

REVISIÓN DE TEMA

Esteroides prenatales. ¿Hora de redefinirlos?

Juan Carlos Sabogal, MD*

Recibido: Agosto 16/2001 - Revisado: Septiembre 28/2001 - Aceptado: Octubre 5/2001

RESUMEN

La administración de Esteroides Prenatales (EP) con el fin de inducir la maduración pulmonar fetal ha sido una práctica aceptada durante los últimos 20 años, constituyéndose en una de las medidas prenatales más exitosas en términos de reducción de morbilidad y mortalidad perinatal secundaria a Síndrome de Dificultad Respiratoria Neonatal (SDRN). Reciente evidencia, asocia la administración de tales compuestos a diferentes efectos tanto fetales como maternos que suponen riesgos hasta el momento ignorados. Se revisa la literatura publicada en los últimos 6 años en lo referente a aspectos de dosificación, condiciones clínicas específicas (Ruptura prematura de membranas, recién nacido de muy bajo peso), así como las relaciones existentes entre los EP y ciertos desenlaces perinatales (hemorragia subaracnoidea, leucomalacia periventricular). Se concluye que es necesario redefinir sus indicaciones e individualizar su manejo en entornos clínicos específicos, mientras ensayos clínicos controlados que se llevan a cabo en este momento, permiten juicios sólidos.

Palabras Clave: Dexametasona, Betametasona, esteroides prenatales, maduración pulmonar fetal.

SUMMARY

The use of antenatal steroids to induce fetal lung maturation has been a standard of care for the last 20 years, being one of the most successful measurements to reduce perinatal morbidity and mortality secondary to perinatal respiratory distress syndrome of the newborn. New evidence suggests that administration of such drugs might have risks on both the fetus and the mother not described until now. We review the literature of the last 6 years regarding dosage, specific clinical settings (as premature rupture of membranes, very low weight infants), and controversial associations between antenatal steroids and some perinatal outcomes (intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia). We conclude that it is necessary to re-evaluate its indications and to individualize its management in each specific clinical scenario, while ongoing randomized clinical trials are completed.

Key words: Dexamethasone, Betamethasone, antenatal steroids, fetal lung maturation.

INTRODUCCIÓN

Desde que Liggins publicara su artículo original sobre el uso de los Esteroides Prenatales -EP- para la inducción de maduración pulmonar fetal en 1972¹, éstos se han convertido en una de las

intervenciones más empleadas en medicina perinatal, con reconocidos beneficios. Varios estudios han mostrado que tal medida tiene un indiscutible efecto al disminuir significativamente la morbilidad y mortalidad por SDRN. Sin embargo, evidencia reciente Sugiere a los EP como una intervención de múltiples, complejos y en algunos casos indeseables efectos tanto para la madre como para el feto-neonato que obligan a replantear e individualizar sus indicaciones. Se pretende

* Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad Nacional de Colombia. Instituto Materno Infantil. Unidad de Biología Reproductiva, Bogotá.

revisar de manera crítica la literatura mas reciente (últimos 6 años) a este respecto, aunque en algunos casos, la evidencia es menos sólida de lo deseable.

ESCENARIO CLÁSICO DE LOS EP

En los años siguientes a la publicación del trabajo de Liggins, se produjo una gran cantidad de literatura referente al uso e indicaciones de los EP, trabajos que fueron resumidos en el reporte de la conferencia-consenso "Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes", publicado por "The National Institutes of Health (NIH)" de EE UU en 1994 en que se delineaba el marco teórico y el esquema de prescripción aceptado. Esto es, la administración de dos regímenes de esteroides con fines de inducción de maduración pulmonar fetal a usar en población obstétrica de alto riesgo para parto pretérmino: Uno, la administración de Betametasona a razón de 12 mg I.M. cada 24 horas, 2 dosis; otro, la administración de Dexametasona a razón de 6 mg I.M. cada 12 horas, 4 dosis. Tales esquemas mostraban efecto ya desde las 24 semanas de edad gestacional, hasta la semana 34. Se reconoció en este momento la falta de evidencia sobre la conveniencia de la administración adicional de estos regímenes luego de los 7 días de iniciado el esquema. Tal medida mostró reducir la mortalidad, la presencia de SDRN y la hemorragia intraventricular en recién nacidos pretérmino. Estos beneficios se encontraron aún con la administración parcial de los citados esquemas. Finalmente, el consenso reconocía que las ventajas enumeradas eran menos evidentes en pacientes con ruptura prematura de membranas y que no existía evidencia de que la intervención incrementara la infección². El NIH en un posterior y reciente pronunciamiento, reconoce que existen riesgos y beneficios potenciales que pueden derivarse de la administración de múltiples dosis de los esteroides prenatales; señala además que la evidencia disponible hasta el momento no permite conclusiones definitivas sobre este punto³.

EFFECTOS EXTRAPULMONARES

En un estudio retrospectivo de una cohorte de 1.161 neonatos nacidos entre las 24 y las 34 semanas de edad gestacional se analizó la intervención de la administración de Betametasona con esquema inicial y dosis repetidas cada 7 días hasta las 34 semanas en 400 neonatos y se los comparó con 761

que no recibieron esteroides. El desenlace mostró una reducción de 50 % en la incidencia de leucomalacia periventricular (LPV) en el grupo tratado⁴. En un estudio retrospectivo similar, se analizó la presencia de LPV en una cohorte de 883 neonatos "muy" prematuros (nacidos entre las 24 y las 31 semanas), los cuales fueron divididos en tres grupos: los no tratados, los tratados con betametasona y los tratados con dexametasona. Se encontró una disminución del riesgo de LPV en los neonatos expuestos a betametasona mas no en los expuestos a dexametasona, con respecto al grupo control⁵. Una cohorte retrospectiva de 1.604 neonatos fue tratada parcial o totalmente con cursos de EP y comparada con un grupo control en referencia a anomalías craneanas ecográficas (hemorragia intraventricular, imagen ecolucente y ventriculomegalia); se encontró que los EP protegían a los neonatos de muy bajo peso al nacer, de tales anomalías⁶. Estos estudios sugieren un papel protector de los EP a nivel de leucomalacia periventricular y anomalías craneanas ecográficas. También plantea en lo sucesivo un dilema ético sobre el uso futuro de dexametasona en contextos tanto clínicos como investigativos ya que, como ha quedado descrito, parece carecer de los efectos protectores atribuidos a los EP.

Dos estudios sugieren alteración de la función adrenal materna con la administración de EP: 10 pacientes embarazadas con riesgo de parto pretérmino recibieron un esquema inicial de betametasona y fueron sometidas a medición de los niveles de cortisol post estímulo con ACTH, antes y después de la administración del EP. El resultado mostró una supresión adrenal post-estímulo, que se incrementó a medida que se repetía la dosis semanal⁷. 18 pacientes embarazadas con riesgo de parto pretérmino que recibieron cursos repetidos de EP fueron evaluadas posteriormente en sus niveles de cortisol luego de un estímulo; los valores basales fueron menores a los de un grupo control sugiriendo que la administración repetida de betametasona conducía a niveles apenas detectables de cortisol basal e insuficiencia adrenal secundaria⁸. Estos efectos parecen tener un mecanismo diferente a la regulación de los niveles de globulina transportadora de corticosteroides que no fueron afectados a nivel de sangre materna ni fetal (pero sí a nivel de líquido amniótico), luego de la administración de betametasona⁹. Aún con uso de dosis múltiples, no se ha encontrado asociación a supresión adrenal neonatal¹⁰.

Se practicó un estudio observacional sobre una cohorte de 63 neonatos en riesgo para retinopatía del prematuro, que pesaron menos de 1250 gm al nacimiento. Luego de análisis multivariado, aquellos que recibieron dexametasona antenatal exhibieron retinopatía de grados menos severos cuando se los comparó con los que no la recibieron. Los autores concluyen que la administración de EP parece asociarse a una disminución en la incidencia de retinopatía del prematuro ¹¹.

EFFECTOS SELECTIVOS DE LOS EP

Adicionalmente al efecto directo sobre la fisiología (inducción de la maduración) pulmonar, un trabajo reciente muestra influencia adicional sobre la arquitectura pulmonar. 54 neonatos fueron estudiados retrospectivamente dividiéndose en tres grupos: esquema inicial de betametasona y parto en los siguientes 7 días a la última dosis, esquema inicial y parto luego de 7 días de la última dosis, y grupo no tratado. La compliance pulmonar fue mejor en el primer grupo, sugiriendo que el sistema enzimático involucrado en la respuesta a los EP debería ser estimulado repetitivamente si el parto no ocurre en los primeros 7 días de la intervención. El segundo grupo, mostró capacidad residual aumentada por posible efecto sobre la arquitectura pulmonar, independiente del efecto sobre el mecanismo productor de surfactante, sugiriendo actividad adicional de los EP sobre la estructura misma del pulmón fetal ¹².

La duración del efecto de la betametasona se analizó retrospectivamente en una cohorte de 216 neonatos nacidos entre las 28 y las 34 semanas que recibieron solo el esquema inicial de betametasona y fueron divididos de acuerdo al momento del parto en 1-2, 3-7 y 8-14 días luego de la administración del EP. No se encontraron diferencias en los desenlaces perinatales, sugiriendo un efecto sostenido de los EP sobre la fisiología pulmonar ¹³. Este trabajo, objetaría la necesidad de aplicar el "refuerzo" semanal o de "rescate" de EP (al menos en los primeros 14 días luego de la dosis inicial).

El efecto de la dexametasona sobre el peso neonatal se estudió retrospectivamente en una cohorte de 961 recién nacidos que fue comparada con una población control y corregida para edad gestacional, sexo y raza. Los pesos fueron significativamente menores en los neonatos expuestos a dexametasona ¹⁴. En un meta-análisis realizado para comparar la eficacia de betametasona y dexame-

ta-sona en términos de reducción de mortalidad, se encontró un OR de 0.52 (IC 95% 0.39-0.70) y 0.89 (IC 95% 0.6-1.32) respectivamente ¹⁵. Estos datos sugieren que el uso de la dexametasona antenatalmente, no tiene impacto real en la disminución de la mortalidad, lo cual junto a su dudoso efecto protector frente a la leucomalacia periventricular, hace aún más cuestionable su uso clínico.

ESTEROIDES EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM)

Uno de los escenarios en que aún debe establecerse el beneficio de los EP es en los neonatos que pesan menos de 1000 gm, productos de embarazos complicados por RPM. Un estudio prospectivo en 214 recién nacidos, de los cuales 62 recibieron EP y 152 no los recibieron, comparó los siguientes desenlaces: mortalidad, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, convulsiones, retinopatía, días de ventilación asistida y sobrevivida sin secuelas. Para cada uno de los desenlaces, no hubo diferencias significativas ¹⁶, sugiriendo que quizás en este contexto clínico no halla beneficio con la administración de EP. Adicionalmente, un análisis prospectivo en 374 neonatos nacidos entre las 24 y 34 semanas luego de RPM, dividió esta población en tres grupos: sin exposición a betametasona, esquema inicial únicamente y esquema inicial mas dosis múltiples. Todos recibieron antibióticos profilácticos. Los resultados mostraron que la sepsis neonatal temprana (así como con corioamnionitis y endometritis) estuvo significativamente asociada con la administración de múltiples dosis de EP y con la edad gestacional ¹⁷. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado más pequeño, se le administró dexametasona a 102 embarazadas con RPM en su mayoría indigentes y se las comparó con un grupo control. El resultado no mostró aumento en el riesgo de sepsis materna ni neonatal aunque la población de este último estudio involucraba pacientes de mayor peso neonatal ¹⁸. Tal hallazgo se repitió en otro trabajo prospectivo en el que 362 pacientes con RPM fueron divididas entre las que habían recibido esquema inicial únicamente y las que no recibieron EP. Aquellas que recibieron el medicamento, se asociaron a disminución de síndrome de distrés respiratorio neonatal y formas severas de hemorragia intraventricular. Además, no se encontró asociación con aumento en la morbilidad infecciosa ¹⁹. Mientras parece claro el efecto benéfico del esquema inicial de EP en pacientes con RPM, al analizar neonatos de muy bajo peso, tal práctica podría ser discutible. Aunque aún

resulta discutible, puede concluirse que en el caso de las pacientes con RPM, los EP no parecen aumentar la morbilidad infecciosa ni en la madre ni en el recién nacido (en base a un ensayo estudios prospectivos).

CURSOS MÚLTIPLES

Uno de los puntos de mayor controversia en el uso de los EP, es si la administración repetida (semanal) o las dosis de "rescate", confiere ventajas clínicas o si por el contrario originan efectos indeseables, como se ha sugerido en el caso de pacientes con RPM¹⁷.

Un estudio prospectivo, analizó el desenlace de 453 partos pretérmino entre las 24 y 34 semanas, luego de la administración antenatal de betametasona. Se consideró un grupo con esquema inicial (dos dosis) únicamente y otro grupo con dosis repetidas. Todas las pacientes recibieron antibióticos. El segundo grupo se asoció significativamente más a sepsis neonatal temprana, corioamnionitis, endometritis y muerte neonatal²⁰.

Modelos animales han mostrado que la administración antenatal repetida de betametasona no tuvo ningún impacto sobre el peso de la cría²¹. Sin embargo en ovejas, la exposición a betametasona causó retardo de crecimiento simétrico en fetos prematuros, persistiendo aún en los fetos a término²². En humanos, un estudio retrospectivo en 609 madres y sus 713 neonatos expuestos a EP (betametasona o dexametasona) las dividió entre aquellas que recibieron esquema inicial únicamente y aquellas que recibieron esquema inicial mas dosis repetidas. Este último grupo, se asoció a una reducción en el SDRN y en la circunferencia cefálica al nacimiento, y a un aumento en la incidencia de endometritis²³. En un estudio de cohorte de 477 neonatos expuestos a dosis repetidas de betametasona y seguidos hasta los tres años de edad, se encontró asociación con una disminución en el peso (9%) y circunferencia cefálica al nacimiento (4%). A los tres años, los desenlaces adversos (menor crecimiento, alteraciones en neurodesarrollo) no se relacionaron con los EP²⁴. No todos los estudios han sido unánimes en sus hallazgos; en un estudio retrospectivo de 354 neonatos, se les dividió entre expuestos a esquema inicial único y expuestos a esquema inicial mas dosis adicionales. Los hallazgos mostraron no sólo una disminución en la incidencia de SDRN en el segundo grupo, sino que además no

mostraron ningún efecto en el peso fetal (ni en la sepsis neonatal)²⁵. Con poblaciones de similar tamaño, un estudio retrospectivo en una cohorte de neonatos expuestos a betametasona antenatal y dividida de manera similar, no mostró diferencias en el peso ni en la circunferencia cefálica al nacimiento entre los dos grupos (esquema inicial vrs esquema inicial + dosis multiples)²⁶.

Como se aprecia, en algunos estudios el uso de dosis repetidas se asoció a una disminución en la incidencia de SDRN^{23,25}. Adicionalmente, un estudio aleatorio en ratones asignados a dosis única o múltiple de betametasona, mostró maduración pulmonar acelerada en el último grupo²⁷. Sin embargo este no ha sido un hallazgo compartido en todas las publicaciones. En un estudio retrospectivo de 710 neonatos reclutados en el North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial, que recibieron 1,2, 3 o más dosis de EP (betametasona o dexametasona), no se encontró diferencia en los desenlaces y el grupo expuesto a múltiples dosis se asoció a aumento de la mortalidad, disminución del crecimiento fetal y supresión adrenal prolongada²⁸.

Dos publicaciones relacionan el uso repetido de esteroides prenatales a efectos adversos en el sistema nervioso. El volumen del hipocampo se halla disminuído en monos Rhesus expuestos prenatalmente a corticosteroides²⁹. La presión sanguínea y la actividad adrenocortical se encuentran aumentadas en ratas expuestas prenatalmente a dexametasona³⁰.

En base a la anterior información, resulta prudente balancear los beneficios de las dosis múltiples de los EP sobre mortalidad neonatal, SDRN, HV, etc, con los riesgos potenciales sobre infección materna y fetal así como sobre el crecimiento y sistema nervioso fetales. Aunque no existen dudas sobre la conveniencia en la administración del esquema inicial de EP, resulta al menos controversial la administración de dosis adicionales y el beneficio que podría obtenerse es menos evidente. Es relevante mencionar que el grueso de la información procede de estudios retrospectivos que no corresponden al diseño ideal, aunque por el momento representan la mejor evidencia disponible. Procede replantear el uso de dosis repetidas de EP en embarazos con alto riesgo de infección (RPM prolongada, embarazos lejos del término, inmunosupresión, etc...). Finalmente, debe aclararse que el término "dosis repetida" corresponde a cualquier dosis adicional a las dos del esquema inicial. En los trabajos citados, se

encuentran hasta 12 dosis aplicadas ²³, situación extrema, muy alejada de la práctica habitual.

ESTEROIDES Y VIGILANCIA FETAL

Desde la introducción de los EP en la práctica clínica, el efecto de éstos sobre las pruebas de vigilancia fetal no fue considerado particularmente relevante. Al momento presente, resulta procedente conocer tales efectos y evaluar dichas pruebas con una óptica acorde.

Monitoría fetal: las variables cardiotocográficas (y biofísicas) fueron estudiadas en 46 fetos con amenaza de parto pretérmino entre las 27 y las 34 semanas de gestación que se aleatorizaron para recibir un régimen inicial con betametasona o dexametasona. Los resultados mostraron una depresión marcada y transitoria en las variables cardiotocográficas y biofísicas, más evidente para la beta que para la dexametasona ³¹.

En un estudio prospectivo aleatorio en 60 pacientes con riesgo de parto pretérmino sobre los efectos de la beta y la dexametasona en el comportamiento fetal, se encontró una reducción de 19, 49 y 85 %, en la variabilidad, movimientos del tronco y movimientos respiratorios fetales respectivamente, en los fetos expuestos a betametasona. Se registró un aumento de 24 % en la variabilidad a corto plazo en los fetos expuestos a dexametasona. Al cuarto día, estos efectos habían desaparecido. Los autores concluyeron que los efectos sobre el comportamiento fetal serían transitorios y más marcados en presencia de betametasona, por lo que deben valorarse de manera acorde ³².

La influencia de los EP en la respuesta fetal al test de estimulación vibroacústica (TEVA), fué estudiada prospectivamente en 26 fetos entre las 28 y las 34 semanas de gestación, antes, 48 y 96 horas después de la administración del régimen inicial de betametasona. En el TEVA previo, 22 fetos exhibieron respuesta rápida. A las 48 horas luego de la exposición, solo 3 tuvieron tal respuesta. No hubo diferencias en los exámenes tomados a las 96 horas y los previos a la medicación. Los autores concluyeron que la betametasona produce una transitoria depresión de la respuesta fetal al TEVA y que por lo tanto éste no debería ser usado como método de vigilancia fetal en sujetos expuestos a los EP ³³.

Perfil biofísico: un grupo de 84 pacientes con riesgo de amenaza de parto pretérmino, entre las 28 y las 34 semanas de gestación fue estudiado con perfiles biofísicos antes y después (24-48

horas) de la administración del esquema inicial de betametasona. El exámen posterior calificó con dos puntos menos(en el mejor de los casos) con respecto al inicial, en el 37% de las pacientes examinadas. Las variables más afectadas fueron los movimientos respiratorios y el NST. El desenlace fetal no se afectó. No hubo grupo control ³⁴. Aún en series de pacientes más reducidas, con metodología similar, se han obtenido hallazgos del mismo tenor ³⁵.

Doppler: con el objetivo de establecer el efecto de la betametasona en la circulación materno-fetal, se estudió una cohorte de 36 pacientes expuestas al esquema inicial de betametasona (dos dosis). Se midieron los índices de pulsatilidad de las arterias uterina, umbilical y cerebral media, antes y después de su administración, encontrando una disminución significativa y transitoria en la impedancia de la arteria cerebral media (los otros territorios vasculares no registraron cambios), que retornó a los valores previos a las 96 horas y que estuvo presente mas frecuentemente en fetos mayores de 32 semanas. No hubo grupo control ³⁶. El efecto de los EP no solo ocurre a nivel materno y fetal sino también a nivel placentario, como se desprende de un estudio retrospectivo de 28 pacientes embarazadas con aumento de la resistencia vascular placentaria (ausencia de flujo telediastólico) que recibieron betametasona y fueron seguidas con velocimetría doppler luego de la administración del EP. El análisis posterior mostró retorno del flujo diastólico en 19 de ellas luego de 24 horas de administrada la betametasona, sugiriendo una disminución en la resistencia vascular placentaria. En 12, el efecto fue transitorio con nueva ausencia de flujo diastólico luego de 3 días. No hubo cambios en los pesos neonatales ³⁷. Este trabajo muestra los efectos vasomotores de los EP y abre posibilidades a potenciales usos futuros.

EP Y EMBARAZO MÚLTIPLE

En un estudio retrospectivo, 21 embarazos gemelares con amenaza de parto pretérmino que recibieron dos dosis de betametasona y cuyo parto ocurrió entre las 24 horas y los 7 días siguientes a la primera dosis, fueron comparados con 63 similares que no recibieron EP. El análisis multivariado no mostró diferencias entre los dos grupos en lo concerniente a incidencia de ventilación asistida, duración de la intubación y presión máxima inspirada usada. Concluyeron que en estos embarazos gemelares, el régimen actual de

betametasona no ofreció protección contra el SDRN³⁸.

Una cohorte de 946 neonatos fué evaluada retrospectivamente según hubieran recibido esteroides (396 neonatos) o no (550 neonatos). Los desenlaces medidos fueron: SDRN y el uso de surfactante. Se practicó análisis estratificado de posibles modificadores el efecto final y un modelo de regresión logística multivariado que mostraron que el embarazo múltiple y la raza, eran modificadores del efecto; es decir, al administrar los EP, no se modificó la incidencia del SDRN en embarazos múltiples de raza blanca (la mayor diferencia en las incidencias de SDRN se obtuvo en embarazos únicos de raza negra)³⁹.

CONCLUSIONES

El beneficio derivado del uso clínico de los EP en la medicina materno-fetal sigue siendo invaluable y por lo tanto sus indicaciones permanecen vigentes. Por tal razón es deseable que su uso se extienda y se normatice. Nueva evidencia sugiere no solo beneficios adicionales a los conocidos sobre mortalidad, incidencia de SDRN y hemorragia ventricular, sino también efectos potencialmente lesivos asociados a la dosificación múltiple y su relación con la infección perinatal, crecimiento fetal, la perturbación del metabolismo este-

roideo y los potenciales efectos sobre el tejido nervioso. Es también ahora evidente que los perfiles farmacodinámicos de la beta y dexametasona son diferentes en lo concerniente a los efectos sobre la maduración pulmonar y más recientemente en su efecto sobre la leucoencefalopatía periventricular.

En su mayoría, la información aquí presentada resume trabajos retrospectivos que como tales, adolecen de fallas intrínsecas a su naturaleza. Esto hace objetables sus conclusiones, a pesar de que se ha hecho un esfuerzo por citar la literatura metodológicamente más apropiada (en lo posible ensayos clínicos controlados, estudios prospectivos o estudios retrospectivos con muestras representativas). En un reciente pronunciamiento el NIH, anunció el desarrollo de un ensayo clínico controlado que involucrará 2400 neonatos que serán sometidos a dosis de betametasona bajo el esquema habitual y dosis semanales, que se espera que por fin resuelva las dudas referentes a beneficios, efectos adversos y dosificación óptima. Dicho estudio debe concluir en el año 2006. Adicionalmente, el pronunciamiento recomienda que mientras se obtienen las conclusiones pertinentes, las dosis de refuerzo semanal o "de rescate", sean administradas únicamente en el contexto de un ensayo clínico controlado y no como práctica clínica habitual³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-25.
2. National Institutes of Health. Report of the consensus development conference on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Publication N° 95-3784. November 1994.
3. National Institute of Health. Antenatal corticosteroids revisited: Repeat courses. NIH Consens Statement Online: www.nih.gov 2000 August 17-18; 17: 1-10.
4. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, et al. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 135-9.
5. Baud O, Foix-L'Heliass L, Kaminski M, Audibert F, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190-6.
6. Leviton A, Dammann O, Allred EN, Kuban K, et al. Antenatal corticosteroids and cranial ultrasonographic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1007-17.
7. Helal KJ, Gordon MC, Lightner CR, Barth WH. Adrenal suppression induced by betamethasone in women at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 287-90.
8. MckennaDS, WittberGM, NagarahaHN, SamuelsP. The effect of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 669-73.
9. Jeffray TM, Marinoni E, Ramirez MM, Bocking AD, et al. Effect of prenatal betamethasone administration on maternal and fetal corticosteroid-binding globulin concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1546-51.
10. Terrone DA, Rinehart BK, Rhodes PG, Roberts WF, et al. Multiple courses of betamethasone to enhance fetal lung maturation do not suppress neonatal adrenal response. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1349-53.
11. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1998 May; 116(5): 601-5.
12. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Collins J, et al. Timing of antenatal corticosteroids and neonatal pulmonary mechanics. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 895-9.
13. Vermillon ST, Soper DE, Newman RV. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment?. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 491-3.
14. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, Leveno KJ. Antenatal dexamethasone and decreased birth weight. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 485-90.

15. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254-262.
16. Chapman SJ, Hauth JC, Bottoms SF, Iams JD, et al. Benefits of maternal corticosteroid therapy in infants weighing \leq 1000 grams at birth after preterm rupture of the amnion. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 677-82.
17. Vermillion ST, Soper DE, Chasedunn-Roark J. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 320-7.
18. The Dexiprom Study Group. The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of membranes. A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *S Afr Med J* 1999; 89: 865-870.
19. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 925-9.
20. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 810-4.
21. Stewart JD, González CL, Christensen HD, Rayburn WF. Impact of multiple antenatal doses of betamethasone on growth and development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1138-44.
22. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 178: 880-5.
23. Abbassi S, Hirsch D, Davis J, Tolosa J, et al. Effect of single versus multiple courses of corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1243-9.
24. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-21.
25. Elimian A, Verma U, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of multidose antenatal steroids. *Obstet Gynecol* 2000; 95:34-6.
26. Shelton SD, Boggess KA, Murtha AP, Groff AO, Herbert WNP. Repeated fetal betamethasone treatment and birth weight and head circumference. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 301-4.
27. Stewart JD, Sienko AE, González CL, Christensen HD, Rayburn WF. Placebo-controlled comparison between a single dose and multidose of betamethasone in accelerating lung maturation of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1241-7.
28. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 709-17.
29. Uno H, Eisele S, Sakai A, et al. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 1994; 28: 336-48.
30. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes RC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 1996; 64: 412-18.
31. Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. A prospective randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Jul; 78(6): 493-500.
32. Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynecol* 1997 Nov; 104(11): 1239-47.
33. Rotmensch S, Celentano C, Liberati M, Sadan O, Glezerman M. The effect of antenatal steroid administration on the fetal response to vibroacoustic stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Nov; 78(10): 847-51.
34. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile. *J Clin Ultrasound* 2000 Jun; 28(5): 224-6.
35. Rotmensch S, Liberati M, Celentano C, Efrat Z, Bar-Hava I, Kovo M, Golan A, Moravski G, Ben-Rafael Z. The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Oct; 78(9): 768-73.
36. Piazze JJ, Anceschi MM, La Torre R, Amici F, Maranghi L, Cosmi EV. Effect of antenatal betamethasone therapy on maternal-fetal Doppler velocimetry. *Early Hum Dev* 2001 Jan; 60(3): 225-32.
37. Wallace EM, Baker LS. Effect of antenatal betamethasone administration on placental vascular resistance. *Lancet* 1999; 353: 1404-7.
38. Turrentine MA, Wilson PD, Wilkins IA. A retrospective analysis of the effect of antenatal steroid administration on the incidence of respiratory distress syndrome in preterm twin pregnancies. *Am J Perinatol* 1996 Aug; 13(6): 351-4
39. Quist-Therson EC, Myhr TL, Ohlsson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 May; 78(5): 388-92.