True, class_weight="balanced", random_state=42
LGR	penalty="elasticnet", solver="saga", C=0.00858537020593736, l1_ratio=0.005522117123602399, class_weight="balanced", max_iter=3000, n_jobs=1, random_state=42
DTREE	class_weight="balanced", random_state=42, ccp_alpha: 0.004985844582977499, criterion: 'gini', max_depth: 16, max_features: log2, min_samples_leaf: 4, min_samples_split: 14
RF	n_estimators=692, max_depth=6, min_samples_split=8, min_samples_leaf=14, max_features="log2", class_weight="balanced_subsample", bootstrap=True, oob_score=False, random_state=42, n_jobs=1
XGBoost	objective="binary:logistic", eval_metric="auc", tree_method="hist", n_estimators=400, n_jobs=1, random_state=42, learning_rate=0.01024325040703381, max_depth=2, min_child_weight=1, subsample=0.6186662652854461, colsample_bytree=0.8087407548138583, gamma=3.0582658024414044.
PLSDA	test_size=0.20, stratify=y(DATA), random_state=42, n_components=2

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO

Apéndice E. Valores de R2 y Q2 para PLSDA



PLS-DA cross validation details:

Measure	1 comps	2 comps	3 comps	4 comps	5 comps
Accuracy	0.64672	0.62378	0.64218	0.64218	0.61924
R2	0.077663	0.17142	0.19787	0.22993	0.24636
Q2	0.047506	0.085711	0.080024	0.039041	0.003758

Compuesto	Fórmula	Peso molecular	RT (min)	Aducto	ID Nivel	Plataforma analítica	Método detección	Fragmento	Fold change	p-valor	p-valor (FDR)	SMILES
Lisofosfolípidos												
LPE 16:0	C21H44NO7P	453.2855	11.62	M+H	2	LC-QTOF-MS	ESI+	312.2855	1.213463	0.00093194	0.047037	[H][C@@](O)(COC(=O)CCCCCCCCCCCCCCC)COP(O)(=O)OCCN
PC O-14:0	C22H46NO6P	453.3219	4.13	M+Na	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	1.472139	0.00020713	0.023459	CCCCCCCCCCCCCCCCCOC[C@@H](O)COP([O-])(=O)OCC[N+](C)(C)C
PE P-19:1	C24H48NO6P	477.3219	11.71	M+H	2	LC-QTOF-MS	ESI+	184.0733	1.101829	0.001722	0.058245	CCCCC/C=C\CCCCCCCC/C=C\OC[C@@H](O)COP(O)(=O)OCCN
LPC 15:0	C23H48NO7P	481.3168	10.97	M+H	2	LC-QTOF-MS	ESI+	481.3168, 184.0733	1.162756	0.027232	0.16433	[H][C@@](O)(COC(=O)CCCCCCCCCCCCCCC)COP([O-])(=O)OCC[N+](C)(C)C
LPC 17:0	C25H52NO7P	509.6566	11.71	M+H	2	LC-QTOF-MS	ESI+	326.6566, 184.0733	1.121174	0.0011122	0.047047	CCCCCCCCCCCCC(=O)OC[C@H](O)COP([O-])(=O)OCC[N+](C)(C)C
LPC 16:0	C24H51NO7P	496.3398	11.43	M+H	2	LC-QTOF-MS	ESI+	104.1070, 184.0733, 496.3429	1.104053	0.0053186	0.087587	CCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OCC(O)COP(O)(=O)OCC[N+](C)(C)C
LPC 18:1	C26H52NO7P	521.6673	11.72	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	1.034959	0.046541	0.18574	[H][C@@](O)(COC(=O)CCC/C=C/CCCC)COP([O-])(=O)OCC[N+](C)(C)C
LPE 22:6	C27H44NO7P	525.2855	11.1	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	1.138017	0.018655	0.13844	[H][C@@](CO)(COP(O)(=O)OCCN)OC(=O)C/C=C/C/C=C/C/C=C/C/C=C/C/C=C/C/C=C/C/C
Fosfolípidos												
PC 18:1	C26H50NO8P	535.3274	8.72	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	2.642507	0.014027	0.12109	CC(=O)O[C@H](COP([O-])(=O)OCC[N+](C)(C)C)COC(=O)CCCCCCC/C=C\CCCCC
PC 18:1 isómero 1	C26H50NO8P	535.3274	8.72	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	2.626424	0.012948	0.11653	CC(=O)O[C@H](COP([O-])(=O)OCC[N+](C)(C)C)COC(=O)CCCCCCC/C=C\CCCCCCC
PC 18:1 isómero 2	C26H50NO8P	535.3274	8.88	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	4.088835	0.029525	0.16433	CC(=O)O[C@H](COP([O-])(=O)OCC[N+](C)(C)C)COC(=O)CCCCCCC/C=C\CCCCC
PC 40:5	C48H80NO8P	829.5622	16.22	M+H	2	LC-QTOF-MS	ESI+	-	1.202772	0.010587	0.11177	CCCCC/C=C/C/C=C/C/C=C/C/CCCCC(=O)O[C@H]([H])(COC(=O)CC/C=C/C/C=C/C/C=C/C/C/C=C/C/C/C)COP([O-])(=O)OCC[N+](C)(C)C
PC 38:7 / PE 41:7 / PE-Nme 40:7	C46H78NO8P	803.5465	15.22	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	1.360176	0.0016622	0.058245	
Fosfatidilserina												
PS 27:1	C33H62NO10P	663.4111	13.56	M+H-H2O	4	LC-QTOF-MS	ESI+	-	2.984435	0.011115	0.11177	CCCCCCCCCCCCC(=O)OC[C@H](COP(O)(=O)OC[C@H](N)C(O)=O)OC(=O)CCCCC/C=C\CCCCC
PS 30:1	C36H68NO10P	705.4581	14.82	M+H-H2O	4	LC-QTOF-MS	ESI+	-	2.652526	0.0041078	0.087587	[H][C@](N)(COP(O)(=O)OC[C@H]([H])(COC(=O)CCCCC/C=C/C/CC)OC(=O)CCCCCCCCCCCCCCC)C(O)=O
PS 22:0	C28H56NO9P	581.3693	4.5	M+H-H2O	4	LC-QTOF-MS	ESI+	-	1.307231	0.029493	0.16433	CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC(=O)OC[C@H](O)COP(O)(=O)OC[C@H](N)C(O)=O
Glicerolípidos												
MG 16:0	C19H38O4	330.277	14.89	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	0.923083	0.015595	0.12447	[H][C@](O)(O)COC(=O)CCCCCCCCCCCCC
Esfingolípidos												
C17 Sphinganine	C17H37NO2	287.2824	9.15	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	0.564177	0.039752	0.17876	CCCCCCCCCCCCC[C@H](O)[C@H](N)CO
C19 Sphingosine-phosphate	C19H40NO5P	393.2644	9.5	M+H-H2O	4	LC-QTOF-MS	ESI+	-	0.718251	0.04693	0.18574	CCCCCCCCCCCCC/C=C/[C@@H](O)[C@H](N)COP(O)(O)=O
Acilcarnitinas												
Myristoleoylcarnitine	C21H40NO4	370.2952	9.5	M+Na	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	0.687129	0.044639	0.18574	CCCC/C=C/CCCCCCC(=O)O[C@H](CC(O)=O)C[N+](C)(C)C
Nonadec-enoylcarnitine	C24H48NO6P	477.3219	11.43	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	1.139653	0.00088043	0.047037	CCCCC/C=C\CCCCCCCCC/C=C\OC[C@H](O)COP(O)(=O)OCCN
Aldehídos lipídicos												
Hexadecenal	C16H30O	238.2297	14.89	M+H	3	LC-QTOF-MS	ESI+	-	0.916248	0.014969	0.12308	CCCCCCCCCCCCC/C=C\O
Phenylacetaldehyde	C8H8O	120.0575	8.96									

METABOLOMICA EN PARTO PRETERMINO