

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL TITULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**Colestasis intrahepática gestacional como factor de riesgo para
preeclampsia en gestantes del hospital II-2 Tarapoto**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Peña León, José Manuel

Asesor:

Villamizar Hernández, Daniel

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4012-9020>

TRUJILLO – PERÚ

2023

Colestasis intrahepática gestacional como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes del hospital II-2 Tarapoto

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

19%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

14%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

15%

2

Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego

Trabajo del estudiante

3%

3

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

Declaración de originalidad

Yo, Daniel Villamizar Hernández, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA EN GESTANTES EN EL HOSPITAL II-2 TARAPOTO", autor José Manuel Peña León, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 19%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 29 de marzo del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA EN GESTANTES EN EL HOSPITAL II-2 TARAPOTO", y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 25 de JULIO del 2023


DANIEL VILLAMIZAR HERNANDEZ

CE: 002476207

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4012-9020>


JOSE MANUEL PEÑA LEON
DNI 45823653

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Colestasis intrahepática gestacional como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes del Hospital II-2 Tarapoto.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Salud materno infantil

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Unidad de Segunda Especialidad de la Escuela de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autor: M.C. José Manuel Peña León.

5.2. Asesor: Dr. Daniel Villamizar Hernández.

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital II-2 Tarapoto

7. DURACIÓN: 6 meses

Fecha de Inicio: 1 de enero 2023

Fecha de Término: 30 de junio del 2023

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN

El hígado, el centro del metabolismo, tiene funciones complicadas, que incluyen la síntesis y secreción de proteínas, la biotransformación de biomoléculas, el metabolismo de carbohidratos, el metabolismo de lípidos y el metabolismo de ácidos biliares, numerosas enzimas se sintetizan en el hígado y se ha informado que muchas de estas enzimas son marcadores para evaluar la salud del hígado, además, se ha informado que algunos de ellos, se asocian positivamente con la hipertensión. La síntesis y secreción de ácidos biliares es relevante y se ha descubierto que la bilirrubina es parte del sistema digestivo en las últimas décadas y es importante para la digestión del quilo y la absorción de vitaminas liposolubles, cada vez más evidencia muestra que puede ser una molécula de señalización que participa en la aparición de muchas enfermedades, incluida la hipertensión. La colestasis del embarazo que se desarrolla durante la gestación, es una condición específica para el período de embarazo, que se resuelve de manera relativamente rápida y espontánea después de su finalización, pero puede reaparecer en posteriores embarazos (hasta el 90% de los embarazos posteriores), a menudo con un curso más intenso, se diagnostica sobre la base de síntomas clínicos típicos, anomalías de laboratorio, y diagnóstico diferencial excluyendo otras causas de prurito cutáneo y disfunción hepática en la mujer embarazada, la enfermedad no está asociada con anomalías detectadas en las imágenes. Se determinará si la colestasis intrahepática gestacional es factor de riesgo para preeclampsia en gestantes del Hospital II-2 Tarapoto con el cálculo del riesgo relativo e intervalo de confianza al 95%.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colestasis intrahepática gestacional (CIG), es característica de la gestación, sin embargo ya se están desarrollando casos en el primer trimestre del embarazo; la enfermedad ocurre a diferentes velocidades; la

incidencia media se mantiene en el nivel de 0.2 a 15.6%, pero muestra una gran variación étnica, geográfica y estacional; la incidencia de CIG más elevada se registra en países sudamericanos, especialmente en Chile y Bolivia¹.

Se cree que el desarrollo de la CIG es el resultado de muchos factores, tales como: predisposición genética, factores hormonales, factores ambientales y deficiencias nutricionales, y la influencia de las enfermedades crónicas en la predisposición a desarrollar colestasis, cabe destacar la mayor incidencia de la enfermedad tanto en embarazos gemelares (21%) como en embarazos obtenidos por fecundación in vitro en comparación con los embarazos obtenidos por concepción natural (2,7 % frente a 0,7 %)².

La tasa de incidencia de preeclampsia ha aumentado en las últimas décadas lo que sugiere que será cada vez más importante en los años por venir, su incidencia varía de 4 a 25%, en la última mitad del siglo, la incidencia de la preeclampsia y la mortalidad materna han disminuido significativamente, en nuestro entorno la mortalidad materna sigue siendo muy alta³. La prevalencia varía entre diferentes regiones, como 1.0% en el este Mediterráneo y 5,6% en África⁴.

¿Es la colestasis intrahepática gestacional factor de riesgo para preeclampsia en gestantes del Hospital II-2 Tarapoto?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Liu C, et al (China, 2020); revisaron los resultados maternos y perinatales adversos de la CIG en población china e investigaron la asociación con diabetes gestacional y preeclampsia, en mujeres con embarazos únicos en 14 hospitales representativos. Se incluyeron en el estudio un total de 95.728 partos únicos, y entre estos, 911 embarazos fueron diagnosticados con CIG, lo que resultó en una incidencia del 0,95%. Las mujeres con CIG

eran más propensas a tener diabetes gestacional [(ORa), 1,406; IC del 95 %, 1,179–1,677; P<0,001] y preeclampsia (aOR, 2,241; IC del 95 %, 1,678–2,992; P<0,001) así como parto prematuro iatrogénico (aOR, 2,449; IC 95 %, 1,92–3,122; P<0,001) e ingreso a UCI (ORa, 1,572; IC 95 %, 1,318–1,874; P<0,001)⁵.

Mor M, et al (Norteamérica, 2020); investigaron la asociación entre la colestasis intrahepática del embarazo y la preeclampsia, por medio de un estudio retrospectivo unicéntrico; el grupo de estudio incluyó a 180 mujeres (162 gestaciones únicas y 18 gestaciones gemelares) que fueron diagnosticadas con CIG según la presentación clínica, enzimas hepáticas elevadas y ácidos biliares. El grupo de referencia incluyó a 1618 mujeres (1507 gestaciones únicas y 111 gestaciones gemelares) durante el período de estudio. La incidencia de CIG fue de 0,36%, la incidencia de preeclampsia fue mayor en mujeres con CIG en comparación con el grupo de referencia (7,78 % frente a 2,41 %, aOR, 3,74, IC del 95 %: 12,0-7,02, p < 0,0001), ya sea sin (3,89 % frente a 1,61 %, aOR 2,83, IC 95% 1,23-6,5, p = 0,145) o con rasgos graves (3,89% vs 0,80%, ORa 5,17 IC 95% 2,14-12,50, p = 0,0003). Tanto para embarazos únicos como gemelares, las tasas generales de preeclampsia fueron más altas en el grupo de CIG (5,56 % frente a 2,19 %, ORa 2,91 IC del 95 % 1,39-6,07 p = 0,0045; y 27,78 % frente al 5,41 %, ORa 10,9 IC del 95 % 2,16-47,19 , p = 0,0033, respectivamente)⁶.

Raz Y, et al (Croacia, 2016); valoraron la relación entre la colestasis intrahepática del embarazo y preeclampsia, el grupo de estudio incluyó a 78 mujeres (54 embarazos únicos y 24 embarazos gemelares) a las que se les había diagnosticado CIG según la presentación clínica, enzimas hepáticas elevadas y ácidos biliares totales elevados (>10 µmol/L). La gravedad de la enfermedad se basó en los niveles totales de ácidos biliares como grave (>40 µmol/L), moderada (20-40 µmol/L) o leve (10-20 µmol/L). Los grupos de control estaban compuestos por mujeres aparentemente sanas con

embarazos únicos (n = 200) y gemelares (n = 100) que se extrajeron al azar. La incidencia total de preeclampsia fue significativamente mayor para las pacientes con CIG que tuvieron embarazos únicos y gemelares en comparación con los grupos de control (únicos: 7,4 % frente a 1,5 %; $P < 0,05$; gemelos: 33,3 % frente a 6,2 %; $P < .05$, respectivamente). La preeclampsia ocurrió generalmente de 2 a 4 semanas después del diagnóstico de CIG, y la proteinuria precedió a la presión arterial elevada en todos los casos⁷.

Ahmed A, et al (Arabia, 2020); investigaron la asociación entre la colestasis intrahepática del embarazo (CIG) y el riesgo de diabetes mellitus gestacional y preeclampsia a través de un metaanálisis, en donde se calcularon los odds ratio combinados y el intervalo de confianza; encontrando que las mujeres con CIG tenían más probabilidades de tener diabetes (OR = 2,19, IC del 95 %: 1,58, 3,03, I² = 88,25 %) y preeclampsia (OR = 2,58, IC del 95 %: 2,37, 2,81, I² = 0 %) que mujeres sin CIG⁸.

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La preeclampsia es una de las patologías obstétricas de mayor incidencia en los servicios de cuidados intensivos maternos, con gran impacto en términos de costo sanitario y morbilidad debido a su asociación con la aparición de complicaciones en este sentido resulta de utilidad valorar y actualizar de manera permanente la evidencia relacionada con la influencia de variables clínicas y analíticas con su aparición, al respecto existen reportes sobre este desenlace adverso, considerando que esta condición puede ser identificada por ser una valoración rutinaria durante el control prenatal de la gestante y tomando en cuenta además que el hígado, el centro del metabolismo, tiene funciones complicadas, que incluyen la síntesis y secreción de proteínas, la biotransformación de biomoléculas, el metabolismo de carbohidratos, el metabolismo de lípidos y el metabolismo de ácidos biliares, numerosas enzimas se sintetizan en el hígado y se ha

informado que muchas de estas enzimas son marcadores para evaluar la salud del hígado, además, se ha informado que algunos de ellos, se asocian positivamente con la hipertensión, además se ha descubierto que la bilirrubina es parte del sistema digestivo en las últimas décadas y es importante para la digestión del quilo y la absorción de vitaminas liposolubles, y puede ser una molécula de señalización que participa en la aparición de hipertensión.

5. OBJETIVOS

General: Determinar si la colestasis intrahepática gestacional es factor de riesgo para preeclampsia en gestantes del Hospital II-2 Tarapoto

Específicos:

- Determinar la frecuencia de preeclampsia en gestantes con colestasis intrahepática gestacional.
- Determinar la frecuencia de preeclampsia en gestantes sin colestasis intrahepática gestacional.
- Comparar la frecuencia de preeclampsia entre gestantes con o sin colestasis intrahepática gestacional.
- Comparar las variables intervinientes entre gestantes con o sin colestasis intrahepática gestacional.

6. MARCO TEÓRICO:

La CIG es la enfermedad hepática más común que se desarrolla durante el embarazo, es una condición específica para el período de embarazo, que se resuelve de manera relativamente rápida y espontánea después de su finalización, pero puede reaparecer en posteriores embarazos (hasta el 90% de los embarazos posteriores), a menudo con un curso más intenso. La CIG se diagnostica sobre la base de síntomas clínicos típicos, anomalías de laboratorio, y diagnóstico diferencial excluyendo otras causas de prurito cutáneo y disfunción hepática en la mujer embarazada, la enfermedad no está asociada con anomalías detectadas en las imágenes. debido a que los

conductos biliares no están dilatados y el parénquima hepático parece normal⁹.

Sus síntomas dominantes son el prurito de la piel e hiperbilirrubinemia en el suero sanguíneo de la mujer embarazada, un aumento en la concentración sérica total de bilirrubina es el hallazgo clave de laboratorio, que permite la identificación de la enfermedad tal como está presente en más del 90% de los embarazos afectados¹⁰. El examen físico no revela ninguna lesión primaria. lesiones en la piel, pero puede haber rastros de rascado y nódulos de prurigo secundarios al rascado¹¹.

La ictericia como único síntoma incita a la búsqueda de otras causas, actualmente, los investigadores creen que el diagnóstico de la enfermedad debe hacerse en base de anomalías en las pruebas de función hepática con o sin picazón, en la mujer embarazada. Aunque la CIG no se puede prevenir por completo, su diagnóstico precoz y el manejo oportuno reducen significativamente el riesgo de complicaciones fetales, la más grave de las cuales es la muerte intrauterina inesperada¹².

La CIG es un trastorno que es potencialmente dañino para el feto, en la práctica clínica se ha confirmado una clara relación entre los niveles elevados de bilirrubina en el suero materno y los trastornos fetales. pero los mecanismos subyacentes siguen siendo inciertos, uno de estos mecanismos es sin duda el mecanismo inflamatorio que subyace a la fisiopatología¹³. Los niveles de bilirrubina inducen la producción de mediadores proinflamatorios en los hepatocitos, atrayendo células inmunitarias e iniciando la inflamación en el hígado, lo que finalmente conduce a la colestasis y daño hepático citotóxico directo pues el daño mitocondrial conduce a una cascada inflamatoria¹⁴.

Los trastornos hipertensivos del embarazo son complicaciones gestacionales comunes que causan muertes maternas cada año e incluye hipertensión crónica, preeclampsia con hipertensión crónica e hipertensión de nueva aparición, incluida la hipertensión gestacional. La preeclampsia es uno de los componentes más importantes y se define por hipertensión combinada con proteína en orina superior a 0,3 g/24 h¹⁵.

Recientemente, ha habido más interés en la interrelación entre la disfunción hepática y la hipertensión, el hígado, el centro del metabolismo, tiene funciones complicadas, que incluyen la síntesis y secreción de proteínas, la biotransformación de biomoléculas, el metabolismo de carbohidratos, el metabolismo de lípidos y el metabolismo de ácidos biliares, numerosas enzimas se sintetizan en el hígado y se ha informado que muchas de estas enzimas son marcadores para evaluar la salud del hígado, además, se ha informado que algunos de ellos, se asocian positivamente con la hipertensión¹⁶. La síntesis y secreción de ácidos biliares es relevante y se ha descubierto que la bilirrubina es parte del sistema digestivo en las últimas décadas y es importante para la digestión del quilo y la absorción de vitaminas liposolubles, cada vez más evidencia muestra que puede ser una molécula de señalización que participa en la aparición de muchas enfermedades, incluida la hipertensión¹⁷.

7. HIPÓTESIS

Nula:

La colestasis intrahepática gestacional no es factor de riesgo para preeclampsia en gestantes del Hospital II-2 Tarapoto

Alternativa:

La colestasis intrahepática gestacional es factor de riesgo para preeclampsia en gestantes del Hospital II-2 Tarapoto

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio:

cohortes, retrospectivo, longitudinal.

G1	X1
G2	X1

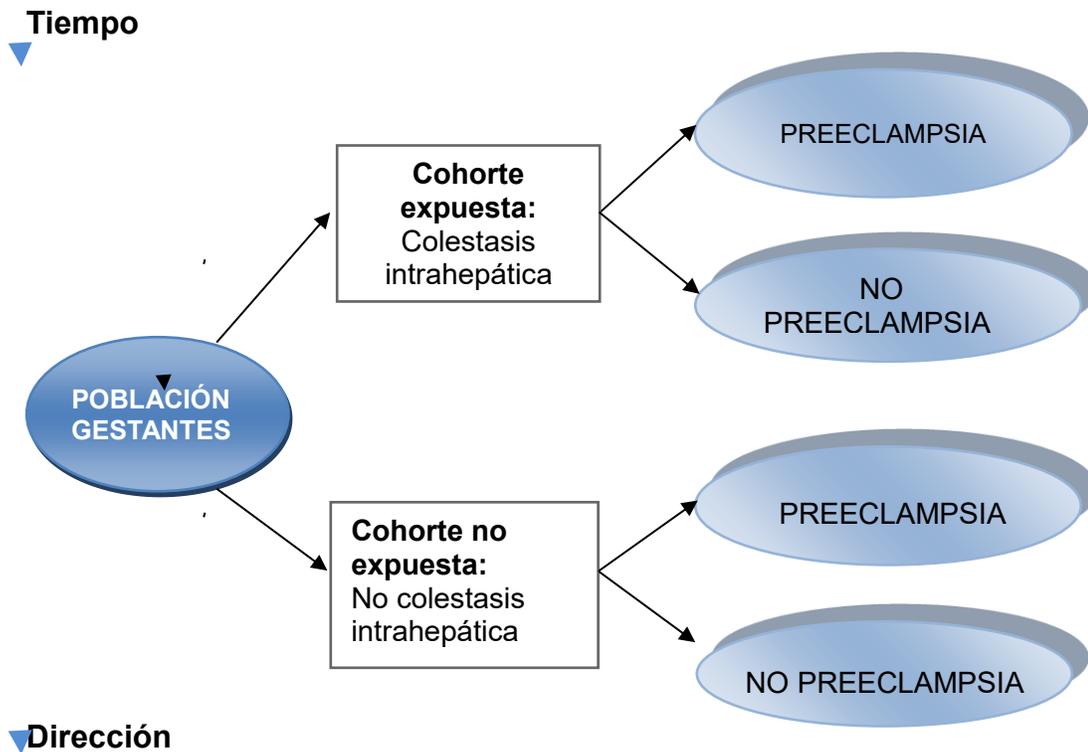
P : Gestantes

G1 : Colestasis intrahepática gestacional

G2: : No colestasis intrahepática gestacional

X1 : Preeclampsia

ESQUEMA DEL DISEÑO



b. Población muestra y muestreo

Poblaciones Universo:

Gestantes del Hospital II-2 Tarapoto durante el periodo 2016 – 2022.

Poblaciones de Estudio:

Gestantes del Hospital II-2 Tarapoto durante el periodo 2016 – 2022 que cumplan los criterios de selección.

Criterios de selección:

➤ **Criterios de Inclusión (Cohorte expuesta):**

Gestantes con colestasis intrahepática

➤ **Criterios de Inclusión (Cohorte no expuesta):**

Gestantes sin colestasis intrahepática

➤ **Criterios de exclusión (Ambos grupos):**

Gestantes con cirrosis hepática, con coledocolitiasis, con anemia hemolítica, con hepatitis aguda o crónica, con hipotiroidismo

Muestra:

Unidad de Análisis

Estará constituido por cada gestante del Hospital II-2 Tarapoto 2016 – 2022.

Unidad de Muestreo

La misma que la unidad de análisis

Tamaño muestral:

Formula¹⁸:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p1. q1 + p2. q2)}{(p1 - p2)^2}$$

Dónde:

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P1 = 0.08^7$

$P2 = 0.01^7$

$n = 137$

COHORTE EXPUESTA: (Colestasis intrahepática)= 137 gestantes

COHORTE NO EXPUESTA: (No colestasis intrahepática)= 137 gestantes

c. Definición operacional de variables

Preeclampsia: presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg y proteinuria en orina de 24 horas ≥ 300 mg⁶.

Colestasis intrahepática gestacional: Cuando la gestante cumpla los siguientes criterios: prurito; ácidos biliares séricos $>10-14$ $\mu\text{mol/L}$ y ausencia de otros trastornos⁷.

VARIABLE DEPENDIENTE:	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
Preeclampsia	Cualitativa	Nominal	Proteinuria Presión arterial	Si – No
VARIABLE INDEPENDIENTE:				
Colestasis intrahepática gestacional	Cualitativa	Nominal	Prurito Ictericia	Si – No
VARIABLES INTERVINIENTES:				
Edad	Cuantitativa	Discreta	Fecha de nacimiento	Años
Multiparidad	Cualitativa	Nominal	Más de 2 partos	Si – No
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Índice de masa corporal	Si – No
Diabetes gestacional	Cualitativa	Nominal	Glucemia	Si - No

d. Procedimientos y Técnicas

Ingresarán al estudio las gestantes atendidas en el Servicio de Obstetricia del Hospital II-2 Tarapoto durante el periodo 2016 – 2022; se acudirá al archivo de historias clínicas y luego se procederá a.

Seleccionar por muestreo aleatorio simple a las gestantes que ingresaron al estudio; en función del diagnóstico de colestasis intrahepática para verificar su presencia en el grupo de casos o de controles.

Revisar el expediente clínico, a fin de caracterizar la aparición de preeclampsia (Anexo 1).

e. Plan de análisis de datos

Estadística Descriptiva:

Se obtendrán datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas.

Estadística Analítica

Se hará uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2); la significancia se determinará si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio: Calcularemos el riesgo relativo y el intervalo de confianza al 95%, con el análisis multivariado y regresión logística.

f. Aspectos éticos:

Se mantendrá la confidencialidad de la según la declaración de Helsinki II¹⁹ y la ley general de salud²⁰.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N	Actividades	Tiempo					
		ENE 2023 – JUN 2023					
		1m	2m	3m	4m	5m	6m
1	Elaboración del proyecto.	X					

2	Presentación del proyecto		X				
3	Revisión bibliográfica		X				
5	Trabajo de campo			X			
6	Procesamiento de datos.				X		
7	Análisis e interpretación de datos				X		
8	Elaboración del informe					X	X

10. PRESUPUESTO DETALLADO:

Insumos	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
Papel Bond A4	Millar	01	130.00	Propio
SUBTOTAL			150.00	
Servicios	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
Internet	100	2.00	150.00	Propio
Movilidad	200	1.00	250.00	Propio
SUBTOTAL			400.00	

11. BIBLIOGRAFIA:

1.-Majsterek M. Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Diagnostics* 2022; 12: 2746.

2.-Çelik, S.; Çalıskan, C.S.; Çelik, H.; Güçlü, M.; Başıbuğ, A. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ginekol. Pol.* 2019, 90, 217–222.

3.-Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, Poulter N, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979).* 2020;75(6):1334-57.

4.-Garovic V, White W, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O, et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2323–34.

5.-Liu C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. *Annals of Translational Medicine.* All rights reserved. *Ann Transl Med* 2020;8(23):1574.

6.-Mor M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(3):655-664.

7.-Raz Y, Lavie A, Vered Y, Goldiner I, Skornick-Rapaport A, Landsberg Asher Y, Maslovitz S, Levin I, Lessing JB, Kuperminc MJ, Rimon E. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;213(3):395.e1-8.

8.-Ahmed A. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis, *Hypertension in Pregnancy* 2020; 39:3: 354-360.

- 9.-Shan D. Current understanding of autophagy in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2021; 115: 53–59.
- 10.-Piechota J. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 1361.
- 11.-Panaitescu A. Pregnancy Complications Can Foreshadow Future Disease—Long-Term Outcomes of a Complicated Pregnancy. *Medicina* 2021; 57: 1320.
- 12.-Xiao J. Molecular Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 6679322.
- 13.-Stulic M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Study of the Rare Onset in the First Trimester. *Medicina* 2019; 55: 454.
- 14.-Huang S. Serum profiles of inflammatory cytokines associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022; 1–10.
- 15.-Brown M, Magee L, Kenny L, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2018;72(1):24–43.
- 16.-Chappell L, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10297):341–54.
- 17.-Hou Y, Yun L, Zhang L, Lin J, Xu R. A risk factor-based predictive model for new-onset hypertension during pregnancy in Chinese Han women. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):155.

18.-García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. Investigación en educación médica 2013; 2(8): 217-224.

19.-Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Revista Colombiana de Bioética 2015; 6(1): 125-145.

20.-Ley general de salud. N.º 26842. Concordancias: D. S. N.º 007-98-SA. Perú: 2012.

12. ANEXOS

ANEXO N.º 01

Colestasis intrahepática gestacional como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes del Hospital II-2 Tarapoto

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N.º.....

I. DATOS GENERALES:

Edad: _____ años

Multiparidad: Si () No ()

Diabetes gestacional: Si () No ()

Obesidad: Si () No ()

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

Preeclampsia: Si () No ()

III. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Colestasis intrahepática de la gestación: Si () No ()