

# Evaluación de la morbi-mortalidad neonatal con el uso de esteroides prenatales

LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ-CARROCERA,<sup>a</sup> GABRIELA CURIEL-LEÓN,<sup>b</sup>  
JOSÉ MANUEL DELGADILLO-AVENDAÑO,<sup>c</sup> VICENTE SALINAS-RAMÍREZ<sup>d</sup>

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los esteroides prenatales han sido utilizados para reducir la frecuencia de complicaciones respiratorias neonatales. Anualmente se informan 13 millones de nacimientos prematuros en el mundo, el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes informa el 19.7%.

**Objetivo:** El objetivo del presente trabajo fue conocer el riesgo de utilizar uno o más esquemas de esteroides antenatales en amenaza de parto prematuro.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel, del primero de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2003, se incluyeron neonatos prematuros entre la semana 26 a 32 de gestación, cuyas madres recibieron uno o más esquemas de esteroides antenatales, dos dosis de 12 mg de betametasona intramuscular con intervalo de 24 horas o cuatro dosis de 6 mg de dexametasona intramuscular.

**Resultados:** Se revisaron 108 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se dividieron en dos: grupo I, 69 neonatos con un solo esquema y grupo II con 39, con dos o más esquemas. La edad gestacional fue significativamente menor para el grupo I con 28 semanas ( $p = 0.001$ ). La ruptura prematura de membranas de más de 24 horas tuvo mayor frecuencia en el grupo I: 65% de los neonatos de este grupo necesitaron intubación endotraqueal durante la reanimación al nacimiento, contra el 59% del grupo II. Aumentó el riesgo para septicemia en el grupo I. La principal causa de muerte en ambos grupos fue el choque séptico. El riesgo de muerte fue mayor para el grupo I, OR 3.57; IC 95%: 1.2 - 11.36.

**Conclusión:** No se pudo demostrar que la utilización de más de un esquema de maduración pulmonar sea perjudicial para el neonato.

**PALABRAS GUÍA:** Esteroides antenatales, morbilidad, mortalidad, prematuridad, insuficiencia respiratoria, maduración pulmonar.

<sup>a</sup> Subdirector de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

<sup>b</sup> Pediatra Neonatóloga, INPer.

<sup>c</sup> Coordinador de Enseñanza e Investigación en Neonatología, INPer.

<sup>d</sup> Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales INPer.

Correspondencia:

Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera

Subdirección de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales 800, Col. Lomas Virreyes, C.P. 11000, México, D.F.

Recibido: 29 de septiembre de 2005.

Aceptado: 15 de enero de 2006.



## INTRODUCCIÓN

Cada año se producen alrededor de 13 millones de nacimientos prematuros en el mundo. La mayoría de estos nacimientos se presenta en países emergentes. Se estima que en los Estados Unidos ocurre 11%, en tanto que en Europa varía entre 5 y 7%. En México, el Instituto Nacional de Perinatología informa el 19.7% de nacimientos prematuros. Los nacimientos pretérmino representan tres cuartas partes de todas las muertes neonatales no asociadas con malformaciones congénitas. Sin embargo, la morbilidad asociada a este tipo de nacimientos, como el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), la hemorragia intraventricular (HIV) y la enterocolitis necrosante, (ECN) es alta. Los esteroides prenatales han sido utilizados por más de tres décadas con el afán de reducir la frecuencia de complicaciones neonatales, principalmente en el síndrome de dificultad respiratoria. Estos efectos benéficos de los esteroides sobre la maduración pulmonar han sido informados desde 1972. Los actuales datos documentan los efectos benéficos de los esteroides para reducir no sólo el síndrome de dificultad respiratoria, sino también la hemorragia intraventricular y la mortalidad neonatal.<sup>1-5</sup>

La administración de un esquema completo, ya sea con dexametasona o betametasona, entre las 48 horas y los siete días previos a producirse el nacimiento, es claramente eficaz. Sin embargo, la duración de este efecto benéfico, así como el efecto de la administración de dosis repetidas (en caso de no producirse el parto) no se conoce bien en el ser humano.

Ensayos experimentales en animales muestran que, si bien el efecto sobre la anatomía pulmonar se mantiene, los efectos bioquímicos son reversibles después de siete días. Otros investigadores han mostrado que los esteroides no sólo aumentan la producción de surfactante, sino que también producen cambios en las células epiteliales de la vía aérea, como en los fibroblastos. Al parecer, estos cambios no revierten una vez que ha pasado el tiempo de acción del esteroide, lo que podría explicar que el efecto protector persista (aunque en menor grado) mas allá de los siete días.<sup>6,7</sup> Por lo tanto, se debe plantear cuales son los riesgos que se asumen y los beneficios con la administración de dosis repetidas.

Diferentes estudios, tanto en modelos animales como en seres humanos, señalan los efectos adversos potenciales que tienen los esquemas múltiples de los

esteroides sobre el crecimiento fetal, cerebral y en la mortalidad perinatal.<sup>8-10</sup>

Ballard y col.<sup>11</sup> informan sobre los efectos adversos del uso de esteroides prenatales, los cuales incluyen: supresión transitoria fetal o materna de la función adrenal, aumento del riesgo de hipoglucemia fetal, posible detención del crecimiento intrauterino y aumento en la incidencia de infección posparto. Además, observaron que en periodos largos de tratamiento se podrían incrementar estos riesgos. Sin embargo, Terrone y col. estudiaron el nivel de cortisol sérico en neonatos que recibieron 5.3 esquemas de betametasona, y concluyeron que no hubo un efecto supresivo adrenal con dosis repetidas del esteroide.<sup>12</sup>

Se ha documentado que la exposición a los glucocorticoides durante las etapas tempranas del desarrollo, puede afectar la programación del cerebro inmaduro.<sup>13</sup> Por estudios de resonancia magnética se ha evidenciado que los niños expuestos a dosis repetidas de esteroides, presentan un índice de plegamiento de la corteza, así como una superficie cerebral significativamente menor que los no expuestos.<sup>14</sup>

Pratt y col.<sup>15</sup> compararon un esquema contra múltiples esquemas de esteroides en neonatos menores de 34 semanas y no encontraron diferencia en relación con el peso al nacimiento; pero el uso de oxígeno suplementario disminuyó significativamente en el grupo que recibió múltiples esquemas prenatales. Por ejemplo, la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, presión positiva al final de la espiración (CPAP), necesidad de ventilación asistida y el uso de surfactante disminuyó conforme aumentaban la edad gestacional y el número de esquemas de betametasona. No hubo diferencias entre estos grupos en relación con su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), escala de Apgar, incidencia de enterocolitis necrosante, persistencia del conducto arterioso, hemorragia intraventricular e infección neonatal. Se han encontrado diferencias significativas en la mortalidad neonatal para los que recibieron un esquema, pero ésta estuvo relacionada con la edad gestacional muy temprana y con la dilatación cervical presentada por la madre, al momento que recibieron el primer esquema de betametasona. Respecto a la hemorragia intraventricular, se ha encontrado un índice más alto en neonatos expuestos a esquemas múltiples de esteroides que aquéllos que recibieron un solo esquema.

El grupo colaborativo sobre esteroides antenatales de Estados Unidos de América siguió a niños durante tres años de su vida, y concluyó que no había diferencias detectables en el crecimiento, desarrollo físico o motor que pudiera atribuirse al uso de betametasona prenatal. Estos resultados coinciden con los estudios de seguimiento efectuados por MacArthur y Smolders.<sup>16-18</sup> Sin embargo, algunos autores encontraron que la exposición a múltiples esquemas de esteroides, está asociada a retardo en el desarrollo psicomotor y leucomalacia.<sup>19,20</sup>

French y col.<sup>21</sup> encontraron diferencias significativas en el perímetrocefálico al nacimiento en prematuros de muy bajo peso, proporcional al número de dosis de esteroides utilizados; estas diferencias desaparecieron a los tres años de edad. En contraste, el estudio de Shelton y col.,<sup>22</sup> no encontraron una reducción al nacimiento en el peso o perímetrocefálico en fetos expuestos a múltiples esquemas de betametasona.

En el 2001 se publicó un ensayo multicéntrico que exploró la eficacia y seguridad del esquema único frente a múltiples en una población de gestantes de riesgo, entre las semanas 24 a 32. La morbilidad neonatal fue similar en ambos grupos. Se informó una reducción significativa en la morbilidad neonatal en los pacientes nacidos antes de la semana 28 cuyas madres habían recibido dosis repetidas, específicamente para el síndrome de dificultad respiratoria grave; sin embargo, no se observó una reducción concomitante en el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, ni una menor mortalidad perinatal.<sup>23</sup>

Uno de los últimos metaanálisis sobre el tema de la biblioteca Cochrane del 2003 publicado por Crowther, en relación con el uso de esquemas repetidos administrados en mujeres con riesgo de parto prematuro, concluye que uno o varios esquemas de corticosteroides prenatales, pueden disminuir la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Sin embargo, no existe evidencia suficiente acerca de los beneficios y riesgos, como para recomendar uno o varios esquemas repetidos en mujeres con riesgo de parto prematuro, para la prevención de la enfermedad respiratoria neonatal.<sup>24</sup>

El objetivo de este estudio fue conocer si existen diferencias en la morbilidad y mortalidad de prematuros de 26 a 32 semanas de edad gestacional con la utilización de un esquema contra dos o más de

esteroides antenatales, ya sea dexametasona o betametasona.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo de neonatos que nacieron en un hospital de tercer nivel de atención, que ingresaron a las unidades de cuidados intensivos e intermedios neonatales, en el periodo comprendido del primero de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2003.

### Criterios de inclusión

Recién nacidos de 26 a 32 semanas de edad gestacional, cuyas madres hubieran recibido uno o más esquemas de esteroides prenatales.

Los esquemas consistían en dos dosis de 12 mg de betametasona intramuscular con un intervalo de 24 horas, o cuatro dosis de 6 mg de dexametasona intramuscular con un intervalo de 12 horas.

### Criterios de exclusión

Neonatos con malformaciones congénitas mayores o con presencia de alguna enfermedad genética.

Neonatos que recibieron esteroides prenatales por causas diferentes al parto prematuro, por ejemplo, hijos de madres con lupus eritematoso sistémico.

### Criterios de eliminación

Recién nacidos que fueron trasladados por alguna causa a otra institución.

Que no se tuvieran los datos completos en el expediente.

Se formaron dos grupos de estudio: grupo I, un solo esquema; grupo II, más de un esquema.

### VARIABLES DEL ESTUDIO

Número de esquemas de esteroides, edad materna, control prenatal, embarazo único o múltiple, edad gestacional por FUM, o Capurro, o nuevo Ballard, morbilidad materna durante el embarazo, ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas, peso, longitud, perímetrocefálico, Apgar al minuto y cinco minutos, ventilación mecánica, tiempo de ventilación en días, surfactante y número de dosis, morbilidad del neonato durante su estancia hospitalaria, mortalidad y días de estancia hospitalaria.

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central. Para la comparación entre los grupos Ji cuadrada, razón de momios (OR), t de

Student, U de Mann-Whitney, con un nivel de confianza del 95%.

## RESULTADOS

Se revisaron 329 expedientes con antecedente de haber recibido uno o más esquemas de esteroides prenatales. De éstos, 108 reunieron los criterios de inclusión: 69 recibieron un esquema de esteroides (grupo I) y 39, dos o más (grupo II).

En relación con la edad materna, no hubo diferencias significativas. El 70% tuvieron tres o más consultas. La edad gestacional fue significativamente menor para el grupo I, con 28 semanas ( $p = 0.001$ ). La ruptura prematura de membranas de más de 24 horas, se presentó con una frecuencia significativamente mayor para el grupo I: 46% vs. 20% del grupo II ( $p = 0.01$ ) (Tabla 1).

Con respecto a la valoración de Apgar, no existieron diferencias significativas (Tabla 2). Para las variables,

peso, longitud, perímetro cefálico, días de estancia intrahospitalaria (en la Unidad de Cuidados Intensivos o en la Unidad de Cuidados Intermedios), días de ventilación mecánica no existieron diferencias estadísticamente significativas (Tablas 1 y 3).

Las alteraciones maternas más frecuentes para ambos grupos fueron la cervicovaginitis, preeclampsia, e infección de vías urinarias.

El 35% del grupo I tuvo reanimación convencional y 65% restante requirió intubación endotraqueal. En el grupo II la reanimación convencional se dio en 41% y 59% fue intubado.

La mayoría de los neonatos de ambos grupos ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. A la Unidad de Cuidados Intermedios ingresó 19% del grupo I y 15% del grupo II.

Para las variables de morbilidad neonatal sólo existió aumento de riesgo para la septicemia, para el grupo I, (OR = 3.93; IC 95%: 1.39-11.09). El riesgo

**Tabla 1**  
**Comparación de la edad gestacional, ruptura prematura de membranas y variables somatométricas**

| Variables                                 | Grupo I<br>(DE)<br>N = 69 | Grupo II<br>(DE)<br>N = 39 | Nivel de<br>significancia |
|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Edad gestacional en semanas               | 28 (1.73)                 | 30 (1.34)                  | 0.001                     |
| Ruptura de membranas mayor de 24 hrs. (%) | 32 (46.0)                 | 8 (20.0)                   | 0.01                      |
| Peso en g                                 | 1118.5 (302.7)            | 1196.7 (293.1)             | 0.195                     |
| Longitud en cm                            | 36.8 (3.5)                | 37.3 (3.2)                 | 0.511                     |
| Perímetro cefálico en cm                  | 26.8 (2.6)                | 27.4 (2.1)                 | 0.371                     |

DE: Desviación estándar.

**Tabla 2**  
**Comparación de rangos de la escala de Apgar de ambos grupos**

|                       | Grupo I<br>(proporción)<br>N = 69 | Grupo II<br>(proporción)<br>N = 39 | Valor de<br>p |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------|
| Apgar al 1 minuto     |                                   |                                    |               |
| 0-3                   | 13 (0.19)                         | 5 (0.13)                           | > 0.05        |
| 4-6                   | 21 (0.30)                         | 8 (0.21)                           | > 0.05        |
| 7-10                  | 35 (0.51)                         | 26 (0.67)                          | > 0.05        |
| Apgar a los 5 minutos |                                   |                                    |               |
| 0-3                   | 0                                 | 0                                  |               |
| 4-6                   | 8 (0.12)                          | 3 (0.08)                           | > 0.05        |
| 7-10                  | 61 (0.88)                         | 36 (0.92)                          | > 0.05        |

**Tabla 3**  
**Comparación de los días de estancia, ventilación y surfactante de ambos grupos**

| Variable                                      | Grupo I<br>(DE)<br>N = 69 | Grupo II<br>(DE)<br>N = 39 | Nivel de<br>significancia |
|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Días estancia hospitalaria (promedio)         | 40.6 (29.7)               | 46.6 (30.0)                | > 0.05                    |
| Días estancia cuidados intensivos (promedio)  | 21.3 (21.0)               | 18.7 (18.6)                | > 0.05                    |
| Días estancia cuidados intermedios (promedio) | 30.8 (12.0)               | 33.5 (12.7)                | > 0.05                    |
| Ventilación mecánica (promedio días)          | 8.2 (12.3)                | 4.5 (4.1)                  | 0.099                     |
| Factor tensioactivo (%)                       | 36 (52%)                  | 17 (44%)                   | > 0.05                    |

DE: Desviación estándar.

de morir fue mayor para el grupo I (OR = 3.57; IC 95%: 1.12-11.36).

Las causas de muerte para el grupo I, fueron: choque séptico once neonatos, enterocolitis necrosante tres, hemorragia pulmonar dos, insuficiencia renal aguda dos, prematuridad extrema uno, y choque cardiogénico uno. Para el grupo II, las causas fueron: choque séptico dos neonatos, hemorragia pulmonar uno, neumonía uno.

## DISCUSIÓN

A pesar de los avances médicos, el parto prematuro sigue presentándose en un siete a 10% de todos los embarazos. Afortunadamente ha habido un gran progreso en la disminución del síndrome de dificultad respiratoria y de la mortalidad, con la introducción de corticoides antenatales y el factor surfactante.<sup>25</sup>

Liggins y Howie fueron los primeros en introducir el uso de esteroides antenatales para mejorar o favorecer la maduración pulmonar en 1972.<sup>2</sup> Desde entonces, numerosos estudios han demostrado la eficacia de un esquema de esteroides en la disminución del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y mortalidad neonatal.<sup>26,27</sup>

El potencial beneficio o riesgo de dosis repetidas de esteroides es controvertido, sin embargo, los posibles efectos benéficos informados con esquemas repetidos de esteroides incluyen una menor frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria y disminución del uso de oxígeno. Aún falta evidencia sobre los efectos adversos a corto y largo plazo, y está en discusión si pueden provocar reducción de la circunferencia cefálica, bajo peso al nacer e incremento en la infección neonatal.<sup>22,25,28,29</sup>

Los resultados de este estudio no arrojan diferencias en las variables somatométricas, sin embargo, por tratarse de un estudio retrospectivo, posiblemente existe error en las mediciones al nacer, ya que éstas las realizan diferentes personas.

En estudios como el de Gardner,<sup>30</sup> se menciona mejoría en la escala de Apgar asociado con el uso de esteroides. Pratt<sup>15</sup> no encontró diferencias con esquemas repetidos. En este trabajo, no se observaron diferencias significativas en la escala de Apgar, probablemente porque los esteroides no influyen en la condición general al nacimiento.

Elimian y Abbasi, en el 2000, informaron en sus estudios una disminución en la presentación de síndrome de dificultad respiratoria con múltiples esquemas. El presente estudio no demostró diferencias en la aparición del síndrome de dificultad respiratoria con uno o más esquemas;<sup>28,29</sup> tampoco se pudo demostrar la disminución en el aporte de oxígeno ni en el soporte ventilatorio.

Llama la atención el aumento del riesgo para la septicemia en el grupo I, posiblemente influido significativamente por la menor edad gestacional y la ruptura prematura de membranas de más de 24 horas de este grupo. Algunos autores mencionan un incremento (aunque no significativo) de la septicemia con el uso de un esquema. Esto lo atribuyeron a que una infección preexistente podría haber sido la causa del parto prematuro, por lo que aquellos fetos ya infectados tendrían un mayor riesgo de nacer dentro de los primeros siete días de iniciar el tratamiento con esteroides.<sup>31,32</sup> En las demás variables de morbilidad neonatal, no se encontraron diferencias o aumento de riesgo, sin embargo, es conocido el efecto protec-

tor que tienen los esteroides para disminución de la severidad de la hemorragia intraventricular, sobre todo en los menores de 26 semanas de edad gestacional.<sup>26,28,33</sup> Guinn, por el contrario, informó un incremento del riesgo de la hemorragia intraventricular severa, con el uso de más de un esquema de esteroides.<sup>23,34</sup>

Se ha discutido si la inserción de más de un esquema de esteroides puede aumentar el riesgo de enfermedad pulmonar crónica; en el estudio no encontramos diferencias, aunque algunos autores relatan un posible incremento de la enfermedad con más de tres esquemas.<sup>23,35</sup>

Con respecto a la mortalidad, diferentes autores<sup>26,36,37</sup> observaron disminución de la mortalidad con un esquema de esteroides, aunque también existen

informes en donde se demuestra un incremento de la mortalidad con más de un esquema.<sup>22,38</sup>

En el estudio que nos ocupa, se encontró un aumento del riesgo con el uso de un esquema. Como ya se mencionó, estos neonatos fueron más pequeños, con una frecuencia significativa de ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas, factores que pueden explicar el aumento de dicha mortalidad; también se debe considerar que el intervalo de confianza fue amplio, lo cual sugiere que es necesario contar con una muestra mayor.

En conclusión, no se pudo demostrar que la utilización de más de un esquema de maduración pulmonar sea perjudicial para el neonato. Se encontró un aumento del riesgo para el grupo I, que fue el más pequeño en edad gestacional para septicemia y muerte.

## ABSTRACT

**Introduction:** Prenatal steroids have been used to reduce the frequency of neonatal respiratory complications. 13 million of preterm births are reported annually. Nineteen point seven percent of the births at The National Institute of Perinatology in Mexico City are preterm. We want to know the risks of antenatal corticosteroid therapy in pregnant women with preterm labor.

**Material and Methods:** We conducted a retrospective study in a third level hospital between January first 2002 and December 31 2003. Neonates with gestational ages between 26 and 32 weeks whose mothers received one or more antenatal corticosteroids therapy schemes (2 doses of 12 mg of intramuscular betametasone with 24 hour interval or 4 doses or 6 mg of intramuscular dexamethasone) were included.

**Results:** One hundred and eight clinical records were reviewed and divided into two different groups: Group I ( $n = 69$ ) who received one antenatal steroid scheme and Group II ( $n = 39$ ) with 2 or more antenatal steroids therapy schemes. Mean gestational age was significantly lower, 28 weeks, in group I ( $p = 0.001$ ). Premature rupture of membranes of 24 hour of duration or more was more frequent in group I and 65% of the neonates in this group required endotracheal intubation during neonatal reanimation and 59% of the neonates in group II. Required this maneuver. There was an increased risk of septicemia and death in group I. The principal cause of death in both groups was septic shock. The risk of death was higher in group I; OR 3.57 IC 95% 1.2,11.36.

**Conclusion:** According to this results we were no able to demonstrate that more than one maturation treatment schedule were beneficial in any way to the neonates.

**KEY WORDS:** *Antenatal steroids, morbidity, neonatal mortality, preterm, lung maturity, distress respiratory syndrome.*

**REFERENCIAS**

1. Bolaños AR, Gorbea CV. Visión general del nacimiento pretérmino. En: Ahued AJR. Prematurez un enfoque perinatal. México: 1. Textos Mexicanos; 2004, p. 1-8.
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoids treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-25.
3. Antenatal corticosteroids therapy of fetal maturation. ACOG, Committee Opinion. No. 210. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1-2.
4. Murphy K, Aghajafari F. Single versus repetitive courses of corticosteroids: what do we know? *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 161-73.
5. Cázarez OM, Romero SE, Escobedo AF. Impacto del uso de esteroides antenatales sobre la morbilidad de neonatos prematuros eutróficos. *Ginecol Obs Mex* 2000; 68: 296-300.
6. Ikegami M, Polk DH, Jobe AH, Newnham J, Sly P, Koham R. Effect of interval from fetal corticosteroids treatment to delivery on postnatal lung function of preterms lambs. *J Appl Physiol* 1996; 80: 591-7.
7. Vélez GA. Esteroides antenatales para maduración pulmonar. ¿Curso único o cursos múltiples? Una pregunta aún vigente. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2004; 55: 308-14.
8. Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk DH, Willet KE, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 178-84.
9. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikigami M, Ervin MG. Single and repetitive maternal glucocorticoids exposure reduce fetal growth in seep. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 880-5.
10. Uno H, Johmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. *Dev Brain Res* 1990; 53: 157-67.
11. Ballard R, Ballard PL. Commentaries: corticosteroids and respiratory distress syndrome: status 1979. *Pediatrics* 1979; 63: 163-5.
12. Terrone DA, Smith LG Jr, Wolf EJ. Neonatal effects and serum cortisol levels after multiple courses of maternal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 819-23.
13. Mathews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res* 2000; 47: 291-300.
14. Modi N, Lewis H, Al-Naqeb N, Ajayi-Obe M, Doré C, Rutherford M. The effects of repeated antenatal glucocorticoids therapy on the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 50: 581-5.
15. Pratt L, Waschbusch L, Ladd W, Gangnon R, Hendricks S. Multiple vs. single betamethasone therapy: neonatal and maternal effects. *J Reprod Med* 1999; 44: 257-64.
16. Collaborative group on antenatal steroid therapy: effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long term follow up. *J Pediatr* 1984; 104: 259-67.
17. MacArthur B, Howie M, Dezoete J. School progress and cognitive development of 6-year old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982; 70: 99-105.
18. Smolders DH, Neuvel J, Schmand B. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: 10-12 year follow-up. *Pediatrics* 1990; 86: 65-70.
19. Esplin M, Fausett M, Smith S. Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long term psychomotor development in children with birth weights  $\leq$  1500 grams. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 524-9.
20. Spinillo A, Viazzi F, Colleoni R, Chiara A, Cerbo RM, Fazzi E. Two year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 217-24.
21. French N, Hagan R, Evans S. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-21.
22. Shelton SD, Boggess KM, Murtha AP. Repeated fetal betamethasone treatment and birth weight and head circumference. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 301-4.



23. Guinn DA, Atkinson MW, Sillivan L, Lee MJ, Macgregor S, Parilla BV. Single *versus* weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1581-7.
24. Crowther CA, Harding J. Dosis repetidas de corticosteroides prenatales administradas a mujeres con riesgo de parto prematuro para la prevención de enfermedades respiratorias neonatales. (Revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus 2005. No. 2. Oxford: Update software Ltd-.
25. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risk and benefits. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 491-7.
26. NIH Consensus. Development panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Effects of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-8.
27. Crowley PA. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. (Cochrane review) In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2000.
28. Elimian A, Verma U, Canterito J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 174-9.
29. Abbasi S, Hirsch D, Davis J. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1243-9.
30. Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL. Predicting low Apgar scores of infants weighing less than 1000 g: the effect of corticosteroids. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 170-4.
31. Romero R, Sibai B, Caritis S. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes: A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 764-74.
32. Ghidini A, Salafia CM, Minior VK. Repeated course of steroids in preterm membrane rupture do not increase the risk of histologic chorioamnionitis. *Am J Perinatol* 1997; 14: 309-13.
33. Bullard SR, Donahue SP, Feman SS. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J Apos* 1999; 3: 46-52.
34. Dirnberger DR, Bradley AY, Gordon MC. Single versus repeated course antenatal corticosteroids: outcomes in singleton and multiple gestation pregnancies. *Am J Perinatol* 2001; 18: 267-77.
35. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 709-17.
36. Collaborative group on antenatal steroid therapy: Effects of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 276-87.
37. Silver RK, Vyskocil C, Solomon SL. Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant-treated infants delivered before 30 weeks gestation. *J Obstet Gynecol* 1996; 87: 683-91.
38. Cooke R. Trends in incidence of cranial ultrasound lesions and cerebral palsy in very low birth weight infants 1982-1993. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999; 80: 115-7.