Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2026; 94: e11414.

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11414

Ganancia de peso gestacional y colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable en una población obstétrica mexicana

Total gestational weight gain and clinically probable intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Mexican obstetric population.

Adriana Guadalupe Delgadillo Sandoval,[1] Luis Eduardo Ortega Luna,[2] Miriam Borja Velázquez,[2] Eunice López Muñoz[3,4]

Resumen

OBJETIVO: Estimar la asociación entre la ganancia total del peso gestacional y la colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable, y explorar su capacidad discriminativa interna mediante análisis ROC.
MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo de casos y controles efectuado en 2025, con 60 casos y 63 controles. Los casos se definieron por prurito palmoplantar nocturno, exclusión de hepatopatías alternativas, ultrasonido sin obstrucción y desaparición en el puerperio; sin ácidos biliares disponibles, el desenlace fue clínicamente probable. La ganancia se calculó como peso al ingreso hasta la finalización del embarazo menos peso antes de las 14 semanas. Se usaron curva ROC, índice de Youden, 5000 remuestreos *bootstrap* y regresión penalizada de Firth.
RESULTADOS: La mediana de ganancia fue 17 kg en casos y 9 kg en controles ($p < 0.001$). El área bajo la curva fue 0.978 (IC95%: 0.955-0.993). El umbral exploratorio ≥14 kg mostró una sensibilidad del 85.0% y especificidad del 100.0%; su rendimiento probablemente es optimista. Cada kilogramo adicional se asoció con mayor posibilidad del desenlace (OR ajustada: 2.88; IC95%: 1.88-4.40; $p < 0.001$). La obesidad pregestacional no se asoció.
CONCLUSIONES: Una mayor ganancia total de peso gestacional se asoció con colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable. El umbral de 14 kg es exploratorio y requiere validación externa. La ausencia de ácidos biliares y de mediciones ponderales seriadas impide establecer causalidad o clasificar la ganancia como excesiva.

PALABRAS CLAVE: Colestasis intrahepática del embarazo; ganancia de peso gestacional; curva ROC; obesidad; casos y controles.

Abstract

OBJECTIVE: To estimate the association between total gestational weight gain and clinically probable intrahepatic cholestasis of pregnancy, and to explore its internal discriminative ability using ROC analysis.
MATERIALS AND METHODS: Retrospective case-control study conducted in 2025, with 60 cases and 63 controls. Cases were defined by nocturnal palmoplantar pruritus, exclusion of alternative liver diseases, ultrasound without obstruction, and puerperal resolution; with no bile acids available, the outcome was clinically probable. Gain was calculated as admission weight for pregnancy termination minus weight before

[1] Ginecoobstetra, servicio de Ginecología y Obstetricia.
[2] Ginecoobstetra, residente de Medicina Materno Fetal, Servicio de Medicina Materno Fetal.
[3] Ginecoobstetra, médica adscrita al servicio de Medicina Materno Fetal.
[4] Genetista, jefa de la División de Investigación en Salud.
Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

ORCID
https://orcid.org/0009-0005-8845-8079
https://orcid.org/0000-0002-6552-170X

Recibido: junio 2026
Aceptado: agosto 2026

Correspondencia
Luis Eduardo Ortega Luna.
luios101@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Delgadillo-Sandoval AG, Ortega-Luna LE, Borja-Velázquez M, López-Muñoz E. Ganancia de peso gestacional y colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable en una población obstétrica mexicana. Ginecol Obstet Mex 2026; 94: e11414. https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11414

14 weeks. ROC curve, Youden index, 5000 *bootstrap* resamples, and Firth penalized regression were used.
RESULTS: Median gain was 17 kg in cases and 9 kg in controls ($p < 0.001$). The area under the curve was 0.978 (95% CI: 0.955-0.993). The exploratory ≥14 kg threshold showed 85.0% sensitivity and 100.0% specificity; its performance is probably optimistic. Each additional kilogram was associated with higher odds of the outcome (adjusted OR: 2.88; 95% CI: 1.88-4.40; $p < 0.001$). Pregestational obesity was not associated.
CONCLUSIONS: Greater total gestational weight gain was associated with clinically probable intrahepatic cholestasis of pregnancy. The 14 kg threshold is exploratory and requires external validation. The absence of bile acids and serial weight measurements prevents establishing causality or classifying the gain as excessive.

KEYWORDS: Intrahepatic cholestasis of pregnancy; gestational weight gain; ROC curve; obesity; case-control studies.

ANTECEDENTES

La colestasis intrahepática del embarazo es una hepatopatía específica de la gestación caracterizada por prurito, habitualmente palmoplantar y nocturno, y elevación de los ácidos biliares séricos. La medición de estos analitos es fundamental para confirmar el diagnóstico y estratificar el riesgo para el feto; las concentraciones más altas se relacionan con parto pretérmino, líquido amniótico meconial y muerte del feto.[1-4]

Cuando los ácidos biliares no están disponibles, la combinación de síntomas compatibles, pruebas hepáticas, exclusión de diagnósticos alternativos y desaparición en el puerperio puede sustentar una clasificación clínica probable, pero no sustituye la confirmación bioquímica.[1,2] Esta distinción es especialmente importante porque las aminotransferasas no predicen de manera equivalente los desenlaces fetales.[3]

La relación entre el estado nutricional de la madre y la colestasis no está definida. Una cohorte poblacional china encontró asociaciones diferentes según el índice de masa corporal y la ganancia gestacional,[5] mientras que una investigación mexicana no identificó una asociación independiente entre obesidad y colestasis.[6] En México, la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad limita la utilidad del índice de masa corporal como único marcador de riesgo y hace pertinente estudiar exposiciones dinámicas, como la ganancia de peso.[7]

La expansión del tejido adiposo, la resistencia a la insulina y la comunicación adiposito-hígado pueden acompañarse de dislipidemia, estrés oxidativo y menor reserva metabólica hepatocitaria.[10-13] Estos mecanismos aportan un fundamento fisiopatológico, pero no demuestran que la ganancia total de peso gestacional anteceda o cause la colestasis.

El objetivo del estudio fue: estimar la asociación entre la ganancia total de peso gestacional y la colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable en un diseño retrospectivo de

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11414

casos y controles no pareado. La ganancia se midió al ingreso y a la finalización del embarazo. Además, se exploró mediante análisis ROC la capacidad discriminativa interna de esta variable en pacientes atendidas en una unidad médica de alta especialidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico y retrospectivo con diseño de casos y controles no pareado llevado a cabo en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, entre enero y diciembre de 2025.

Las participantes se identificaron mediante la revisión de los censos de admisión continua, hospitalización y consulta externa, así como del expediente clínico electrónico. El universo fuente correspondió a las pacientes embarazadas atendidas en la misma unidad entre enero y diciembre de 2025. El investigador aplicó los criterios de selección de forma sistemática mediante un instrumento estandarizado. Se incluyeron todos los casos válidos identificados durante el periodo. Para el grupo control se siguió el orden consecutivo de integración de los registros elegibles en la base, hasta completar 63 participantes y conservar una relación aproximada 1:1. Los identificadores 62 a 124 correspondieron a folios consecutivos de investigación asignados durante la salvaguarda de identidad de las pacientes, no a identificadores clínicos. La selección de controles fue no probabilística y no aleatoria. Los casos y controles procedieron del mismo periodo y de la misma población obstétrica fuente. Los registros descartados durante la preselección no quedaron consignados en una bitácora independiente; por ello, la cantidad total no pudo reconstruirse retrospectivamente.

Para el cálculo de muestra *a priori* se planteó una comparación bilateral de dos proporciones independientes, con frecuencia esperada de ganancia total de peso gestacional elevada de 10% en los controles y 30% en los casos, nivel de significación de 0.05, potencia de 80% y relación 1:1. Se estimaron 59 participantes por grupo, 118 en total.[18] La muestra final incluyó 60 casos y 63 controles.

Se incluyeron pacientes con embarazo único y feto vivo, con registro de peso en la primera consulta prenatal antes de las 14 semanas de gestación y peso al ingreso al hospital para la finalización del embarazo. Se excluyeron embarazos múltiples, anomalías fetales mayores o cromosomopatías, hepatopatía o enfermedad biliar preexistente, hepatitis viral activa, cirrosis, colelitiasis sintomática, preeclampsia con características de severidad, síndrome HELLP, hígado graso agudo del embarazo, consumo crónico de alcohol o sustancias hepatotóxicas, corioamnionitis y ruptura prematura de membranas como indicación primaria de finalización pretérmino.

Los casos cursaron con prurito palmoplantar de predominio nocturno sin dermatosis primaria. También contaron con evaluación por parte de los especialistas en Medicina materno fetal, revisión de antecedentes, transaminasas, bilirrubinas, serologías sin causa alternativa y ultrasonido de hígado y vías biliares sin causa obstructiva. Además, se documentó la desaparición del prurito y la normalización clínica o bioquímica durante el puerperio. La elevación de las aminotransferasas se consideró un dato de apoyo, pero no un requisito obligatorio. Debido a la falta de disponibilidad de ácidos biliares séricos, el desenlace se denominó colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable. Los controles no tuvieron prurito compatible ni hepatopatía gestacional documentada.

Los elementos disponibles para definir mayor certeza clínica (prurito típico, exclusión de una causa hepatobiliar alternativa, ultrasonido sin obstrucción y desaparición en el puerperio) fueron requisitos de inclusión y se encontraron en los 60 casos. Por ello, un análisis de sensibilidad restringido a esos criterios reproduciría la misma cohorte y no se definió un subgrupo adicional de mayor certeza.

La ganancia total de peso gestacional se calculó como la diferencia entre el peso registrado en la primera consulta prenatal, determinada antes de las 14 semanas de gestación, y el peso al ingreso para la finalización del embarazo. El índice de masa corporal basal se obtuvo al dividir el peso entre la talla al cuadrado. La obesidad se definió como un IMC ≥ 30 kg/m². El umbral ≥ 14 kg se determinó después del análisis mediante el índice de Youden y se consideró una categoría operacional exploratoria. Este punto de corte no sustituyó las recomendaciones clínicas basadas en IMC y duración de la gestación. Debido a la variación en las semanas de embarazo a la primera consulta y a la ausencia de mediciones ponderales seriadas, no se calculó una tasa semanal de incremento ni se clasificó la adecuación de esta variable según el IMC.

El peso al ingreso y a la finalización del embarazo pudo registrarse después del inicio del prurito o del diagnóstico. Por lo tanto, la ganancia total de peso gestacional se interpretó únicamente como una característica antropométrica acumulada observada al final del embarazo y no como un antecedente temporal demostrado. No se asumió que la ganancia total de peso gestacional precediera a la colestasis. La magnitud acumulada depende, también, de la duración de la gestación; además, los casos finalizaron el embarazo a menos semanas de gestación que los controles. Las semanas de gestación al nacimiento no se incorporaron como covariable del modelo etiológico porque ocurre después del diagnóstico y puede estar modificada por la conducta obstétrica.

En ausencia de pesos seriados y puesto que el peso basal se obtuvo en la primera consulta prenatal en distintos momentos antes de las 14 semanas, no se efectuó una estandarización semanal. Estas condiciones introducen riesgo de causalidad inversa y confusión residual.

Las variables continuas se evaluaron con la prueba de Shapiro-Wilk. Según la distribución, se utilizaron la t de Welch o la U de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se emplearon χ^2 o prueba exacta de Fisher. El análisis se efectuó por casos completos y no se hizo imputación. Se construyó una curva ROC para la ganancia total de peso gestacional. El punto de corte se seleccionó con el máximo índice de Youden.[14,15] El IC95% del área bajo la curva y la estabilidad del umbral se examinaron mediante 5000 muestras *bootstrap* estratificadas, obtenidas por remuestreo con reemplazo. Este procedimiento *bootstrap* se consideró una evaluación interna de estabilidad, no una validación externa. Tampoco elimina por completo el optimismo derivado de seleccionar y evaluar el umbral en la misma muestra. Debido a que ningún control tuvo ganancia ≥ 14 kg, la razón de momios cruda del umbral se estimó con corrección de Haldane-Anscombe.

La asociación ajustada se estimó mediante regresión logística penalizada de Firth por la separación marcada entre grupos.[16,17] La ganancia total de peso gestacional se conservó como variable continua. Las covariables del modelo principal se definieron antes de la interpretación por plausibilidad clínica: obesidad pregestacional, hipotiroidismo y diabetes durante el embarazo. Si bien la cantidad de embarazos difirió entre grupos en el análisis bivariado, no se incorporó al modelo principal. Esta variable no había sido preespecificada como confusor causal de la relación entre ganancia total de peso gestacional y colestasis. Añadirla solo por su significación bivariada habría constituido una selección *post hoc* de covariables. En el

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11414

contexto de separación marcada, 60 eventos y estimaciones imprecisas para algunas covariables, se privilegió un modelo parsimonioso. La posibilidad de confusión residual por antecedente obstétrico se reconoció como limitación.

Las pruebas convencionales de calibración se interpretaron con cautela por la separación y el tamaño de la muestra; por ello, se priorizaron la estimación penalizada, los intervalos de confianza y la evaluación interna de estabilidad del análisis ROC con *bootstrap*. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. El análisis se efectuó con SigmaPlot 11.0 y rutinas estadísticas complementarias para regresión penalizada y *bootstrap*.

El protocolo fue aprobado por el comité local de investigación y ética en investigación en salud de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala, con registro F-2025-3606-016, el 11 de febrero de 2025. Por su diseño retrospectivo, basado exclusivamente en revisión de expedientes y sin intervención de las participantes, se clasificó como investigación sin riesgo y se otorgó dispensa del consentimiento informado. La información se extrajo a una base sin riesgo de identidad de las pacientes mediante folios consecutivos, sin nombres, números de seguridad social ni identificadores personales directos, y se resguardó conforme a la Declaración de Helsinki, las pautas CIOMS y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

RESULTADOS

Se analizaron 123 pacientes: 60 casos con colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable y 63 controles. Las variables del modelo estuvieron disponibles en las participantes incluidas. La edad de las madres y el índice de masa corporal basal fueron semejantes entre grupos; la cantidad de embarazos fue menor en los casos y se interpretó solo como una diferencia basal descriptiva, no como un factor independiente del desenlace. El hipotiroidismo y la diabetes durante el embarazo fueron más frecuentes en el análisis bivariado, mientras que la obesidad pregestacional y la hipertensión no mostraron diferencias.

La ganancia total de peso gestacional fue de 17 kg (rango intercuartílico: 15-19) en los casos y 9 kg (8-10) en los controles ($p < 0.001$). La distribución mostró escaso traslape entre grupos. **Figura 1, Cuadro 1**

El área bajo la curva de la ganancia total de peso gestacional fue 0.978 (IC95% *bootstrap*: 0.955-0.993). El máximo índice de Youden correspondió a ≥ 14 kg. Con este umbral, la sensibilidad fue del 85.0% (IC95%: 73.4-92.9) y la especificidad del 100.0% (IC95%: 94.3-100.0). El índice de Youden fue 0.85. Alcanzaron el umbral 51 de 60 casos y ninguno de los 63 controles. Tanto el área bajo la curva como la especificidad del 100% describen la capacidad discriminativa interna observada en esta muestra. El umbral fue derivado y evaluado en los mismos datos. Aun con *bootstrap*, esta es una evaluación interna de estabilidad y el rendimiento quizá sea optimista. El valor de 14 kg se consideró exclusivamente exploratorio y no debe proponerse para práctica clínica. **Cuadro 2, Figura 2**

En 5000 muestras *bootstrap*, 14 kg fue el punto de corte más frecuente, pero los umbrales se encontraron entre 11 y 15 kg. La separación completa produjo una razón de momios cruda corregida de 714.0 (40.42-12612.90), magnitud inestable que no debe interpretarse como estimación clínica precisa. **Cuadro 3, Figura 3**

Por los criterios de inclusión, los 60 casos cursaron con prurito palmoplantar de predominio nocturno, ultrasonido hepatobiliar sin causa obstructiva, investigación etiológica sin una causa alternativa documentada y alivio durante

el puerperio. Esta última se documentó en el expediente mediante desaparición del prurito y normalización clínica o bioquímica durante el puerperio.

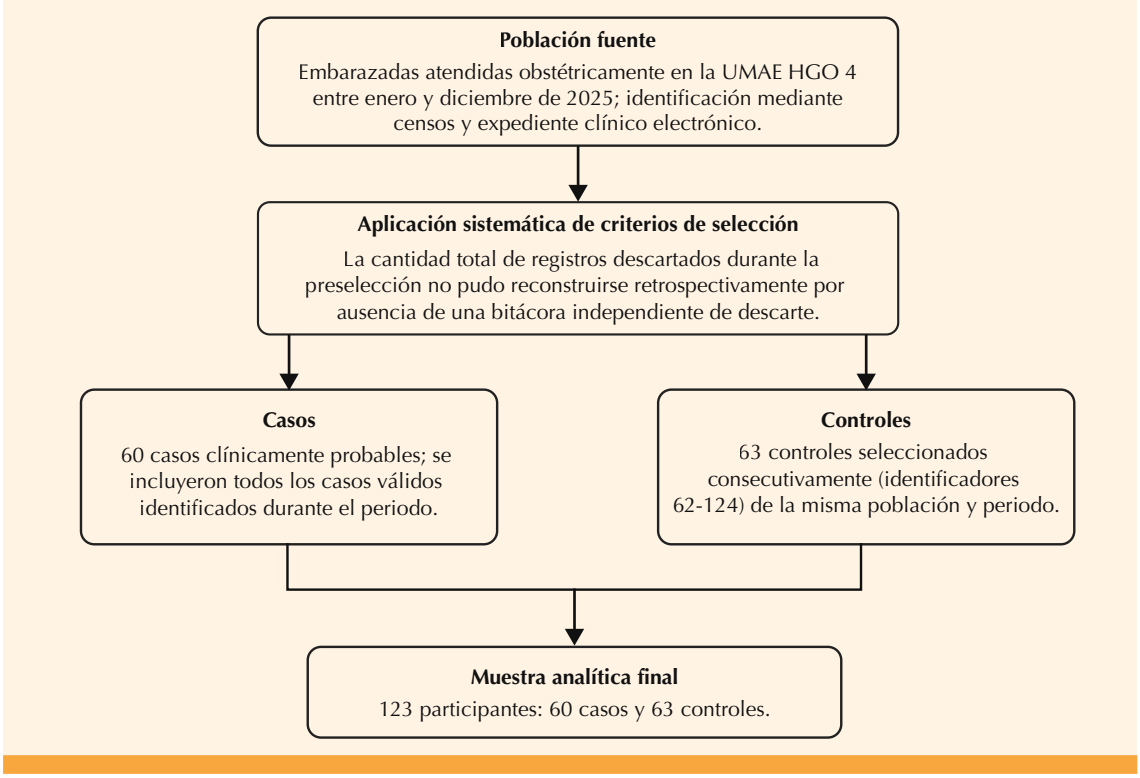


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de participantes conforme a STROBE.

Cuadro 1. Características de las madres, antropométricas y obstétricas

Variable	Casos (n = 60)	Controles (n = 63)	OR cruda (IC 95%)	Valor p
Edad de las madres en años	27.27 ± 5.25	28.71 ± 4.60	—	0.107
Embarazos	2 (1-2)	2 (2-3)	—	0.009
IMC pregestacional, kg/m²	26.66 (22.77-29.67)	26.32 (23.63-29.32)	—	0.883
Obesidad pregestacional	14 (23.3%)	14 (22.2%)	1.07 (0.46-2.47)	0.883
Hipotiroidismo	18 (30.0%)	8 (12.7%)	2.95 (1.17-7.43)	0.019
Diabetes durante el embarazo	13 (21.7%)	5 (7.9%)	3.21 (1.07-9.65)	0.031
Hipertensión durante el embarazo	7 (11.7%)	8 (12.7%)	0.91 (0.31-2.68)	0.861
Nacimiento por cesárea	45 (75.0%)	24 (38.1%)	4.88 (2.25-10.58)	< 0.001
Ganancia total de peso gestacional (kg)	17 (15-19)	9 (8-10)	—	< 0.001

Datos expresados en media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o n (%). Comparaciones mediante t de Welch, U de Mann-Whitney, χ^2 o prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11414

Cuadro 2. Capacidad discriminativa de la ganancia total de peso gestacional

Indicador	Estimación	IC95%
Área bajo la curva	0.978	0.955-0.993
Punto de corte exploratorio por índice de Youden	≥14 kg	—
Sensibilidad	85.0%	73.4-92.9
Especificidad	100.0%	94.3-100.0
Índice de Youden	0.85	—
Casos con ganancia ≥14 kg	51/60 (85.0%)	—
Controles con ganancia ≥14 kg	0/63 (0.0%)	—

IC95% del área bajo la curva estimado mediante 5000 muestras *bootstrap* estratificadas, obtenidas por remuestreo con reemplazo. El procedimiento *bootstrap* evaluó estabilidad interna, no validación externa. El punto de corte se derivó y evaluó en la misma muestra y debe considerarse estrictamente exploratorio; la especificidad de 100% no debe extrapolarse a otras poblaciones. El umbral no representa un límite nutricional, diagnóstico o de tamizaje y no debe emplearse en la práctica clínica sin validación externa. En un estudio de casos y controles no se estimaron valores predictivos poblacionales.

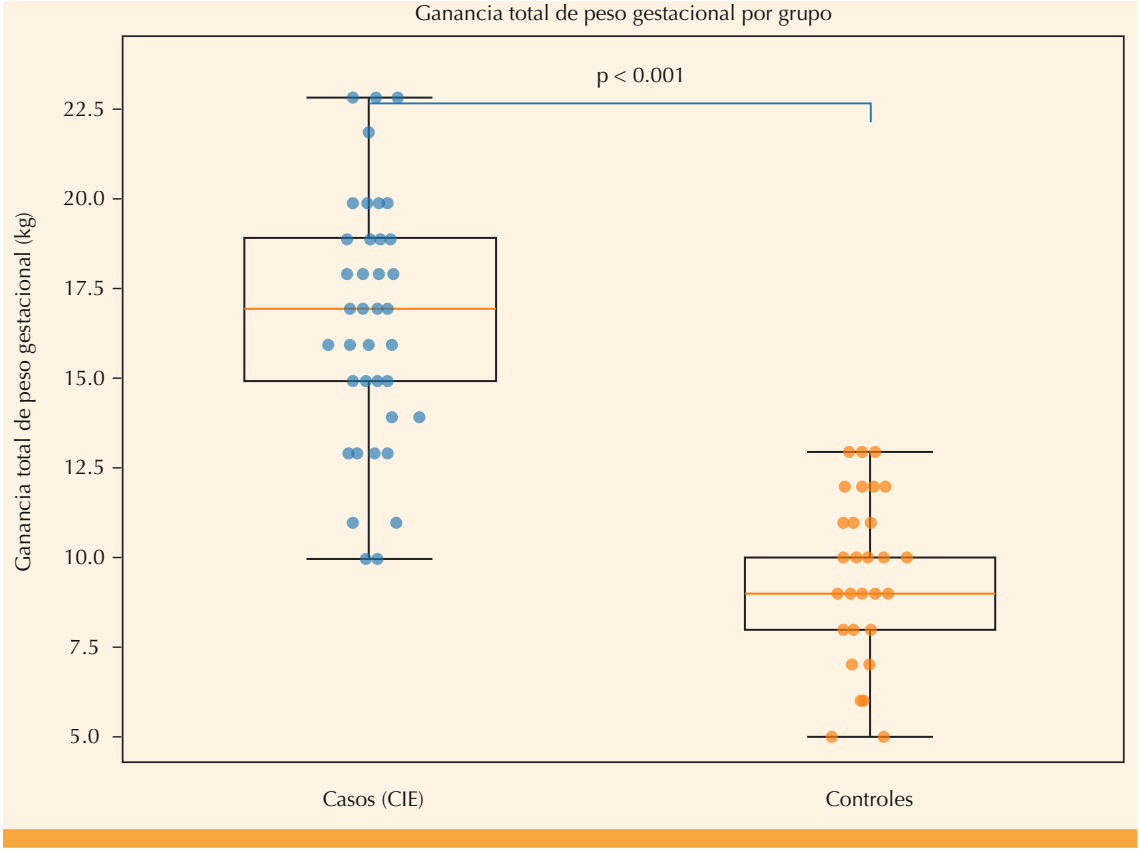


Figura 2. Distribución de la ganancia total de peso gestacional en casos y controles. Los casos tuvieron una mediana de 17 kg (rango intercuartílico: 15-19) y los controles 9 kg (8-10); p < 0.001 mediante U de Mann-Whitney.

Cuadro 3. Perfil bioquímico y desenlaces perinatales

Variable	Casos (n = 60)	Controles (n = 63)	Valor de p
Aspartato aminotransferasa, U/L	54 (28-87.5)	16 (12-20)	< 0.001
Alanina aminotransferasa, U/L	57.5 (30.75-120)	16 (13-23)	< 0.001
Bilirrubina total, mg/dL	0.44 (0.37-0.60)	0.50 (0.36-0.60)	0.629
Semanas de gestación al nacimiento	37 (36-38)	38 (37-39)	0.002
Peso al nacer, g	2830.82 ± 468.62	2986.11 ± 411.88	0.054
Apgar a los 5 minutos	9 (8-9)	9 (9-9)	< 0.001
Dificultad respiratoria	30 (50.0%)	4 (6.3%)	< 0.001
Ingreso a cunero patológico	26 (43.3%)	4 (6.3%)	< 0.001
Ingreso a UCIN/UTIN	2 (3.3%)	0 (0.0%)	0.236
Muerte perinatal	1 (1.7%)	0 (0.0%)	0.488

Datos expresados en media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o n (%). UCIN/UTIN: unidad de cuidados intensivos o intermedios neonatales. Los valores de p se calcularon mediante U de Mann-Whitney para variables cuantitativas con distribución no normal, t de Welch para variables cuantitativas con distribución normal y χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, según las frecuencias esperadas. AST, ALT y bilirrubina se mantuvieron continuas porque el registro retrospectivo no consignó de forma uniforme un único límite superior de referencia para su dicotomización. Las comparaciones perinatales y neonatales son descriptivas y no están ajustadas por semanas de gestación al nacimiento ni por conducta obstétrica; por ello, no permiten atribución causal.

Las concentraciones de aspartato y alanina aminotransferasa fueron mayores en los casos, mientras que la bilirrubina total no difirió. El registro retrospectivo no conservó de manera uniforme un único límite superior de referencia para clasificar cada determinación como alterada o normal; por ello, no se efectuó una dicotomización *post hoc* con un punto de corte arbitrario y los analitos se reportaron como variables continuas.

En comparaciones descriptivas no ajustadas, los casos tuvieron menos semanas de gestación al nacimiento, mayor frecuencia de cesárea, dificultad respiratoria e ingreso a cunero patológico. Estas diferencias no se interpretaron como consecuencias atribuibles a la colestasis ni a la ganancia total de peso gestacional, porque las semanas de gestación al nacimiento y la conducta obstétrica pueden explicar parte de ellas. El peso del neonato, el ingreso a cuidados intensivos o intermedios y la muerte perinatal no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

En la regresión penalizada, cada kilogramo adicional de ganancia total de peso gestacional se asoció con mayor posibilidad de pertenecer al grupo con colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable (RM ajustada: 2.88; IC95%: 1.88-4.40; p < 0.001). El hipotiroidismo conservó asociación, aunque con un intervalo amplio. La obesidad pregestacional y la diabetes no fueron significativas después del ajuste. La inversión del estimador de diabetes y la amplitud de los intervalos sugieren inestabilidad del modelo y no deben interpretarse como efecto protector. **Cuadro 4, Figura 4**

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11414

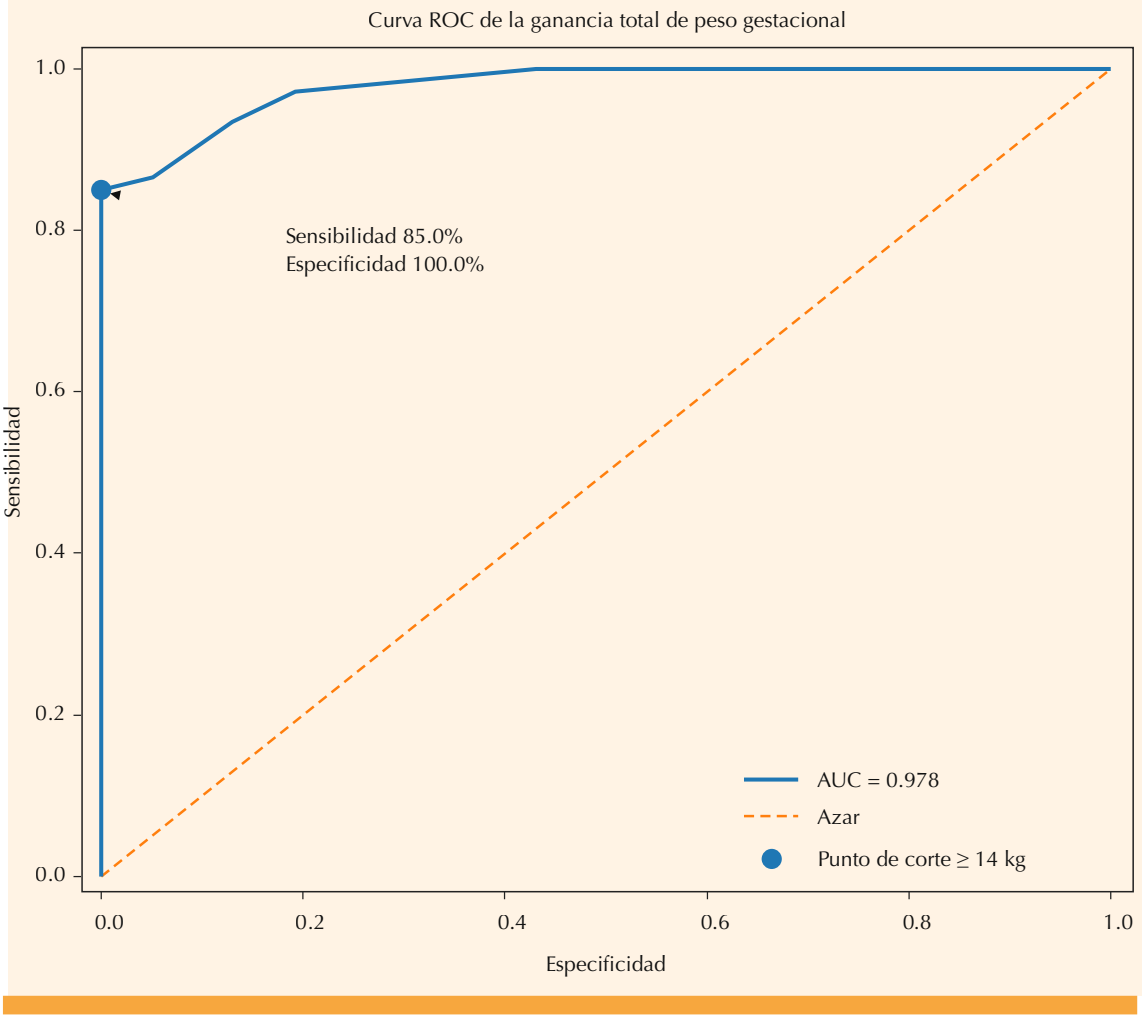


Figura 3. Curva ROC de la ganancia total de peso gestacional. Área bajo la curva de 0.978 (IC95% *bootstrap*: 0.955-0.993). El punto de corte exploratorio ≥14 kg alcanzó sensibilidad de 85.0% y especificidad de 100.0% en la muestra analizada. Estas cifras corresponden a capacidad discriminativa interna y probablemente optimista porque el umbral se derivó y evaluó en los mismos datos; no debe utilizarse como criterio clínico sin validación externa independiente.

Cuadro 4. Regresión logística penalizada de Firth para colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable

Variable	OR ajustada	IC95%	Valor de p
Ganancia total de peso gestacional (kg)	2.88	1.88-4.40	< 0.001
Obesidad pregestacional	1.22	0.23-6.35	0.812
Hipotiroidismo	7.53	1.12-50.72	0.038
Diabetes durante el embarazo	0.24	0.02-2.81	0.254

Modelo con 123 observaciones y 60 eventos. La ganancia total de peso gestacional se mantuvo como variable continua. La amplitud de algunos intervalos refleja el tamaño de muestra y la separación marcada entre grupos.

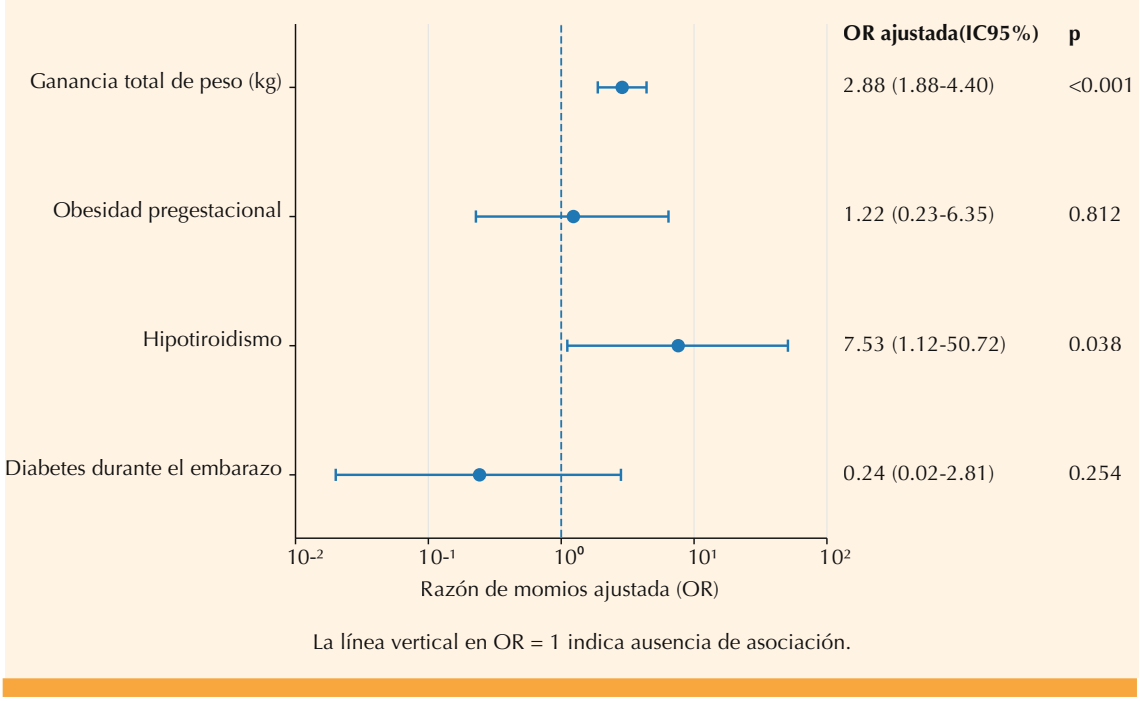


Figura 4. Modelo de regresión logística penalizada de Firth.
La línea vertical en OR = 1 representa ausencia de asociación. Los intervalos amplios deben interpretarse con cautela.

DISCUSIÓN

El hallazgo principal fue una diferencia amplia en la ganancia total de peso gestacional: 17 kg en los casos y 9 kg en los controles. Esta asociación permaneció en el modelo penalizado, mientras que la obesidad pregestacional no distinguió a los grupos. La magnitud de la ganancia total de peso gestacional observada distinguió a los grupos más que el índice de masa corporal basal; sin embargo, el diseño y el momento de la medición final no permiten afirmar que la ganancia total de peso gestacional antecediera o provocara la enfermedad.

La elevada área bajo la curva describe el escaso traslape entre los grupos estudiados. El área bajo la curva de 0.978 y la especificidad del 100% son estimaciones llamativas, pero corresponden a la capacidad discriminativa interna observada en la misma muestra en la que se seleccionó el umbral. El *bootstrap* aportó una evaluación interna de estabilidad, no una validación externa, y no elimina por completo el optimismo de derivar y evaluar el punto de corte en los mismos datos. Si bien 14 kg fue el punto más frecuente en las muestras *bootstrap*, los umbrales se ubicaron entre 11 y 15 kg y no hubo controles expuestos, condiciones que refuerzan la posibilidad de sobreestimación. Por ello, ≥ 14 kg debe considerarse exclusivamente un hallazgo exploratorio: no constituye una definición universal de ganancia excesiva, un criterio diagnóstico o de tamizaje, ni una recomendación clínica o nutricional.[14,15]

Lo aquí encontrado difiere de una cohorte china en la que la ganancia insuficiente se asoció con mayor frecuencia de colestasis y la ganancia excesiva mostró una asociación inversa.[5] Las diferencias pueden relacionarse con la población, la definición de exposición, el índice de

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11414

masa corporal inicial, las semanas de gestación a la medición y la confirmación bioquímica. La falta de asociación con obesidad basal es congruente con una investigación mexicana que no identificó una relación independiente uniforme.[6]

La expansión adipocitaria, la resistencia a la insulina, las alteraciones de adipocinas y el aumento de ácidos grasos libres pueden incrementar la carga metabólica hepática e interactuar con las vías hormonales y genéticas de FXR, NTCP y BSEP.[10-13] Esta propuesta apoya la hipótesis, pero no sustituye la demostración de temporalidad.

El hipotiroidismo fue más frecuente entre los casos y mantuvo asociación después del ajuste, aunque el intervalo de confianza fue amplio. La amplitud del intervalo indica imprecisión de la estimación, atribuible al tamaño de muestra.

La diabetes fue más frecuente en el análisis bivariado, en concordancia con estudios que relacionan ambas enfermedades,[8,9] pero perdió significación e invirtió su estimador en el modelo penalizado, lo que sugiere inestabilidad por el tamaño de muestra, la separación y la correlación con la ganancia total de peso gestacional.

Los casos finalizaron el embarazo antes y, en las comparaciones descriptivas, mostraron mayor frecuencia de dificultad respiratoria e ingreso del neonato a sala de cuidados, hallazgos semejantes a los descritos en series latinoamericanas y mexicanas.[19,20] Estas diferencias no pueden atribuirse causalmente a la colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable ni a la ganancia total de peso gestacional. Las menos semanas de gestación al nacimiento y la conducta obstétrica, incluida la finalización anticipada del embarazo, pueden explicar una parte sustancial de los contrastes observados.

Las principales limitaciones fueron el diseño retrospectivo, la procedencia de un solo centro, la selección consecutiva no aleatoria de controles y la dependencia de registros clínicos. Los 63 controles se tomaron siguiendo el orden consecutivo de integración de los registros elegibles en la base (folios de investigación 62 a 124), sin un mecanismo probabilístico de selección; por ello, no puede excluirse sesgo de selección. Aunque casos y controles provinieron del mismo periodo y población fuente, no existió una bitácora independiente que permitiera reconstruir el número total y los motivos individuales de descarte durante la preselección. La limitación diagnóstica más importante fue la ausencia de ácidos biliares, por lo que no fue posible confirmar bioquímicamente la enfermedad, clasificar su gravedad ni relacionar la ganancia total de peso gestacional con la concentración máxima de ácidos biliares.

Además, el peso al ingreso y a la finalización del embarazo pudo medirse después del inicio de los síntomas, lo que impide asegurar temporalidad y permite causalidad inversa; por tanto, los datos no demuestran que la ganancia total de peso gestacional precediera a la colestasis. La ganancia total de peso gestacional depende de la duración de la gestación y los casos finalizaron antes que los controles. Si bien el peso basal se obtuvo en la primera consulta prenatal antes de las 14 semanas de gestación, las participantes fueron evaluadas en diferentes momentos dentro de este intervalo y no se dispuso de una trayectoria ponderal seriada; por ello, no fue posible calcular una tasa semanal fiable ni clasificar la adecuación de la ganancia según el IMC. Las semanas de gestación transcurridas al nacimiento, potencialmente modificadas por el diagnóstico y la conducta obstétrica, no se utilizaron como covariable etiológica. La cantidad de embarazos mostró una diferencia basal entre grupos, pero no fue una covariable preespecificada; en consecuencia, no puede excluirse confusión residual por antecedente obstétrico.

El punto de corte fue derivado y evaluado en la misma muestra. La evaluación con *bootstrap* fue solo interna, por lo que la capacidad dis-

criminativa observada quizá sea optimista. Por último, un diseño de casos y controles no permite estimar la incidencia ni los valores predictivos poblacionales.

Entre las fortalezas del estudio están: la definición explícita y uniforme de colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable, la exigencia de prurito típico, exclusión sistemática de diagnósticos alternativos, ultrasonido sin obstrucción y desaparición durante el puerperio en todos los casos, así como un grupo control contemporáneo, el cálculo muestral verificable, el análisis ROC con *bootstrap* y el uso de regresión penalizada ante separación. Los resultados justifican una cohorte prospectiva con pesos seriados, medición de ácidos biliares y validación externa del hallazgo asociado con la ganancia total de peso gestacional según el IMC y las semanas de gestación.

CONCLUSIONES

En esta población hospitalaria, una mayor ganancia total de peso gestacional se asoció con colestasis intrahepática del embarazo clínicamente probable, mientras que la obesidad pregestacional no mostró asociación independiente. El umbral ≥ 14 kg tuvo alta capacidad discriminativa interna aparente, pero fue derivado y evaluado en la misma muestra; aun con *bootstrap*, su rendimiento quizá sea optimista y no debe trasladarse a la práctica clínica. No constituye un criterio diagnóstico, de tamizaje ni una recomendación nutricional. La ausencia de ácidos biliares séricos, la medición del peso al ingreso hasta la finalización del embarazo potencialmente posterior al inicio del cuadro, la variabilidad en las semanas de gestación a la primera consulta dentro de las primeras 14 semanas y la ausencia de una trayectoria ponderal seriada impiden establecer causalidad o clasificar la ganancia como excesiva conforme a las recomendaciones clínicas. Los desenlaces neonatales observados deben interpretarse como asociaciones descriptivas potencialmente influidas por las semanas de gestación al nacimiento y la conducta obstétrica. Estos hallazgos requieren confirmación en estudios prospectivos con determinación seriada de ácidos biliares, seguimiento longitudinal del peso y validación externa independiente.

DECLARACIONES

Aprobación ética: protocolo aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 4 Luis Castelazo Ayala, registro F-2025-3606-016, el 11 de febrero de 2025. Investigación retrospectiva sin riesgo, con dispensa de consentimiento informado; los datos quedaron bajo resguardo de identidad de las pacientes mediante folios consecutivos y sin identificadores personales directos.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: el estudio no recibió financiamiento externo.

Contribución de los autores: Adriana Guadalupe Delgadillo Sandoval: conceptualización, investigación, adquisición y depuración de datos, redacción inicial. Luis Eduardo Ortega Luna: metodología, análisis formal, visualización, interpretación y revisión crítica. Miriam Borja Velázquez: supervisión clínica, recursos, validación y revisión crítica. Eunice López Muñoz: supervisión institucional y revisión crítica. Todos los autores aprobaron la versión final.

Disponibilidad de datos: los datos no se encuentran disponibles públicamente por contener información clínica institucional; podrán evaluarse mediante solicitud razonada y autorización institucional.

Uso de inteligencia artificial: se utilizó una herramienta de inteligencia artificial generativa como apoyo para organización, revisión de estilo y claridad. Los autores verificaron el contenido, las cifras, la interpretación y las referencias y asumen responsabilidad íntegra por el manuscrito.

Permisos: todos los cuadros y figuras son originales.

REFERENCIAS

1. Nana M, Medina V, Maxwell C, Eslick A, et al. FIGO guideline on liver disease and pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2025; 170 (1): 28-48. https://doi.org/10.1002/ijgo.70161

https://doi.org/10.24245/gom.v94id.11414

2. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Lee RH, Greenberg M, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2021; 224 (2): B2-B9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.002
3. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet 2019; 393 (10174): 899-909. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4
4. Hague WM, Callaway L, Chambers J, Ching S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management. A consensus statement of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2023; 63 (5): 656-65.
5. Gao XX, Ye MY, Liu Y, Li JY, Li L, Chen W, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. Sci Rep 2020; 10: 16307. https://doi.org/10.1038/s41598-020-73378-5
6. Valdovinos-Bello V, García-Romero CS, Cervantes-Peredo A, García-Gómez E, et al. Body mass index implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy and placental histopathological alterations. Ann Hepatol 2023; 28 (1): 100879. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100879
7. Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, et al. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. Salud Publica Mex 2023; 65 Supl 1: S238-S247.
8. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 176: 80-85. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.12.037
9. Liu C, Gao J, Liu J, Wang X, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. Ann Transl Med 2020; 8 (23): 1574. https://doi.org/10.21037/atm-20-4879
10. Tang M, Xiong L, Cai J, Fu J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: insights into pathogenesis and advances in omics studies. Hepatol Int 2024; 18 (1): 50-62.
11. Sousa D, Magalhães CC, Matafome P, Pereira SP. Adipose tissue-liver cross-talk: a route to hepatic dysfunction in pregnant women with obesity. Biosci Rep 2024; 44 (8): BSR20231679.
12. Abu-Hayyeh S, Martinez-Becerra P, Sheikh Abdul Kadir SH, Selden C, et al. Inhibition of Na+-taurocholate co-transporting polypeptide-mediated bile acid transport by cholestatic sulfated progesterone metabolites. J Biol Chem 2010; 285 (22): 16504-16512.
13. Van Mil SWC, Milona A, Dixon PH, Mullenbach R, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 2007; 133 (2): 507-516.
14. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer 1950; 3 (1): 32-35.
15. Ruopp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden Index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. Biom J 2008; 50 (3): 419-430.
16. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. Biometrika 1993; 80 (1): 27-38.
17. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. Stat Med 2002; 21 (16): 2409-2419.
18. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in epidemiologic studies. Caspian J Intern Med 2011; 2 (4): 289-298.
19. Palacios-Llorente MA, Ramírez-Sierra L, Campo-Campo MN, Sanín-Blair JE, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales. Ginecol Obstet Mex 2019; 87 (9): 567-75. https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3070
20. Ibargüengoitia-Ochoa F, García-Romero CS, Sepúlveda-Rivera CM, Lira-Plascencia J, et al. Desenlaces perinatales, en un centro de tercer nivel de México, de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Ginecol Obstet Mex 2021; 89 (10): 760-769. https://doi.org/10.24245/gom.v89i10.5664