

11217

58 29



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"  
I. S. S. S. T. E.

USO DE INDOMETACINA EN AMENAZA  
DE PARTO PRETERMINO

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PRESENTA LA  
DRA. MA. DEL CARMEN GARCIA MARTINEZ  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



México, D.F. TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	PÁG.
RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	3
OBJETIVOS .....	8
MATERIAL Y METODOS .....	8
RESULTADOS .....	10
DISCUSION .....	12
CONCLUSIONES .....	13
CUADROS .....	14
GRAFICAS .....	17
BIBLIOGRAFIA .....	21

**RESUMEN**

Se estudiaron veinte pacientes con embarazos de 29 a 34 semanas de gestación con Amenaza de Parto Pretérmino, que acudieron al servicio de G.O. del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" de la Ciudad de México. A su ingreso se realizó Historia Clínica y Exploración física, exámenes de laboratorio, ultrasonografía pélvica y monitoreo electrónico de la actividad uterina, determinación del índice tocolítico que osciló de 1 a 3. Se detectaron los factores de riesgo de esta población, encontrando un alto porcentaje de: nivel socioeconómico bajo, peso y talla bajas, historia de abortos inducidos, partos pretérmino previos, infección de vías urinarias y alteraciones en la morfología uterina. Se administró Indometacina vía rectal 100 mgs cada 6 a 8 hrs por 24 horas, y vía oral 25 mgs cada 6 hrs por otras 24 horas, se valoró la respuesta, encontrando tocolisis efectiva en 16 pacientes (80%), que se manifestó por decremento o cese de la actividad uterina después del establecimiento de la terapia. Diez y ocho pacientes llegaron al término con neonatos calificados por Apgar de 7/9. Mínimos efectos maternos colaterales fueron observados.

**SUMMARY**

Twenty patients were studied with pregnancies of 29 to 34 weeks with preterm labor in the Gynecology and Obstetric Service of The Regional Hospital "Lic. Adolfo López Mateos", Mexico city. At the beginning of the study we made clinic history, laboratory test, ultrasonography, itcg to detect uterine activity and tocolytic rate was determined between one to three. The risk factors were detected in these

patients as: Low socioeconomic level, weight and stature, induce abortions, preterm delivery, urinary infections and anomalies uterine. Indomethacin 100 mgs was administered rectally and repeated in 6-8 hours for 24 hours and 25 mgs administered orally every 6 hours for 24 hours more. The response was valued finding effective tocolysis in sixteen patients (80%), that show apparent by decreasing or stop uterine activity after therapy.

Eighteen patients had newborn at the term with 7/9. Maternal side effects were minimize.

## INTRODUCCION

El parto pretérmino es la complicación más habitual del tercer trimestre de la gestación y el nacimiento de un neonato no del todo maduro y poco desarrollado constituye una crisis clínica que invariablemente representa una amenaza para la vida o la salud del recién nacido y a menudo también de la madre, por lo que forman una situación de alto riesgo para el binomio madre/hijo. Desafortunadamente el parto pretérmino se presenta en un 5 a 15% del total de gestaciones en los países desarrollados y son considerablemente más frecuentes en las naciones en vías de desarrollo y entre la población socioeconómicamente baja. Se ha afirmado que el neonato nacido antes de tiempo, plantea algunos de los problemas más urgentes de la medicina moderna, la mayoría de las muertes de recién nacidos se asocia con bajo peso al nacimiento, las causas destacadas de morbi-mortalidad entre los niños pretérmino son: el Síndrome de distress respiratorio, la membrana hialina y la hemorragia intraventricular. Además el bajo peso, especialmente cuando es desproporcionado con la edad gestacional constituye uno de los factores de riesgo más importantes de la parálisis cerebral, también se multiplican los trastornos emocionales, la inadaptación social, los defectos visuales y auditivos, los costos médicos y los de vigilancia son incalculables. El parto pretérmino se produce en una gran variedad de circunstancias, pueden ser responsables factores maternos, fetales o placentarios, sin embargo, cualquiera de éstos suele ser puramente casual y la asociación no establece definitivamente un papel etiológico (4). En alrededor de dos tercios de los casos nunca llega a ser determinante la causa precisa del parto pretérmino. Factores conocidos, relacionados con la incidencia, incluyen la edad de la madre, el estrato social,

el peso, la talla, los antecedentes obstétricos tales como partos prematuros previos, abortos inducidos, complicaciones maternas, tales como Hipertensión, bacteriuria, hemorragia, etc., se han ideado múltiples tratamientos para esta patología, algunos de los cuales, basados en la etiología y otros en forma empírica, ninguno de ellos es la panacea, ya que en primer lugar aún no se ha comprendido completamente el mecanismo por el cual se inicia el trabajo de parto pretérmino y en segundo lugar, porque éste no solamente es iniciado por un solo mecanismo, sino por una combinación de varios factores, los cuales provocan cambios en las contracciones uterinas y en el cérvix (5).

Mucho se ha aprendido de la fisiología miométrial y se sabe que el miometrio está compuesto por células musculares lisas y una matriz de tejido conectivo, hay puentes de unión, los cuales se encuentran entre las células y cuando el útero se prepara para el trabajo de parto, estos aumentan en cantidad para favorecer los impulsos de la transmisión de la contractilidad, en el útero no gestante son escasos, el músculo liso por la distribución de los filamentos de miosina permite una flexibilidad mayúscula, mayor acomodación y contracción, el calcio es esencial participante, el AMP cíclico es determinante para el estado de contractilidad del miometrio y la presencia de receptores beta adrenérgicos (6) además se ha encontrado una fuerte participación de las prostaglandinas, que tienen profundos efectos miométriales. En un estudio mediante técnicas espectrofotométricas de cromatografía masiva de gases, se encontraron aumentos antes del parto y durante el mismo de prostaglandinas y un descenso significativo después del parto. La concentración máxima de PGF<sub>2</sub> alfa se da entre 100 a 120 segundos, después del ápice de una contracción uterina y entre 40 a 60 segundos antes del ápice de la siguiente contracción, hay datos que confirman que la mayor fuente de

prostaglandinas es el endometrio (6). Algunos productos (eicosanoides) del metabolismo del ácido araquidónico (ácido eicosatetraenoico) tienen gran importancia en los fenómenos fisiológicos que culminan en el inicio del trabajo de parto activo y en la transición del producto a la vida extrauterina. Los leucotrienos y los inhibidores de la síntesis, o los bloqueadores de sus receptores, aún no tienen aplicación clínica reconocida, sin embargo se han utilizado los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en el periodo perinatal, en los neonatos y en la madre, no solo para manipular el conducto arterioso, sino para modificar la función y la actividad uterina (10). El desarrollo de drogas que influyen en la actividad uterina unido a una mayor oportunidad de sobrevivida para los niños prematuros ha conducido a un intenso trabajo al respecto, sin embargo ya que la causa es compleja y con frecuencia multifactorial, la terapia se acompaña de una gran cantidad de problemas, actualmente se reconoce la existencia de liberación de prostaglandinas y se sabe que la indometacina es un inhibidor de la ciclooxigenasa, por lo que su utilidad en el manejo de la amenaza de parto pretérmino tiene fundamento, aparte de su fácil administración con escasos o nulos efectos colaterales en la madre. Otra justificación para su uso, es el hecho de que en algunas patologías las drogas simpaticomiméticas están contraindicadas por los serios efectos colaterales que pueden llegar a muerte materna y la aplicación de Indometacina salvará esta problemática (3, 8, 9).

Las prostaglandinas intervienen importantemente en el comienzo y la evolución del parto normal a término y también lo hacen en aquel antes del término, guardan íntima relación con las contracciones rítmicas del miometrio durante el embarazo e intervienen en el reblandecimiento del cuello uterino (2). Las prostaglandinas se encuentran en baja concentración o no aparecen en el líquido amniótico y en la sangre de mujeres



en todas las fases del embarazo, cuando no están en trabajo de parto activo, sin embargo, aparecen en grandes concentraciones en el líquido amniótico y sangre de las pacientes durante el trabajo de parto o en el aborto espontáneo. La concentración de prostaglandina F2 en el líquido amniótico aumenta después de la inyección intrasamniótica de solución hipertónica salina para la inducción de aborto; la concentración al final de la gestación de metabolitos de las prostaglandinas E2 y F2 alfa, en mujeres que no están en trabajo de parto son semejantes a las de la fase media del embarazo y la inducción de trabajo de parto con un producto a término hace que aumenten significativamente las concentraciones de los metabolitos de ambas (2).

Durante el trabajo de parto prematuro, también se incrementan las concentraciones plasmáticas de los principales metabolitos de la cascada de prostaglandinas y la administración de un inhibidor de la sintetasa de prostaglandinas como la Indometacina aminora dichas concentraciones hasta niveles que pueden identificarse antes de que comience el trabajo de parto activo, los datos de estudios In Vitro refuerzan la participación de la prostaglandina F2 alfa como mediador local de la contracción uterina, tiras aisladas de miometrio humano estudiadas lo han demostrado. La indometacina anula las contracciones espontáneas de dichas tiras cuando se aplica (14).

Los estudios en ratas y en Monas Rhesus han demostrado que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas impiden o disminuyen la contracción espontánea del útero y también prolongan la gestación, es decir retrasan el comienzo del parto normal (1).

Cuando se inhibe la ciclooxigenasa, el trabajo de

parto se prolonga o se anula. El ácido acetil salicílico y la Indometacina alargan el intervalo entre la inyección de solución salina en caso de aborto inducido, en mujeres con trabajo de parto activo a término, en muchos casos éste cesará o presentará una fase activa prolongada, si se administra indometacina, por lo señalado, al parecer el metabolismo del ácido araquidónico para transformarse en prostaglandinas interviene en el desencadenamiento y la conservación del trabajo de parto (12). La Indometacina ha sido el tocolítico más estudiado, algunos investigadores señalaron inicialmente los casos de una gran serie de mujeres en quienes fueron determinadas las contracciones uterinas prematuras durante una semana en el 80% de ellas, se aplicó en supositorio y en cápsulas por vía oral, no se presentaron efectos nocivos en la madre ni en el producto (15). En otros estudios se demostró el eficaz efecto inhibitor por lapsos variables, la reaparición de contracciones en algunos casos hizo que se repitiera el ciclo de tratamiento (3). Hay otros estudios prospectivos con asignación aleatoria con testigos placebo, doble ciego y control de casos en que usaron indometacina antes de las 34 semanas, en ellos el fármaco fue efectivo. En términos generales, en algunos grandes estudios los lactantes que nacieron después de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con tocolíticos como Indometacina no mostraron efectos adversos a pesar de que se conoce que muchas funciones fetales están mediadas por prostaglandinas. (9).

Uno de los posibles efectos y que más preocupa es la constricción del ducto arterioso in útero, como resultado de ella, el feto sufriría hipertensión pulmonar secundaria, esto se dedujo en un estudio hecho en fetos de cordero en los cuales se administró a la madre en forma prolongada indometacina y en los que se encontró incremento en la cantidad de músculo liso de la capa media de la arteria pulmonar, en

humanos esto no ha sido observado, ya que los tratamientos son por corto tiempo (7). Hay algunos criterios establecidos por algunos investigadores como Dudley, definidos con nitidez, para utilizar la Indometacina como tocolítico, las principales contraindicaciones son dilatación cervical mayor de 4 centímetros, cualquier tipo de infección intrauterina ya que por efectos antipiréticos puede enmascararla, menor flujo uterino secundario a Hipertensión Inducida por el Embarazo severa, Diabetes Mellitus no compensada y Cardiopatías maternas graves clasificadas como grado III (3).

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos" de la Ciudad de México, en el Servicio de Ginecología y Obstetricia.

### **OBJETIVOS**

- A. Comprobar el eficaz efecto de Indometacina como agente tocolítico en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino.
- B. Valorar los posibles efectos adversos en el producto.
- C. Observar y detectar efectos colaterales maternos.

### **MATERIAL Y METODOS**

Se estudiaron veinte pacientes de Marzo a Noviembre de 1988, detectadas en la Consulta Externa de Obstetricia y en la Consulta de Urgencias de la Unidad Tocoquirúrgica de dicho hospital, los criterios de elección fueron: que se encontraran cursando embarazos de 29 a 34 semanas con diagnóstico de Amenaza de Parto Pretérmino, realizado mediante detec-

ción de actividad uterina por Monitoreo Electrónico y con o sin modificaciones cervicales con un Índice tocolítico de 1 a 3, con patología materna agregada al embarazo como Infección de Vías Urinarias, Diabetes Mellitus compensada, Hipertensión Inducida por el Embarazo leve. Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que presentaron Corioamnionitis, Eritroblastosis Fetal, Placenta Previa Total sangrante, Ruptura prematura de Membranas, Diabetes Mellitus Descompensada e Hipertensión Inducida por el Embarazo severa.

Al ingreso a la Unidad, a todas las pacientes se les realizó Historia Clínica completa haciendo incapié en los antecedentes Obstétricos, Exploración física exhaustiva, Exámenes de Laboratorio, Ultrasonografía pélvica para edad gestacional, Monitoreo Electrónico de Actividad uterina. Determinación del Índice tocolítico valorando para el mismo la presencia de actividad uterina, dilatación y borramiento cervical, consistencia y estación anterior, posterior o central de cérvix, altura de la presentación del producto y la expulsión o no del tapón mucoso.

Se les administró a las 20 pacientes Indometacina en supositorios rectales en dosis de 100 mgs cada 6 a 8 horas por 24 horas y posteriormente cápsulas de 25 mgs via oral cada 6 a 8 horas por otras 24 horas, la terapia se limitó a 24 a 48 hrs. se consideró respuesta adecuada cuando no se encontró incremento en el índice tocolítico determinado al ingreso y cuando por monitoreo electrónico se presentó decremento o cese de las contracciones uterinas.

Se valoraron los efectos colaterales maternos y los productos de todas las pacientes al llegar a término.

## RESULTADOS

La edad de las 20 pacientes osciló entre los 18 y los 33 años con una media de 27.5 años (fig 1). En lo que respecta al nivel socioeconómico se encontró un 45% perteneciente a un nivel limitado, 35% con nivel medio y el 20% restante con un nivel socioeconómico alto. En talla y peso el 65% de las pacientes con talla menor a 1.55 mts y el 50% con peso menor de 60 Kgs.

El Cuadro I muestra los factores de riesgo encontrados en el grupo estudiado tales como tabaquismo, nivel socioeconómico bajo, historia de abortos inducidos, partos prematuros previos, escaso control prenatal, infección de vías urinarias, diabetes mellitus, HÍPE, miomatosis uterina e inserción baja de placenta.

El 25% de las pacientes fueron primigestas y las edades gestacionales oscilaron de 29.3 a 34.1 semanas de gestación determinadas tanto clínicamente, por Fecha de última menstruación y ultrasonográficamente.

Los resultados de los Exámenes de laboratorio no mostraron anomalías a excepción del Exámen general de Orina que reportó bacteriuria abundante en 8 pacientes de las cuales 3 (15%) no presentaban sintomatología patológica urinaria, cuadro II.

EL 90% de las pacientes con registro electrónico positivo para actividad uterina con contracciones registradas con una duración de 30 a 40 segundos y una intensidad de 40 mm de Hg y 10% restante con actividad uterina de menor intensidad y duración antes de la administración de Indometacina. Posterior a la administración de Indometacina se presentó

tocolisis efectiva en 16 (80%) pacientes, esta respuesta se detectó en un intervalo promedio de 18.6 horas, cuadro III.

El índice tocolítico determinado fue de 1 en el 25%, de 2 en el 30% y de 3 en el 45% de las pacientes, fig. 4.

Efectos colaterales maternos se limitaron a náusea, vómito en 3 pacientes y diarrea en 1, cuadro IV.

En el cuadro V se muestra el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de inhibición con Indometacina y la edad gestacional en la que se presentó la terminación de la gestación.

De los veinte productos, 18 nacieron sanos a término con calificación de Apgar de 7/8, uno de ellos con muerte intrauterina en la semana 34 (segundo día de terapia tocolítica) atribuida a anomalía placentaria. El otro producto correspondió a una de las pacientes en las cuales la uteroinhibición fue fallida y presentó parto prematuro en la semana 29,5 con producto con peso de 900 gr.

## DISCUSION

La prevención del nacimiento antes de término ha pasado a ser un problema de primordial importancia para los tocólogos de hoy. A pesar de una preocupación creciente para prevenir el parto antes de término, hasta ahora no se ha logrado un óptimo resultado. El primer paso debe ser disminuir la morbimortalidad neonatal, para guiarnos hacia esto se deben conocer los factores causales comprobados o sospechados y las relaciones mutuas que existen entre cada uno de ellos como nivel socioeconómico bajo, poca higiene, tabaquismo, estrés, infecciones, etc. éstos y otros factores de riesgo fueron detectados en nuestro grupo estudiado, sobre todo se hizo muy manifiesto el pobre o nulo control prenatal.

También ya ha sido ampliamente estudiada la Indometacina como agente tocolítico algunos estudios han sido controvertidos, ya que en algunos se reportan efectos adversos y en otros se indica como inocua, en este estudio pudo observarse que ofrece un margen de seguridad elevado y tocolisis eficaz, sobre todo al utilizarla en edades gestacionales tempranas (antes de la semana 35) y por corto plazo esto es, 24 a 48 horas. Los escasos efectos colaterales maternos permiten utilizarla en forma amplia, su fácil administración es otro atractivo.

Los neonatos obtenidos al término, de las madres sometidas a tocolisis con este inhibidor de la sintetasa de prostaglandinas, fueron productos sanos con pesos de 2 500 a 3 450 gramos con apgares de 7-9.

### CONCLUSION

Es de gran importancia prevenir o tratar en forma adecuada el parto prematuro, la educación del médico en cuanto al conocimiento adecuado de los factores de riesgo conocidos signos y síntomas de parto prematuro y el papel que tiene la estrecha vigilancia de las pacientes son los mejores parámetros guía.

El descubrimiento temprano del parto prematuro permitirá un tratamiento inmediato y, por tanto, mayores probabilidades de retrasar el parto.

El uso de Indometacina en cuanto al tratamiento es recomendable en los casos en los que los beta miméticos constituyen una contraindicación o un alto riesgo y cuidados estrechos de vigilancia continua médica y en algunos casos se necesita de cuidados intensivos, al contrario de Indometacina la cual con su fácil administración, sus escasos efectos colaterales maternos, ofrece un buen margen de seguridad y otro atractivo es su disponibilidad en el mercado, bajo costo y gran poder tocolítico.



## CUADRO I

FACTORES DE RIESGO	No.	(1)
TABAQUISMO	1	5
ABORTOS PREVIOS a) Inducidos	2	10
b) Espontáneos	6	30
PARTOS PREMATUROS ANTERIORES	2	10
CONTROL PRENATAL INADECUADO	9	45
INFECCION DE VIAS URINARIAS	8	40
DIABETES MELLITUS COMPENSADA	1	5
HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARZO	1	5
MIOMATOSIS UTERINA	1	5
INSERCIÓN BAJA DE PLACENTA	3	15

## CUADRO II

## INFECCION DE VIAS URINARIAS, BACTERIURIA ABUNDANTE.

SINTOMATICA	5	25
ASINTOMATICA	3	15

**CUADRO III**

DOSIS-RESPUESTA A INDOMETACINA. PROMEDIO DE  
TRATAMIENTO 38.5 HRS.

---

DOSIS TOTAL	PACIENTES	
300 mgs	1	5%
400 mgs	7	35%
450 mgs	8	40%
TOTAL	16	80%

---

**CUADRO IV**

---

EFFECTOS COLATERALES	PACIENTES	
NAUSEA Y VOMITO	3	15%
DIARREA	1	5%

---

## CUADRO V

EDAD GESTACIONAL CON A.P.P. TRATADA CON INDOMETACINA Y EDAD GESTACIONAL EN LA QUE TERMINO EL EMBARAZO.

---

CASOS	A.P.P.	TERMINACION GESTACION
1	34	39
2	32	37
3	30	37
4	34	38
5	32	40
6	33	37
7	32	35
8	33	37
9	30	38
10	29	29
11	34	38
12	34	40
13	33	39
14	29	37
15	30	36
16	32	38
17	29	40
18	33	33 OBITO
19	29	37
20	31	38

---

EDAD      MATERNA

P  
A  
C  
I  
E  
N  
T  
E  
S

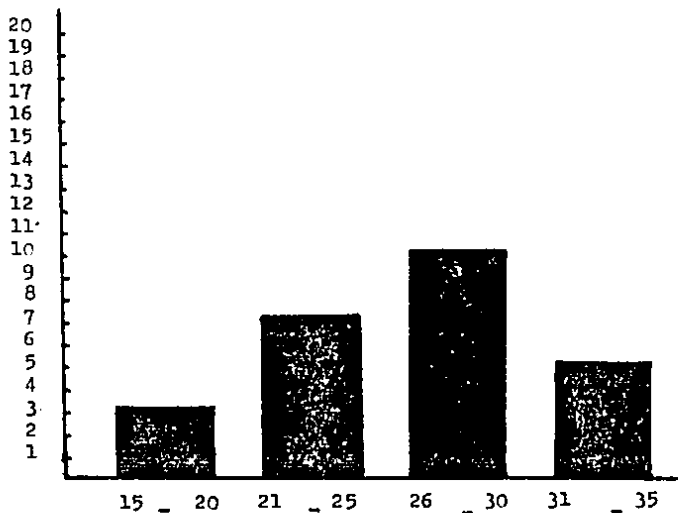
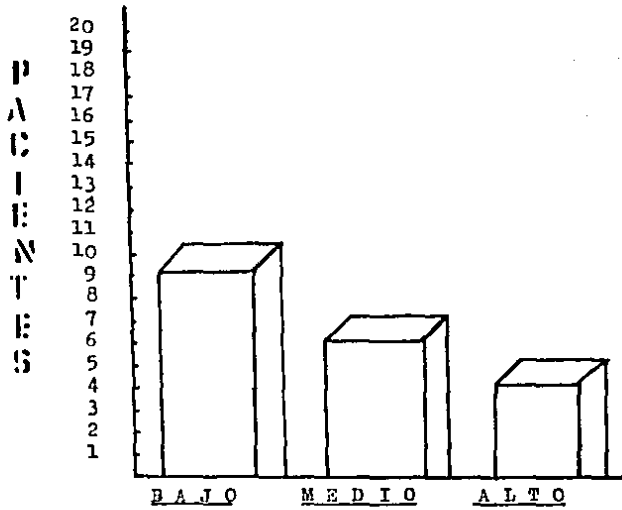


FIG 1

EDADES

NIVEL SOCIOECONOMICOFIG 2 N. S. E.

ESTA TERCERA COPIA DEBE  
19 SALIR DE LA BIBLIOTECA

MONITOREO ELECTRONICO

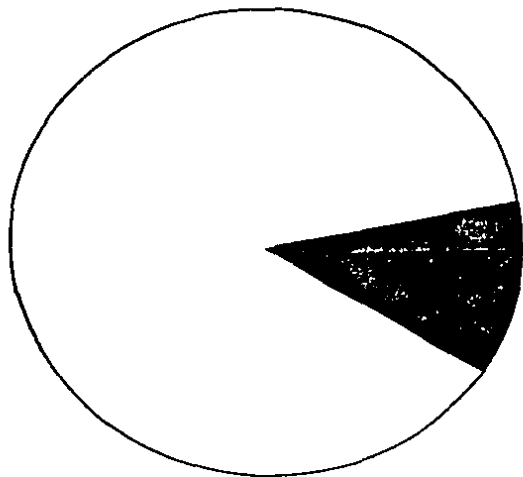


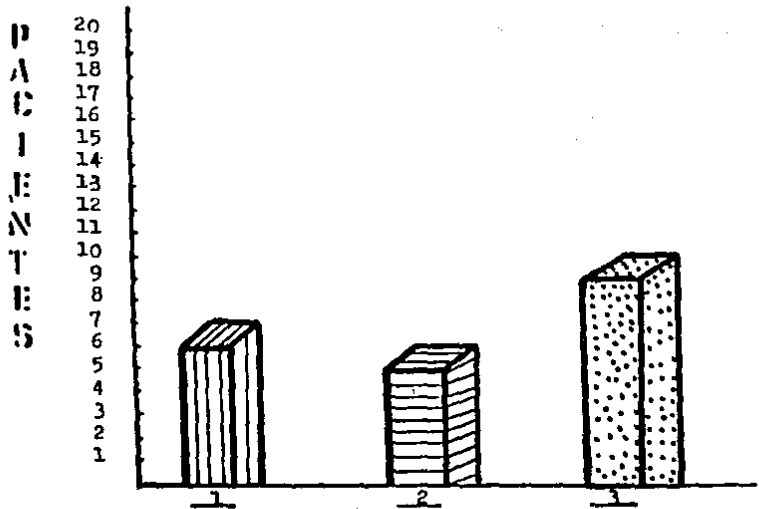
FIG 3



CON ACTIVIDAD UTERINA



SIN ACTIVIDAD UTERINA

INDICE TOCOLITICOFIG. 4 INDICE

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 .- Baht, R., Vidyasagar, D.: Disposition of indomethacin in preterm infants. *Pediatr* 95:313-316, 1979.
- 2 .- Casey, M., Mac Donald, P.: The initiation of labor in women: regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of Prostaglandin production. *Sem Perinat* 10:270-275, 1986.
- 3 .- Dudley, D., Hardie, M.: Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 151:181-184, 1985.
- 4 .- Danforth, D.: *Tratado de Ginecología y Obstetricia*. Benson, R. *El parto pretérmino*. Cuarta edición, México, D.F. Ed Interamericana, 664-676, 1987.
- 5 .- Gabor, H.: Current concepts of myometrial control. Departments of Obstetrics and Gynecology and Pediatrics Yale University Medical School New Haven, Connecticut 1-14, 1984.
- 6 .- Garfield, R. Hayashu, R.: In vitro studies on the control of human myometrial gap junctions. *Obstet Gynecol* 25:241-248, 1987.
- 7 .- Grella, P., Zandor, P.: Premature labor and indomethacin. *Prostaglandins* 16:1007, 1978.
- 8 .- Niebly, J., Witter, F.: Neonatal outcome after indomethacin treatment for preterm labor. *AM J Obstet Gynecol* 155:447-749, 1986.



- 9 .- Niebly, J., Blake, F.: The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 136:1014-1019, 1980
- 10.- Quas, L.: The effect of acetylsalicylic acid and indomethacin on the catecholamina and oxytocin-induced contractility and prostaglandin-production of human pregnant myometrial strips. *Prostaglandins* 34:257-269, 1987.
- 11.- Ramsay, J., Murphy, D.: Response of the patent ductus arteriosus to indomethacin treatment. *Am J Dis Child* 141:294-197, 1987.
- 12.- Reiss, U., Atad, J.: The effects of indomethacin in labour at term. *Am J Obstet Gynecol* 155:369-371, 1980.
- 13.- Separing, G.: Alcohol, indomethacin and salbutamol: a comparative trial on their use in preterm labor. *Obstet Gynecol* 53:171-174, 1979.
- 14.- Witter, F., Niebly, J.: Inhibition of arachidonic acid metabolism in the perinatal period: pharmacology, clinical application and potential adverse effects. *Sem Perinatol* 10:316-333, 1986.
- 15.- Zuckerman, H., Reiss, J.: Inhibition of Human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 44:187-192, 1974.