

María Pía Vázquez Caamaño^a
Laura Rebeca Lucio González^b
Samuel Héctor Campuzano Martín^c
Elena Rodríguez Vega^b
Ana Isabel Escudero Gomis^b

^aServicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^bServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (Asturias). España.

^cServicio de Pediatría de Atención Primaria. Vigo. Pontevedra. España.

Correspondencia:

Dra. M.P. Vázquez Caamaño.
Hospital Xeral de Vigo. C/ Pizarro, 22. 36202 Vigo (Pontevedra). España.

Correo electrónico: pia.vazquez@yahoo.es

Fecha de recepción: 17/11/2008.
Aceptado para su publicación: 23/07/2009.

Resultados perinatales en función de la dosis de betametasona administrada en gestantes

Perinatal outcomes depending on the doses of betamethasone administered in pregnant women

RESUMEN

Objetivos: Evaluar los resultados perinatales entre diferentes dosis de corticoides antenatales.

Sujetos y métodos: Estudio retrospectivo de 61 gestaciones únicas con amenaza de parto prematuro, sin otra patología asociada, y con al menos una dosis estándar de betametasona por vía intramuscular (2 dosis de 12 mg/24 h). Dos grupos de estudio: grupo 1: dosis estándar, y grupo 2: una o más dosis adicionales semanales de 12 mg de betametasona. Variables maternas: semanas de gestación al inicio del tratamiento corticoideo, semanas al parto, tipo de parto, patología puerperal, entre otras; variables neonatales: sexo, índice de Apgar, peso, talla, perímetro cefálico y patología neonatal. Se realizó un estudio descriptivo y comparativo de ambos grupos.

Resultados: No hubo diferencias estadísticamente significativas en los grupos. Sin embargo, se registraron más casos de displasia broncopulmonar ($p = 0,09$) en el grupo 1.

Conclusiones: La repetición semanal de las dosis de corticoides no mejora los resultados perinatales ni asocia efectos adversos.

PALABRAS CLAVE

Corticoides antenatales. Parto pretérmino. Morbimortalidad perinatal.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate perinatal outcomes between different doses of antenatal corticosteroids.

Subjects and methods: Retrospective study of 61 single pregnancies at risk of premature birth, with no other associated pathology and with at least one standard dose of intramuscular betamethasone (two doses of 12 mg/24h). There were two study groups: Group 1: standard dose, and Group 2: one or more additional weekly doses of 12 mg. Maternal variables: gestational weeks at the beginning of steroid treatment, weeks at delivery, type of birth, puerperal pathology; neonatal variables: sex, Apgar score, weight, height and cephalic perimeter at birth, and neonatal pathology. We performed a descriptive and comparative study on both groups.

Results: No statistically significant differences were found between the groups. However, there were

628 more cases of bronchopulmonary dysplasia ($P=.09$) in group 1.

Conclusions: Repeated weekly doses of corticosteroids do not improve perinatal outcomes and are not associated with adverse effects.

KEY WORDS

Antenatal corticosteroids. Preterm delivery. Perinatal morbidity and mortality.

INTRODUCCIÓN

En las tres últimas décadas se han realizado grandes progresos en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de múltiples enfermedades perinatales. Sin embargo, la prematuridad continúa siendo hoy día la principal causa de morbilidad neonatal en prácticamente todo el mundo y su incidencia sigue aumentando¹. Por todo ello, el parto pretérmino continúa siendo hoy día un gran problema de la medicina perinatal y lleva asociadas importantes complicaciones, tanto a corto como a largo plazo². Por esta razón, el tratamiento farmacológico de la amenaza de parto prematuro (APP) va encaminado a conseguir dos objetivos concretos: por un lado, la tocólisis y, por otro, la aceleración farmacológica de la madurez pulmonar fetal.

Estudios realizados en animales han demostrado la capacidad de los corticoides para estimular la citodiferenciación y/o inducir una maduración temprana en diferentes tejidos, acelerando la diferenciación celular sin alterar la secuencia normal de desarrollo de estos³. La placenta humana expresa la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 β -HSD), causante de la conversión del cortisol y la corticosterona en productos inactivos (cortisona y 11-dehidrocorticosterona). Sin embargo, esta enzima tiene muy baja afinidad por los esteroides halogenados, como la betametasona y la dexametasona, los cuales sufren un metabolismo placentario mínimo^{4,5} y pasan relativamente rápido de la circulación materna al feto. Por este motivo, estos dos esteroides han sido los más ampliamente utilizados en APP.

Liggins y Howie⁶ publicaron, en 1972, su artículo original sobre el uso de los esteroides prenatales

(EP) y la descripción de la dosis estándar para inducción de la maduración pulmonar fetal: dos dosis de 12 mg de betametasona por vía intramuscular (IM) separadas 24 h, con las cuales se saturaban más del 75% de los receptores. Estos mismos autores⁶ observaron que con esta dosis los efectos se iniciaban incluso antes de las 24 h de su administración y se mantenían durante 7 días, pero sus efectos estructurales persistían⁷, mejorando sustancialmente los resultados neonatales. En cuanto a la dexametasona, la pauta administrada consiste en 4 dosis de 6 mg IM cada 12 h⁸.

Con la administración de EP, se ha conseguido reducir la incidencia del síndrome de distrés respiratorio neonatal en aproximadamente un 50%⁹, disminuir la incidencia de hemorragia intraventricular (IVH) hasta en un 60%^{7,9} y descender la incidencia de la persistencia del ductus arterioso^{10,11}. Igualmente, se ha demostrado una reducción global de un 40-50%^{7,9} de la mortalidad neonatal con el uso de EP.

Posteriormente, tras la dosis estándar se fueron aplicando dosis semanales de EP en los casos en que el parto no se presentaba en los 7 días siguientes a la primera administración. Esta práctica habitual ha generado controversia en los últimos años, ya que algunos estudios han demostrado efectos adversos tras el uso de múltiples dosis de corticoides. En animales de experimentación, algunos de los efectos observados han sido: disminución de peso^{12,13} y del perímetro cefálico¹⁴ al nacer, degeneración hipocámpal dependiente de la dosis¹⁵, retardo en la mielinización de axones ópticos¹⁶ y retardo en la formación de conexiones sinápticas¹⁷. Estudios realizados en humanos asociaron efectos indeseables, tanto en madres como en neonatos, tras recibir repetidas dosis de EP: descenso transitorio de valores de cortisol fetal¹⁸, síndrome cushingoide neonatal¹⁹, disminución del perímetro cefálico y peso al nacer^{20,21}, sepsis neonatal temprana²², aumento de la mortalidad neonatal^{21,22}, retraso en el desarrollo mental y habilidades motoras²³, parálisis cerebral²⁴ y mayor incidencia de endometritis puerperal^{20,22}.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si dosis repetidas semanales de EP aportan los mismos beneficios en los resultados perinatales que la aplicación de una dosis estándar o si asocian efectos adversos, tanto maternos como neonatales.

Tabla 1. Variables maternas y neonatales analizadas

<i>Datos maternos</i>	<i>Datos neonatales</i>
Edad	Sexo
Hábito tabáquico	Prueba de Apgar a 1 y 5 min
Semanas de gestación al inicio del tratamiento corticoideo	Peso al nacer (g)
Semanas de gestación en el momento del parto	Perímetro cefálico y talla al nacer (en cm, según las gráficas de Lubchenko*)
Número total de dosis de betametasona administrada	Casos de síndrome de distrés respiratorio neonatal
Intervalo entre la última dosis de betametasona hasta el momento del parto	Casos de displasia broncopulmonar
Empleo o no de tocolíticos	Casos de hemorragia intraventricular
Cultivos prenatales positivos para estreptococo beta hemolítico y/o <i>Escherichia coli</i> en orina y exudado vaginal y/o rectal	Casos de sepsis temprana
Signos de corioamnionitis	Casos de sepsis tardía
Tratamiento antibiótico administrado intraparto	Casos de enterocolitis necrosante
Tipo de parto	Casos de muertes neonatales intrahospitalarias
Presencia o ausencia de signos de endometritis puerperal	

*Lubchenko LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics*. 1966;37:403-8.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en 61 embarazadas con feto único, con una edad gestacional comprendida entre las 23 y 37 semanas, ingresadas con diagnóstico de APP, a las que se les habían administrado al menos una dosis estándar de EP para maduración pulmonar fetal y que dieron a luz antes de la semana 37 completa de gestación, en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Central de Asturias, entre junio de 1994 y junio de 2002. Se excluyeron todos los casos que presentaron enfermedades crónicas maternas, diabetes gestacional, preeclampsia, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, toxicomanías y rotura prematura de membranas de más de 24 h de evolución.

Esta muestra inicial de 61 gestaciones se dividió en dos grupos para su estudio, en función de la dosis administrada de EP: grupo 1: compuesto por 39 gestantes que habían recibido una dosis estándar de betametasona (Celestone cronodose®) y grupo 2: compuesto por 22 gestantes que habían recibido, además de la dosis estándar, una o más dosis semanales de recuerdo de 12 mg de betametasona IM.

Las variables analizadas en el estudio para ambos grupos se reflejan en la tabla 1.

Se realizó un estudio descriptivo analizando cada una de las variables de los dos grupos y un estudio comparativo entre ambos. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan en media \pm desviación estándar (DE) y los de las variables cualitativas en porcentajes. Para comparar variables cualitativas se utilizaron la prueba de la χ^2 o la prueba exacta bilateral de Fisher, cuando fue necesario. Las variables numéricas se compararon mediante el análisis de la varianza (ANOVA). Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Todos los valores se introdujeron en la base de datos Excel de Microsoft Office 2000 y se analizaron con el paquete informático SPSS 11.0. Se contó con la colaboración de la Unidad de Bioestadística del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

RESULTADOS

La comparación de las variables maternas entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas, lo que los hizo homogéneos y comparables para la realización del estudio (tabla 2). La fiebre intraparto sólo se observó en el grupo 2, aunque la diferencia tampoco fue significativa (tabla 3).

Tabla 2. Comparación de variables maternas

	<i>Grupo 1</i> <i>n = 39</i> (media ± DE)	<i>Grupo 2</i> <i>n = 22</i> (media ± DE)	<i>p^a</i>
Edad (años)	28,46 ± 5,92	28,41 ± 5,57	NS
Inicio de tratamiento corticoideo (semanas)	29,82 ± 3,40	29,68 ± 2,48	NS
Semanas de gestación al parto	31,77 ± 4,33	33,91 ± 2,35	NS
Intervalo última dosis-parto (días)	13,26 ± 16,56	14,55 ± 15,60	NS

DE: desviación estándar.

^aAnálisis de varianza (ANOVA) entre los diferentes grupos.**Tabla 3. Comparación de variables maternas**

	<i>Grupo 1</i> <i>n = 39</i>	<i>Grupo 2</i> <i>n = 22</i>	<i>p^a</i>
Tocólisis	31 (79,49)	16 (72,7)	NS
Tipo de parto			
Vaginal	36 (92,3%)	20 (90,9)	NS
Cesárea	3 (7,7%)	2 (9,1)	
Exudados positivos ^b	2 (5,1%)	2 (9,1%)	NS
Cultivos positivos en LA y/o placenta	5 (12,8%)	0%	NS
Fiebre intraparto	0	2 (9,1%)	0,056 0,126 ^c

^aPrueba de la χ^2 de Pearson.^bPara estreptococo betahemolítico y/o *Escherichia coli*.^cPrueba exacta de Fisher.

En cuanto a la comparación de las variables neonatales, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tabla 4). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la morbilidad neonatal, excepto en los casos de displasia broncopulmonar que únicamente se presentaron en 5 neonatos del grupo 1 (13,2%); no hubo ningún caso en el grupo 2 y se obtuvo una diferencia casi estadísticamente significativa (tabla 5).

Teniendo en cuenta las semanas de gestación en el momento del parto, se observó en ambos grupos una mayor proporción de partos entre las 28 y 34 semanas. Se realizó un estudio comparativo de todas las variables en este subgrupo porque la muestra era más uniforme; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

COMENTARIOS Y DISCUSIÓN

En los últimos años, se han obtenido distintos resultados en función del tipo de corticoide administrado. Algunos autores²⁵ no han encontrado diferencias en cuanto a la reducción de la morbilidad neonatal entre la betametasona y la dexametasona, e incluso han observado una mayor reducción de la incidencia de IVH con el uso de esta última. Sin embargo, una revisión de artículos de la Cochrane Library²⁶ objetivó que la betametasona es una de las mejores opciones en la corticoterapia antenatal, pues ha demostrado ser la única que disminuye la mortalidad neonatal de forma significativa. Igualmente, un estudio retrospectivo²⁷ demostró una disminución del riesgo de leucomalacia periventricular en los neonatos expuestos a betametasona, pero no

Tabla 4. Comparación de variables neonatales

	<i>Grupo 1</i> <i>n = 39</i>	<i>Grupo 2</i> <i>n = 22</i>	<i>p^a</i>
Peso (g)			
≤ 1.500	10 (25,6%)	2 (9,1%)	NS
1.501-2.500	17 (43,6%)	15 (68,2%)	
≥ 2.501	12 (30,8%)	5 (22,7%)	
Perímetro cefálico (cm), media ± DE	31 ± 3,84	30,64 ± 2,03	NS ^b
Apgar a los 5 min			
4-7	5 (12,8%)	1 (4,5%)	NS
> 7	34 (87,2%)	21 (95,5%)	

DE: desviación estándar.

^aPrueba de la χ^2 de Pearson.^bAnálisis de la varianza (ANOVA).**Tabla 5. Morbimortalidad comparada**

	<i>Grupo 1</i> <i>n = 39</i>	<i>Grupo 2</i> <i>n = 22</i>	<i>p^a</i>
Sexo			
Varón	19 (48,7%)	12 (54,5%)	NS
Mujer	20 (51,3%)	10 (45,5%)	
Síndrome de distrés respiratorio neonatal	7 (18,4%)	4 (18,2%)	NS
Displasia broncopulmonar	5 (13,2%)	0%	0,076
			0,092 ^b
Hemorragia intraventricular	5 (13,2%)	3 (13,67%)	NS
Sepsis temprana	1 (2,6%)	2 (9,1%)	NS
Sepsis tardía	8 (21,1%)	2 (9,1%)	NS
Enterocolitis necrotizante	1 (2,6%)	1 (4,5%)	NS
Fallecimiento intrahospitalario	4 (10,3%)	0%	NS

^aPrueba de la χ^2 de Pearson.^bPrueba exacta de Fisher.

en los expuestos a dexametasona respecto al grupo control. Asimismo, estudios recientes²⁸ han demostrado un mayor riesgo de IVH y de retinopatía del prematuro con el uso de dexametasona en comparación con la betametasona. Hasta la fecha, hay más estudios que favorecen el uso de la betametasona frente a dexametasona, haciendo cuestionable el uso clínico de este último corticoide^{27,28}.

En cuanto a los efectos de las diferentes dosis de EP, la asociación entre múltiples dosis de betametasona y disminución del perímetro cefálico al nacer la sugirieron Abbasi et al²⁰. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en su estudio retrospectivo incluía

gestaciones múltiples y preeclampsias. Igualmente, Banks et al²¹ realizaron un estudio retrospectivo de 710 neonatos reclutados en el North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial y objetivaron asociación entre el grupo expuesto a múltiples dosis con una disminución del peso fetal al nacer ($p = 0,016$). No obstante, utilizaron betametasona y dexametasona, y no especificaron si existían diferencias en función del corticoide administrado. En nuestro estudio, sin embargo, no encontramos diferencias significativas en cuanto al peso y perímetro cefálico neonatal entre los grupos. Nuestros resultados concuerdan así con los hallados por Pratt et al²⁹.

En cuanto a la incidencia de sepsis neonatal, en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, lo que coincide con los resultados obtenidos en el ensayo clínico aleatorizado de Thorp et al³⁰. Sin embargo, Vermillion et al²² encontraron una asociación significativa entre la sepsis neonatal temprana y el grupo que había recibido múltiples dosis de EP ($p = 0,017$). Igualmente, estos últimos autores²² y el estudio realizado por Banks et al²¹ obtuvieron un aumento en la mortalidad perinatal tras la administración de dosis repetidas de EP. No obstante, en nuestro estudio no hallamos esa asociación, coincidiendo con los resultados obtenidos en los estudios de Thorp et al³⁰ y Pratt et al²⁹. Coincidiendo con los resultados obtenidos por estos dos últimos autores^{29,30}, no hemos encontrado asociación entre las dosis repetidas de corticoides y aumento de endometritis puerperal, a diferencia de los resultados hallados en los estudios de Vermillion et al²² y Abbasi et al²⁰.

Finalmente, en relación con la morbilidad perinatal, nosotros no obtuvimos mayores beneficios tras el uso de múltiples dosis de EP frente a la aplicación de la dosis estándar. Estos resultados coinciden con los hallados en los estudios de Guinn et al³¹ y de Dirnberger et al³².

Es importante señalar que en nuestro estudio encontramos una diferencia casi estadísticamente significativa en los casos de displasia broncopulmonar ($p = 0,09$).

Esta patología se presentó en 5 neonatos que pertenecían exclusivamente al grupo 1 y todos ellos habían nacido con menos de 28 semanas de gestación. En el grupo 2 sólo hubo un neonato nacido antes de las 28 semanas, que no presentó displasia broncopulmonar, y su madre había recibido 4 dosis de betametasona. Este hallazgo nos parece interesante pues podría apuntar a un mayor beneficio de las dosis repetidas semanales de EP en APP por debajo de las 28 semanas de gestación, pero al tener sólo un caso para comparar no podemos obtener conclusiones al respecto. Por ello, este dato debería corroborarse en estudios posteriores.

A la luz de los datos aportados en diferentes estudios, el National Institute of Health (NIH)³³ estableció las siguientes recomendaciones. Todas las gestaciones con APP entre las 24 a 34 semanas de gestación deben considerarse candidatas al tratamiento con una dosis estándar de corticoides. Debido a la insuficiente base científica que existe hasta el momento, las dosis repetidas semanales de corticoides no deberían administrarse de forma rutinaria.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Melchor Marcos JC, Gamissans Olivé O. Epidemiología del parto pretérmino y etiopatogenia del parto pretérmino. Manual de asistencia a la patología obstétrica. Zaragoza: Fabre González editor; 1997. p. 307-27.
- Goldenberg RL. The management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2002;100:1020-37.
- Ballard PL. Glucocorticoids and differentiation. En: Baxter JD, Rousseau GG, editores. Glucocorticoid hormone action. Heidelberg: Springer-Verlag; 1979. p. 493-515.
- Blanford AT, Murphy BEP. In vitro metabolism of prednisone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. Am J Obstet Gynecol. 1977;127:264-7.
- Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. Pediatric Research. 2000;47:291-300.
- 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.
- Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH consensus Statement. Bethesda: National Institute of Health; 1994. p. 1-24.
- ACOG Committee Opinión N.º 273. American College of Obstetrician and Gynecologists. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol. 2002;99:871-3.
- Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:322-35.
- Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heyman MA, et al. Prenatal administration of betametha-

- sone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1981;98:123-6.
11. Waffarn F, Siassi B, Cabal LA, Schmidt PL. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. *Am J Dis Child*. 1983;137:336-8.
12. 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.
13. 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.
14. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newham JP, Dunlop SA. Effects of corticosteroids on brain growth in fetal sheep. *Obstet Gynecol*. 1999;94:213-8.
15. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev*. 1990;53:157-67.
16. Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA, Beazley LD, Newnham JP. Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *J Matern Fetal Med*. 1997;6:309-13.
17. Guilloneau M, Kacz-Aigrain E. Corticothérapie à visée maternelle. Pharmacologie et retentissement foetal. *J Obstet Gynecol Biol Reprod*. 1996;25:160-7.
18. Ballard PL, Gluckman PD, Liggins GC, Kaplan SL, Grumbach MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 1980;14:122-7.
19. Bradley BS, Kumar SP, Mehta PN, Ezhuthachan SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol*. 1994;83:869-72.
20. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, Tolosa J, Stouffer N, Debbs R. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:1243-9.
21. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL. 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.
22. 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.
23. Esplin MS, Fausett MB, Smith S, Oshiro BT, Porter TF, Branch DW. Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long-term psychomotor development in children with birth weights $\leq 1,500$ grams. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:S24.
24. Jacobson B, Hagberg G, Hagberg B, Ladfors L, Niklasson A. Cerebral palsy in preterm infants: A population based analysis of antenatal risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:S29.
25. Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (Betacode Trial). A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110:26-30.
26. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000065.
27. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski 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.
28. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics*. 2006;117:1503-10.
29. 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.
30. Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:196-202.
31. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parrilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:1581-7.
32. Dirnberger DR, Yoder BA, Gordon MC. Single vs repeated-course antenatal corticosteroids: Outcomes in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol*. 2001;18:267-78.
33. National Institute of Health. Report of the consensus development conference on antenatal corticosteroids revisited: Repeat courses. National Institute of Child Health and Human Development. 2000;17:1-10.