

## REVISIÓN DE CONJUNTO

## Empleo prenatal de esteroides: riesgos y beneficios

F. Raga<sup>a,b</sup>, M. Vento<sup>b,c</sup>, M.C. Sanz<sup>a</sup>, F. Bonilla<sup>a</sup>, E.M. Casañ<sup>a</sup> y F. Bonilla-Musoles<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

<sup>b</sup>Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

<sup>c</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

### ABSTRACT

A single course of corticosteroids given to women before an anticipated preterm birth reduces the incidence of respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, and neonatal death. For women who do not deliver within 1 week, administration of repeat courses of corticosteroids has become common obstetric practice, despite little evidence of efficacy. Emerging data suggest that this practice produces little benefit and may potentially be harmful. Therefore, the use of corticosteroids to improve perinatal outcomes should be restricted to a single course.

### INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en tecnología médica, el parto pretérmino acontece en un 7-10% de todos los embarazos<sup>1</sup>, y continúa representando una de las principales causas de morbilidad infantil<sup>2,3</sup>. La prevalencia actual de partos pretérmino ha aumentado, probablemente por el incremento de las gestaciones múltiples, las intervenciones obstétricas y por las daciones gestacionales estimadas por ultrasonidos<sup>4</sup>.

Los niños inmaduros pueden presentar numerosas complicaciones, como hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, sepsis, defecto del cierre del ductus arterioso, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar y síndrome de distrés respiratorio (RDS)<sup>5</sup>.

Afortunadamente se han realizado importantes avances en cuanto a los cuidados prenatales y neonatales del niño nacido prematuro, en gran parte debido a la introducción de los corticoides prenatales y al surfactante pulmonar<sup>3</sup>. Estudios en animales realiza-

dos entre 1950 y 1960 propusieron una conexión entre la maduración pulmonar y el sistema hipofisario adrenal<sup>1</sup>. Posteriormente se demostró la relación entre los valores de cortisol fetal en el parto y la madurez pulmonar<sup>1</sup>.

Liggins y Howie<sup>5</sup>, en su trabajo pionero, publicado en 1972, fueron los primeros en introducir el uso prenatal de esteroides para aumentar la maduración pulmonar fetal. Mostraron una reducción significativa en la incidencia de RDS en niños nacidos pretérmino a cuyas madres se les había suministrado corticoides antes del parto. La incidencia de RDS en el grupo tratado fue del 24,1% (en comparación con el 31,8% del grupo control), el 3,6% (frente al 33,3%) y del 2,2% (frente al 9,4%) cuando se administró antes de las 24 h previas al parto, entre 2 y 7 días antes del parto y 7 días o más antes del parto, respectivamente. Así mismo, las pacientes con rotura prematura de membranas de 48 h de evolución obtuvieron los mismos beneficios en la reducción del RDS que aquellas con membranas íntegras. Desde entonces, numerosos ensayos controlados y aleatorizados han demostrado la eficacia del empleo de corticoides prenatales para disminuir el porcentaje de RDS, así como de hemorragia intraventricular, y por todo ello una disminución significativa en la morbilidad neonatal<sup>6,7</sup>.

En marzo de 1994 los National Institutes of Health<sup>1</sup> publicaron una declaración consensuada de los múltiples beneficios del empleo prenatal de corticoides para la maduración fetal. El consenso concluyó que el uso de corticoides reduce la mortalidad neonatal, el RDS y la hemorragia intraventricular<sup>3</sup>. Los estudios *in vivo* e *in vitro* demostraron un claro beneficio del uso prenatal de los corticoides en el neonato cuando se administraban 24 h antes del parto y menos de una semana desde la última administración<sup>1-3</sup>. Sin embargo, los estudios cuestionaron los beneficios cuando no transcurrieron un mínimo de 24 h desde su administración o más de 7 días desde la última dosis<sup>8</sup>. Así pues, se aconsejó repetir las dosis de corticoides se-

Aceptado para su publicación el 6 de septiembre de 2005.

manalmente para mantener el beneficio terapéutico. Desgraciadamente, se desconocían los riesgos potenciales de repetir la administración de corticoides y, por tanto, el consenso acentuó la necesidad de enfocar la investigación futura en este punto. Otras cuestiones que debían ser tratadas eran la investigación en animales y en el hombre de los efectos en el desarrollo cognitivo, conductual, psicológico y físico de los neonatos expuestos a corticoterapia prenatal, así como la maduración del pulmón, las agresiones hipoxicas y la estabilidad hemodinámica.

En este artículo revisamos todas estas cuestiones y presentamos las conclusiones últimas sobre el empleo de corticoides antes del parto (que sin lugar a dudas va a cambiar el enfoque actual de su empleo prenatal).

## DISCUSIÓN

### Experiencia en animales

Tanto la dexametasona como la betametasona atraviesan fácilmente la barrera placentaria, permanecen activas durante más tiempo que el cortisol y tienen una actividad inmunosupresora débil y ausencia de actividad mineralocorticoide<sup>9</sup>. Así mismo, la betametasona posee mayor afinidad que la dexametasona por los receptores de los glucocorticoides del pulmón fetal, y además se ha observado una reducción significativa en la mortalidad neonatal tras su uso prenatal (en ratones y ovejas), en oposición con lo que ha sido descubierto para la betametasona, en donde sólo hay una disminución del RDS<sup>10</sup>.

En animales (ratones, ratas y ovejas) pretérmino la administración de múltiples dosis de corticoides mejora la función pulmonar cuando se comparó con la administración de una única dosis<sup>3</sup>. Estos beneficios incluyen la mejoría en la mecánica pulmonar, en el intercambio de gases, así como un incremento en el volumen pulmonar y del surfactante<sup>3</sup>.

En estudios controlados con placebo se ha evaluado el efecto de múltiples series de corticoides prenatales en la descendencia de ratones<sup>11</sup>. Y se encontró una maduración pulmonar fetal acelerada tras administrar múltiples series (el promedio de la puntuación obtenida del desarrollo alveolar fue de 4,4 después de múltiples series, en comparación con 3,5 después de una única dosis;  $p < 0,001$ ).

Dos estudios controlados con placebo y aleatorios, que analizaron el efecto en corderos<sup>12,13</sup> demostraron una mejoría secuencial en el pulmón en función de la administración de dos, tres y cuatro dosis de betametasona. Por el contrario, se demostró una clara restric-

ción del crecimiento fetal intrauterino (hasta en un 27%) después de tres dosis<sup>12,13</sup>.

El efecto del empleo de corticoides prenatales en el peso del recién nacido también se estudió ampliamente en monos<sup>14</sup> y en ovejas<sup>15</sup>, en donde el peso del neonato fue inversamente proporcional al número de dosis de corticoides administradas prenatalmente<sup>16,17</sup>.

En ratones se evidenció una disminución significativa del volumen y peso pulmonar (18,3 frente a 21,4 g;  $p < 0,02$ ) tras la exposición intrauterina a dosis repetidas de corticoides. Así mismo, esta disminución del volumen pulmonar persistió incluso en el adulto expuesto prenatalmente a dosis repetidas de corticoides<sup>11</sup>.

En estudios realizados en ratas<sup>14,15</sup> se demostró que la administración prenatal repetida de dexametasona ocasionaba un aumento de la presión sanguínea (144/125 frente a 133/112 mmHg;  $p < 0,01$ ) acompañado de un incremento en la actividad adrenocortical. Se demostró también un aumento de las concentraciones de cortisol en monos<sup>17</sup> y en cerdos<sup>18</sup> (tanto a nivel basal como postestrés), así como intolerancia a la glucosa en las crías a las que se les administró corticoides prenatalmente de forma repetida<sup>19</sup>.

Otros estudios demostraron una restricción en el crecimiento cerebral en fetos de ovejas<sup>20</sup> a los que se les había administrado dosis repetidas de corticoides (35,5 frente a 42,5 g;  $p < 0,005$ ). También se han notificado alteraciones en el desarrollo cerebral en ovejas (degeneración del hipocampo)<sup>21</sup>. Así mismo, los fetos de los macacos de la India que han sido expuestos prenatalmente a repetidas series de corticoides han experimentado una marcada degeneración del hipocampo, que es además dependiente de la dosis y que parece ser irreversible<sup>18,22</sup>. En esta línea, la administración prenatal de corticoides se ha relacionado con cambios permanentes en la expresión de los receptores esteroideos en el hipocampo de los cerdos de Guinea<sup>23</sup>.

Por todo ello, los estudios en diversos animales de experimentación<sup>3</sup> muestran que la administración prenatal de series repetidas de corticoides tiene efectos nocivos en el crecimiento y la organización pulmonar, en la mielinización cerebral, en la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y en el desarrollo retiniano.

Se debe tener cautela cuando se extrapolan los datos de una especie a otra debido a las diferencias que existen entre las especies respecto a la duración de la gestación y al desarrollo cerebral. Por otra parte, las diferencias en la dosis y el peso del animal limitan considerablemente la capacidad de extrapolar estos datos al ser humano. No obstante, los efectos adver-

sos encontrados en estudios bien diseñados en animales nos obliga a analizar cuidadosamente las potenciales consecuencias en el ser humano.

### Experiencia en el ser humano

Dado los protocolos establecidos de corticoterapia prenatal (se recomendaba una nueva dosis semanalmente) hasta el 98% de las pacientes con amenaza de parto prematuro y empleo de corticoides para maduración pulmonar repetían más de tres dosis<sup>24,25</sup>. Esto ha generado últimamente gran preocupación por parte de los neonatólogos, ante los efectos secundarios descritos previamente en animales y la falta de control evolutivo en los niños nacidos tras la exposición repetida a corticoides intraútero<sup>3</sup>.

Se han dirigido estudios que analizan el efecto sobre la incidencia de leucomalacia periventricular y el empleo prenatal de corticoides, tanto de la dexametasona como de la betametasona. Así, en un estudio retrospectivo de una cohorte de 883 niños nacidos con de edades gestacionales entre 24 y 31 semanas, que tuvieron una exposición prenatal a la betametasona, pero no a la dexametasona, disminuyó el riesgo para la leucomalacia periventricular de forma significativa<sup>26</sup>.

Por el contrario, Rotmensch et al<sup>27</sup> evidenciaron en un estudio prospectivo y aleatorizado de recién nacidos prematuros expuestos a dexametasona o betametasona una clara supresión transitoria de la actividad biofísica cardíaca y del ritmo cardíaco. Además, este efecto fue más marcado en el grupo de bebés expuestos a betametasona. Hallazgos similares se objetivaron en otros dos estudios prospectivos aleatorizados en los que se analizó la variabilidad del ritmo cardíaco fetal en fetos nacidos prematuramente bien con un crecimiento normal<sup>28</sup> o en los que presentaban retardo de crecimiento<sup>29</sup>.

En un estudio en donde se analizaron, mediante ecografía y Doppler, 25 gestaciones únicas con aumento del riesgo de parto pretérmino y exposición intrauterina a betametasona, se observó una disminución transitoria de los movimientos corporales fetales espontáneos y la actividad del ritmo cardíaco fetal, tras la administración materna del corticoides<sup>30</sup>.

Por el contrario, en el más reciente metaanálisis (el de Cochrane) sobre el uso prenatal de corticoides, se han incluido 18 estudios que abarcaban datos de más de 3.700 niños<sup>7</sup>. El uso prenatal de corticoides se asocia a una disminución significativa de la mortalidad, del RDS, de la hemorragia intraventricular y de la necesidad de la terapia con surfactante. No se han identificado efectos adversos.

Así mismo, un estudio retrospectivo en una cohorte de 240 niños prematuros que estuvieron expuestos a múltiples dosis ( $> 3$ ) de corticoides prenatalmente, se observó que presentaban un mejor estado hemodinámico y requirieron menor soporte ventilatorio y de oxígeno, además de tener un porcentaje menor de mortalidad perinatal (el 8 frente al 24%)<sup>31</sup>.

El metaanálisis de Cochrane<sup>7</sup> demostró una reducción significativa del RDS en los fetos prematuros que nacieron pasados los 7 días después de la última dosis de corticoides en comparación con fetos no expuestos a ellos intraútero. Así mismo, no se observaron diferencias en la incidencia de RDS con fetos nacidos a partir de 24 h tras la administración del corticoide y hasta los 7 días. En esta misma línea, en un estudio publicado recientemente<sup>32</sup> sobre esta cuestión, donde se estudió de forma prospectiva y observacional a un total de 216 neonatos prematuros, no se observó diferencia en los resultados neonatales (RDS y hemorragia intraventricular) en aquellos niños que nacieron entre 8 y 14 días después de la exposición materna prenatal a corticoides, en comparación con los que nacieron dentro de los 7 días después de la exposición.

Los efectos en niños prematuros a los que se les ha administrado corticoides posnatalmente de forma prolongada (principalmente por enfermedad pulmonar crónica) son bien conocidos e incluyen: hipertensión, supresión del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, retraso del crecimiento, retraso en el desarrollo psicomotor, hipertrofia miocárdica, etc.<sup>3,33,34</sup>. Sin embargo, no se dispone de datos provenientes de ensayos prospectivos, controlados y aleatorios bien diseñados en humanos sobre estos mismos efectos tras la administración prenatal. Por tanto, los datos de que disponemos en la actualidad sobre los beneficios y riesgos de la administración prenatal de series de corticoides provienen de informes de casos, estudios retrospectivos y estudios prospectivos observacionales<sup>8</sup>.

Uno de estos estudios<sup>35</sup> presentó el caso de 3 niños cuyas madres habían recibido prenatalmente series repetidas (de 5 a 16 dosis) de corticoides. Los 3 niños desarrollaron una miocardiopatía hipertrófica transitoria dosis dependiente. También se ha descrito un síndrome de Cushing neonatal tras el tratamiento materno con 7 dosis de betametasona<sup>36,37</sup>.

En una revisión retrospectiva<sup>37</sup> de gestantes a las que se les administró prenatalmente betametasona se demostró una disminución significativa en la necesidad de emplear oxígeno en el grupo niños expuestos a dosis múltiples ( $> 3$ ) de corticoides prenatales ( $p < 0,01$ ), sin observarse complicaciones maternas o neonatales significativas. En otro estudio retrospectivo<sup>38</sup>

de 154 neonatos pretérmino se observó un porcentaje significativamente menor de RDS en el grupo de múltiples dosis prenatales de corticoides en comparación con niños no expuestos a éstos (el 18 frente al 41%;  $p < 0,001$ ). Después de ajustar variables de confusión, como la edad gestacional, el peso al nacer y el uso de surfactante, se asoció la administración de múltiples dosis prenatales de corticoides a una reducción del 65% de la incidencia de RDS (*odds ratio* [OR] = 0,35; IC del 95%, 0,18-0,70;  $p < 0,003$ ). No se hallaron trastornos en el peso al nacer, en la circunferencia cefálica o en la incidencia de sepsis neonatal; sin embargo, la mayor limitación del estudio fue su naturaleza no aleatoria.

Otros estudios retrospectivos<sup>39</sup> recientemente publicados obtuvieron resultados similares, con una reducción significativa en la proporción de RDS en el grupo de múltiples series. Sin embargo, se describió una disminución de la circunferencia cefálica al nacer ( $-0,46$  cm;  $p < 0,013$ ). Por el contrario, tras un análisis no aleatorizado<sup>40</sup> sobre 710 neonatos de 25-32 semanas de gestación (registrado en el North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial) se demostró que los neonatos que recibieron dos o más series de corticoides prenatalmente tenían peso más bajos al nacer ( $-39$  g;  $p < 0,02$ ), y aquellos que recibieron tres o más dosis tenían incrementada la mortalidad (OR = 2,8 ajustada; IC del 95%, 1,3-5,9;  $p < 0,01$ ). Así mismo, se observaron menores concentraciones plasmáticas de cortisol. Esta consecuencia en los valores plasmáticos de cortisol refleja una disminución en el grado de reacción al estrés del eje hipófisis-adrenal<sup>40,41</sup>. Además, no se encontró una evidencia clara del incremento de beneficios en la administración adicional de series prenatales de corticoides. Así mismo, no se detectó perjuicio en los neonatos que nacieron 8-14 días después de la última dosis de corticoides prenatal, en comparación con aquellos que nacieron de 1-7 días después de la última administración<sup>40,41</sup>, por lo que no se confirmaba el beneficio o la necesidad de repetir las dosis semanales iniciales de corticoides.

En un estudio prospectivo<sup>42</sup> en el que se realizó un seguimiento durante 3 años a una cohorte de 477 niños que nacieron prematuros, se observó que al incrementar el número de dosis de corticoides prenatales, había una disminución en el peso al nacer (de un 9%;  $p < 0,014$ ) y de la circunferencia cefálica (de un 4%;  $p < 0,002$ ). No se obtuvieron beneficios en la mortalidad o en el sistema respiratorio.

Un estudio prospectivo reciente<sup>43</sup> describió un incremento en el riesgo de infección neonatal en mujeres con rotura prematura de membranas pretérmino

después de recibir múltiples dosis de corticoides al compararlo con las que recibieron dosis única ( $p < 0,001$ ).

Así mismo, se publicó un estudio multicéntrico aleatorio<sup>44</sup> que comparaba la administración de una única dosis de corticoides prenatalmente respecto a la administración de dosis repetidas semanalmente: el estudio incluyó a 308 mujeres que pertenecían a 12 centros. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el porcentaje de RDS grave, displasia broncopulmonar, sepsis, enterocolitis necrotizante o muerte neonatal. Sin embargo, se advirtió una marcada reducción del peso al nacer en los fetos expuestos a dosis múltiples.

Datos adicionales sugieren que la administración prenatal de dosis múltiples de corticoides está relacionada con el retraso en el desarrollo psicomotor a largo plazo, con parálisis cerebral y con una disminución del peso al nacer<sup>45-49</sup>.

Por otro lado, estudios que analizan los efectos adversos maternos tras la administración prenatal de múltiples dosis de corticoides, han demostrado un aumento en la incidencia de corioamnionitis y endometritis<sup>39,43</sup> así como otras infecciones bacterianas<sup>50</sup>. Así mismo, en dos estudios recientemente publicados<sup>51,52</sup> se concluyó que la administración prenatal de corticoides va seguida de una supresión suprarrenal materna apreciable, incrementada con las dosis repetidas hasta desarrollar una insuficiencia adrenal secundaria en algunos casos. También se ha evaluado la incidencia de diabetes gestacional<sup>53</sup> en mujeres que recibieron corticoides prenatalmente de forma seriada y se encontró una incidencia significativamente mayor en este grupo de pacientes (el 23,8 frente al 4,0%;  $p < 0,001$ ).

## CONCLUSIONES

En la actualidad podemos afirmar que el empleo de dosis única de corticoides en mujeres con amenaza de parto prematuro de menos de 34 semanas está plenamente justificada<sup>54,55</sup>. Sin embargo, carecemos de evidencias científicas con respecto a los diferentes efectos de la administración de múltiples series de corticoides prenatales: tanto de los beneficios de repetir esa dosis inicial como de los posibles efectos secundarios a corto y largo plazo<sup>54,55</sup>.

En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos controlados aleatorizados y multicéntricos que evalúan la eficacia de la administración prenatal de múltiples series de corticoides en Europa, Estados Unidos y Oceanía. Mientras esperamos el resultado de estos estudios, y teniendo en cuenta el principio de *non*

nocere (no causar daño), los National Institutes of Health (NIH)<sup>54</sup> recomiendan la administración de una única serie prenatal de corticoides en mujeres con riesgo de parto pretérmino entre las 24 y las 34 semanas de gestación: administrar por vía intramuscular dos dosis de 12 mg de betametasona con un intervalo de 24 h; o bien cuatro dosis intramusculares de 6 mg de dexametasona con un intervalo de 12 h entre una y otra.

## RESUMEN

El empleo de corticoides ante la posibilidad de un parto prematuro ha disminuido la incidencia de trastornos respiratorio, hemorragia intraventricular y muerte neonatal. En aquellas mujeres en que el parto se pospone más allá de una semana, el empleo de nuevas dosis semanales ha sido empleado en la práctica obstétrica pese a que hay poca evidencia de su eficacia. Nuevos estudios sugieren en estas pautas repetidas pocos beneficios y riesgos potenciales, por lo que sugieren las dosis únicas.

## BIBLIOGRAFÍA

- National Institutes of Health. Report of the consensus development conference on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcome. NIH publication n.o 95-3784. Bethesda: National Institute of Child Health and Human Development; 1994.
- Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev.* 1993;15:414-43.
- National Institutes of Health. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses-National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Obstet Gynecol.* 2001;98:144-50.
- Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med.* 1998;339:1434-9.
- 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.
- Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials (see comments). *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:11-25.
- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane review). En: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 2000.
- Walfisch A, Mordechai H, Mazor M. Multiple courses of antenatal Steroids: Risks and Benefits. *Obstet Gynecol.* 2001;98:491-7.
- Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. The pharmacological basis of therapeutics. Nueva York: Pergamon; 1990.
- Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:254-62.
- Stewart JD, Sienko AE, Gonzalez CL, Christnesen 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.
- 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.
- 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.* 1998;178: 880-5.
- Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, 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;64:412-8.
- Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: New model for adult hypertension. *Lancet.* 1993;341:339-41.
- Pratt L, Magness RR, Pernetton T, Hendricks SK, Abbott DH, Bird IM. Repeated use of betamethasone in rabbits: Effects of treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:995-1005.
- Tabor BL, Rider ED, Ikegami M, Jobe AH, Lewis JF. Dose effects of antenatal corticosteroids for induction of lung maturation in preterm rabbits. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164:675-81.
- Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roemer EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques in hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res.* 1990;53:157-67.
- Sloboda DM, Moss TJ, Newham JP, Gurin LC, Challis JRG. Prenatal programming of postnatal glucose tolerance in sheep. *J Soc Gynecol Invest.* 2000;7:192A.
- Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol.* 1999;94:213-8.
- Quinlivan JA, Dunlop SA, Evans SF, Beazley LD, Newham JP. The effects of repeated prenatal maternal and ultrasoundguide fetal injections of betamethasone upon nervous system maturation in sheep. *J Soc Gynecol Invest.* 2000;7: 62A-63A.
- Uno H, Eisele S, Sakai A, Shelton S, Baker E, DeJesus O, et al. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav.* 1994;28:336-48.
- Dean F, Matthews SG. Maternal dexamethasone treatment in late gestation alters glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA in the fetal guinea pig brain. *Horm Behav.* 1994;28:253-9.
- Quinlivan JA, Evans SF, Dunlop SA, Beazley LD, Newnham JP. Use of corticosteroids by Australian obstetricians-a survey of clinical practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998;38:1-7.
- Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirevic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:977-9.
- Baud O, Foix LHL, Kamiński M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med.* 1999;341:1190-6.
- Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, BenRafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. A prospective randomised trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:493-500.

28. Senat MV, Minoui S, Multon O, Fernández H, Frydman R, Ville Y. Effect of dexamethasone and betamethasone on fetal heart rate variability in preterm labour: A randomised study. *Br Obstet Gynaecol*. 1998;105:749-55.
29. Multon O, Senat MV, Minoui S, Hue MV, Frydman R, Ville Y. Effect of antenatal betamethasone and dexamethasone administration on fetal heart rate variability in growth retarded fetuses. *Fetal Diagn Ther*. 1997;12:170-7.
30. Deren O, Karaer C, Onderoglu L, Durukan T, Bahado-Singh R. The effect of steroids on the biophysical profile of the healthy preterm fetus and its relationship with timpl. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:S108.
31. Moise AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics*. 1995;95:845-50.
32. Vermillion S, Soper D, Newman R. Is betamethasone effective more than 7 days after treatment? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:S46.
33. Martinelli KA, Burke GS, Herson VC. Effects of dexamethasone on blood pressure in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1997;130:594-602.
34. Evans N. Cardiovascular effects of dexamethasone in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994;70:F25-30.
35. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P, Mroueh SM, Mikati M. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. *Am J Perinatol*. 1999;16:17-21.
36. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol*. 1994;83:869-72.
37. Pratt L, Waschbusch L, Ladd W, Gangnon R, Hendricks SK. Multiple vs single betamethasone therapy. Neonatal and maternal effects. *J Reprod Med*. 1999;44:257-64.
38. Elimian A, Verma U, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of multidose antenatal steroids. *Obstet Gynecol*. 2000;95:34-6.
39. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, Tolosa J, Stouffer N, Debbs R, et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:1243-9.
40. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:709-17.
41. Ballard RA, Ballard PL, Cnaan A, Pinto-Martin J, Davis DJ, Padbury JF, et al. Antenatal thyrotropin-releasing hormone to prevent lung disease in preterm infants. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338:493-8.
42. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newham JP. Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:114-21.
43. 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.
44. Guinn DA, BMZ study group. Multicenter randomized trial of single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: Interim analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:S12.
45. Papageorgiou AN, Desgranges MF, Masson M, Colle E, Shatz R, Gelfand MM. The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: a controlled double-blind study. *Pediatrics*. 1979;63:73-9.
46. Esplin MS, Fausett MB, Smith S, Oshiro BT, Porter TF, Branch DW, et al. Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long-term psychomotor development in children with birth weights < 1500 grams. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:S24.
47. Jacobson B, Hagberg G, Hagberg B, Ladfords L, Niklasson A. cerebral Palsy in preterm infants: A population based analysis of antenatal risk factor. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:S29.
48. Sinervo K, Lange I. Maternal and neonatal outcomes following single versus multiple courses of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:S52.
49. Esters DM, Pass J, Egan JFX. Serial betamethasone use in a clinic practice: Does it affect fetal growth? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:S57.
50. Rotmansch S, Vishne Th, Celentano C, Dan M, BenRafael Z. maternal infectious morbidity following multiple courses of betamethasone. *J Infect*. 1999;39:49-54.
51. Halel KJ, Gordon MC, Lightner CR, Barth WH Jr. Adrenal suppression induced by metformin in women at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol*. 2000;96:287-90.
52. McKenna DS, Wittber GM, Nagaraja HN, Samuels P. The effect of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:669-73.
53. Fisher JE, Smith RS, Lagrandeur R, Lorenz RP. Gestational diabetes mellitus in women receiving beta-adrenergic and corticosteroids for threatened preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1997;90:880-3.
54. National Institutes of Health. Report of the consensus development conference on antenatal corticosteroids revisited: Repeat courses. Bethesda: National Institute of Child Health and Human Development. 2000;17:1-10.
55. Gilstrap LC, Dalton ME, Berkowitz R. Repeat antenatal corticosteroids: a time for caution. *Contemp Obstet Gynecol*. 2002;8:32-40.