

Corticoides en el período perineonatal

ADELINA PELLICER

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Puntos clave

- La exposición prenatal a dosis repetidas de corticoides podría afectar negativamente al crecimiento y al neurodesarrollo del feto, por lo que esta práctica rutinaria debe abandonarse.
- El efecto beneficioso de los corticoides antenatales sobre la estructura y el volumen pulmonar parece prolongado en el feto de ≥ 28 semanas de gestación. Continúa siendo incierto el intervalo de eficacia en la franja de edades gestacionales más bajas.
- Las dosis farmacológicas de corticoides posnales sistémicos deben evitarse por sus efectos nocivos a corto y, posiblemente, a largo plazo.
- El intervalo de 7-14 días de edad parece el ideal para optimizar el beneficio de los corticoides posnales sobre la enfermedad pulmonar crónica y, posiblemente, sobre la mortalidad.
- A pesar de su potencial beneficio, actualmente el uso de corticoides posnales sistémicos debe limitarse a circunstancias excepcionales y, en su caso, minimizar la dosis y la duración del tratamiento.

Corticoides antenatales

El uso de los corticoides administrados antenatalmente (CCA) a las mujeres con riesgo de parto prematuro ha experimentado un notable incremento en los últimos años, e incluso se ha demostrado una cierta tendencia agresiva en su uso. De hecho, un estudio reveló una disposición clara hacia las dosis repetidas de CCA en el 96% de los perinatólogos que respondieron a una encuesta (68% de la población diana)¹. Si bien un ciclo completo de CCA (betametasona, 12 mg/24 h, 2 dosis, o dexametasona, 6 mg/12 h, 4 dosis), administradas entre 48 h y 7 días antes de producirse el parto, es claramente eficaz en la reducción de la incidencia de distrés respiratorio, la duración de este efecto beneficioso, así como el efecto de dosis repetidas en caso de no producirse el parto, no es bien conocido en el ser humano. Es el momento, por tanto, de abordar las siguientes cuestiones:

1. ¿Qué riesgos asumimos con el uso de dosis repetidas de CCA?
2. ¿Qué datos apoyan el beneficio de dosis repetidas de corticoides cuando el intervalo entre la última dosis y el parto es superior a 7-10 días?
3. ¿Cuál es la estrategia que reporta el cociente riesgo-beneficio más favorable?

Riesgos de la administración de dosis repetidas de CCA

Diferentes estudios señalan los efectos potencialmente indeseables de las dosis repetidas de CCA sobre el crecimiento fetal y cerebral, así como en la mortalidad perinatal, entre otros. La exposición a los glucocorticoides durante las etapas tempranas de desarrollo puede afectar de manera negativa a la programación del cerebro inmaduro². Modi et al³ comparan los índices de maduración cerebral por resonancia magnética (RM) de los pacientes nacidos próximos a término o a término que habían recibido múltiples dosis de CCA con los no expuestos. En este estudio, los niños expuestos a dosis repetidas de CCA mostraron un índice de plegamiento del córtex, así como una superficie cerebral, significativamente menor que los no expuestos.

French et al⁴ hallaron un incremento en la tasa de fetos con crecimiento intrauterino retardado asociado a las dosis repetidas de CCA. La reducción significativa del perímetro craneal observada en dicho estudio fue proporcional al número de dosis de CCA administradas. Las dosis repetidas de CCA se han identificado como un factor independiente asociado a un retraso del neurodesarrollo en otro estudio⁵. Aunque no se trata de estudios con un fuerte poder estadístico, los datos son consistentes con los hallazgos en los modelos experimentales.

En el análisis *post hoc*, no aleatorio, sobre una población de 710 recién nacidos de madres incluidas en el North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial, con edad posconcepcional 25-32 semanas⁶, se ha observado una mayor incidencia de evolución adversa (mortalidad perinatal y/o displasia broncopulmonar) en el grupo de recién nacidos cuyas madres recibieron 3 o

más dosis de CCA frente a los nacidos de madres con 1 o 2 dosis, tras ajustar para la edad posconcepcional y la gestación múltiple. Los autores refieren también una disminución significativa del peso al nacer en los niños que recibieron 2 o más dosis de CCA. Por último, la administración materna de 3 o más dosis de CCA produjo en los neonatos una más intensa y duradera supresión adrenal.

Datos que apoyan el beneficio de dosis repetidas de corticoides

La segunda cuestión a responder es si existen evidencias de la necesidad de repetir las dosis de corticoides en caso de no haberse producido el parto; es decir, se trataría de definir el intervalo de eficacia de aquéllos.

Recientemente se ha publicado el primer ensayo clínico multicéntrico que explora la eficacia y seguridad de la dosis única frente a las dosis repetidas de CCA⁷. Se trata de un estudio aleatorio, doble ciego, basado en la intención de tratar, sobre una población de gestantes de riesgo entre las 24 y 32 semanas de gestación. Todas las pacientes incluidas en el estudio recibieron un curso completo de CCA; las participantes que no dieron a luz en una semana fueron aleatorizadas a recibir dosis semanales de CCA o placebo hasta la semana 34 o el parto. La variable principal del estudio fue la morbilidad neonatal combinada (distrés respiratorio grave, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular grave, leucomalacia periventricular, sepsis documentada, enterocolitis necrosante o mortalidad perinatal). La morbilidad neonatal fue similar en ambos grupos. Se realizó una estratificación de los recién nacidos en relación con la edad posconcepcional, con el objeto de identificar si algún subgrupo en particular pudiera beneficiarse de la intervención, es decir, de las dosis repetidas de CCA. Se observó una disminución significativa en la morbilidad neonatal en los pacientes nacidos antes de la semana 28 cuyas madres habían recibido dosis repetidas de CCA frente a dosis única, según una reducción significativa del distrés respiratorio grave en este grupo. Sin embargo, no se observó una disminución concomitante en el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica ni una menor mortalidad perinatal.

La eficacia de los CCA cuando el intervalo entre éstos y el parto es mayor de 7 días fue también analizada en el estudio de Banks et al⁶. Los autores, mediante un análisis de regresión y tras ajustar para la edad gestacional, parto múltiple y número de dosis de CCA, no hallaron diferencias en la mortalidad, el distrés respiratorio o la displasia broncopulmonar entre los pacientes nacidos tras 1-6 días o 7-13 días de la última dosis de CCA. Un estudio reciente⁸ explora el efecto de las dosis repetidas de CCA frente a dosis única en la función pulmonar del recién nacido. Se trata de un ensayo clínico, doble ciego, que incluye a las gestantes entre 25 y 33 semanas, con producto de gestación único y cuyo parto no se hubiera producido una semana tras recibir un ciclo completo de CCA. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir dosis semanales de CCA o placebo hasta la semana 34 o el parto. Los autores no encontraron diferencias en la variable principal del estudio, es decir, la función pulmonar del recién nacido dentro de las primeras 48 h de vida, entre los grupos. Entre las pacientes que recibieron una dosis única de CCA, la función pulmonar fue similar entre aquellos nacidos < 14 días después y los nacidos ≥ 14 días tras la última dosis de CCA. Los hallazgos de este estudio apoyan esencial-

mente un efecto prolongado de los CCA sobre la estructura y el volumen pulmonar. Sin embargo, una de las limitaciones o es que sólo un 14% de la población estudiada nació con < 28 semanas. Así, continúa siendo incierto el hipotético beneficio de las dosis repetidas de CCA en la franja de edades de gestación más bajas.

Establecer la estrategia que indique el cociente riesgo-beneficio más favorable

Actualmente hay una serie de ensayos clínicos en curso en los que el número de exposiciones potenciales a los CCA es limitado y/o el intervalo entre dosis es más prolongado (superior a 7 días). Esperamos que quede claramente definida la estrategia que indique el cociente riesgo-beneficio más favorable.

En tanto no se tenga la evidencia suficiente, y según lo que sabemos ahora, la práctica de administrar dosis semanales repetidas de CCA de forma rutinaria a las gestantes con riesgo de parto prematuro debe abandonarse⁹.

Corticoides posnatales

Aproximadamente un 33% de los niños < 1.500 g de peso al nacimiento desarrolla enfermedad pulmonar crónica (EPC), definida como requerimiento de oxígeno suplementario pasados los 28 días de vida, y la prevalencia varía del 4-22% a las 36 semanas de edad posmestruar (EPM). La inflamación pulmonar resultante de la ventilación mecánica, las altas concentraciones de oxígeno o la infección, son factores que contribuyen a su desarrollo. Los corticoides posnatales (CCP) ejercen un efecto positivo sobre la fase aguda de la enfermedad respiratoria, lo que ha contribuido a la gran difusión de su uso. Así, un informe de la Vermont Oxford Network de 1999 señala que el 40% de los niños de muy bajo peso recibe CCP. Es más, durante la década de los noventa, en un intento de prevenir el desarrollo de la EPC, se sucedieron una serie de estudios que incluyeron la administración temprana (< 96 h de vida) de CCP^{10,11}. Sin embargo, estos efectos a corto plazo parece que no se traducen en efectos beneficiosos a largo plazo y, lo que es más alarmante, algunos estudios sugieren un mayor riesgo de pronóstico adverso en el neurodesarrollo en los niños que han recibido CCP. La discusión se centra, por tanto, en tres aspectos fundamentales:

1. Datos que apoyan el uso de los CCP en función de sus efectos beneficiosos.
2. Qué evidencia existe sobre los efectos adversos a corto y a medio-largo plazo de los CCP.
3. Cuál es la estrategia que indica la razón riesgo-beneficio más favorable.

Datos que apoyan el uso de los CCP según sus efectos beneficiosos

Según las revisiones sistemáticas realizadas sobre ensayos clínicos que han evaluado los efectos beneficiosos de los CCP sistémicos, siguiendo diferentes pautas terapéuticas y momento de administración¹¹⁻¹³, podemos deducir que el único beneficio claro de los CCP es la mejoría sustancial aguda sobre el intercambio de gases y la mecánica pulmonar (tabla 1). Este efecto a corto plazo no parece traducirse en un efecto positivo a largo plazo sobre los indicadores de salud de los pacientes. La edad posnatal sobre la que la administración de CCP demostraría sus efectos más beneficiosos en la reducción del número de niños que requieren oxígeno suplementario a las 36 semanas de EPM sería el intervalo de 7 a 14 días de edad; en esta franja de edad, los CCP parecen demostrar también un efecto beneficioso sobre la mortalidad en niños dependientes de ventilador y oxigenoterapia, con un superviviente extra por cada 16 niños tratados¹³.

Evidencia sobre los efectos adversos a corto y a medio-largo plazo de los CCP

Se han observado una serie de efectos adversos en relación con el uso de CCP, algunos de ellos transitorios, como la hipertensión arterial y la intolerancia a azúcares. Sin embargo, los efectos demostrados sobre el tracto gastrointestinal, principalmente la perforación intestinal, obligaron a la interrupción temprana de un ensayo¹⁴. La principal preocupación actual, no obstante, se despierta con los primeros estudios de seguimiento de pacientes que recibieron CCP por su efecto negativo sobre el crecimiento y el neurodesarrollo¹⁵⁻²⁰ (tabla 2). Los resultados de 3 metaanálisis respecto a las complicaciones asociadas al uso de diferentes pautas de CCP sistémicos se exponen en la tabla 1.

Se ha comunicado un efecto negativo sobre el crecimiento en prematuros que recibieron CCP precoces. Stark et al¹⁴ refieren un peso y un perímetro cefálicos menores a los 10 días y a las 36 semanas de EPM en el grupo tratado frente al grupo control. En el estudio de Yeh et al¹⁵, los varones del grupo tratado presentaron, a los 2 años de edad, un peso y una talla significativamente menores que los varones del grupo control. Estas diferencias, sin embargo, no se observaron en el grupo de niñas. Respecto al efecto adverso sobre el neurodesarrollo, el uso temprano de CCP parece asociarse a un riesgo mayor de anomalías neurológicas y parálisis cerebral¹¹, si bien los aspectos metodológicos de algunos de los trabajos que evalúan los efectos a largo plazo de los CCP son limitados; el uso tardío de CCP parece no incrementar el riesgo de trastornos del neurodesarrollo¹². Es muy posible que estos efectos adversos a largo plazo sean difíciles de evidenciar por la alta tasa de contaminación, es decir, el uso de corticoides en el grupo control, en buena parte de los estudios. No obstante, por el interés que lógicamente suscitan estos hallazgos se incluye una revisión de una serie de trabajos en los que existe aleatorización y enmascaramiento, así como evaluación del efecto de los CCP sobre el neurodesarrollo a medio-largo plazo como variable principal del estudio (tabla 2). En todos estos trabajos, el porcentaje de seguimiento de los niños aleatorizados es superior al 80%, salvo en el estudio de O'Shea et al¹⁶. Dada la diferencia casi significativa de supervivencia entre los grupos en este estudio, que favorecen al grupo tratado, podría existir un sesgo de selección, con una mayor supervivencia de niños con lesión cerebral existente previa a la aleatorización, o bien una mayor supervivencia de niños más vulnerables al daño cerebral tras la aleatorización, en el grupo tratado. A pesar de los comentarios anteriores, el efecto adverso directo de los CCP en los problemas neurológicos observados en este estudio no puede descartarse.

Tabla 1. Revisiones de ensayos clínicos sobre el uso de CCP sistémicos: efectos beneficiosos y riesgo de efectos adversos

	Halliday et al ¹¹	Halliday et al ¹²	Halliday et al ¹³
Edad de administración	< 96 h vida	> 2 semanas	7-14 días
N.º estudios incluidos	21	9	7
N.º pacientes	3.072	562	669
EPC 28 días/ 36 semanas	Favorece al tratamiento	Favorece al tratamiento ^a	Favorece al tratamiento ^a
Mortalidad 28 días/ 36 semanas	Sin efecto	Sin efecto	Favorece al tratamiento
EPC o mortalidad 28 días/ 36 semanas	Favorece al tratamiento	Favorece al tratamiento	Favorece al tratamiento
Gastrointestinal	Sí, sangrado/ perforación	Sin efecto	Sí, sangrado
Hipertensión arterial	Sí, transitoria	Sí, transitoria	Sí, transitoria
Hiperglucemia/ insulina	Sí, transitoria	^b	Sí, transitoria
Disfunción motora	Riesgo aumentado	Sin efecto	Sin efecto
Retraso neurodesarrollo	Riesgo aumentado	Sin efecto	Sin efecto
Mortalidad neonatal/ posneonatal	Sin efecto	Sin efecto	

CCP: corticoides posnatales; EPC: enfermedad pulmonar crónica.
^a↓ fracaso extubación; ↓ necesidad de CCP de rescate; ↓ necesidad de O₂ domiciliario.
^bGlucosuria.

Cuál es la estrategia que indica la razón riesgo-beneficio más favorable

Todo lo comentado hasta ahora hace referencia a estudios sobre la administración sistémica de corticoides, básicamente dexametasona y, aunque no se ha especificado por no alargar excesivamente el texto y por ser muy variable la pauta entre los estudios, las dosis utilizadas son las farmacológicas.

Stark et al¹⁴ utilizan una dosis inicial de dexametasona de 0,15 mg/kg/día (los autores específicamente la denominan ‘moderadamente baja’), con un descenso progresivo de aquélla a lo largo de 7 días. Esta dosis inicial es sensiblemente inferior a la dosis inicial de la mayoría de los ensayos que utilizan $\geq 0,5$ mg/kg/día. Es interesante destacar que, con esta dosis moderada, los autores obtienen los beneficios a corto plazo observados con dosis superiores sobre el pulmón. Sin embargo, en este estudio, la alta tasa de complicaciones gastrointestinales obligó a su interrupción temprana, hubo un efecto claro sobre la hipertensión arterial y el uso de insulina, y se comunicó un menor crecimiento (peso y perímetro cefálico) a las 36 semanas EPM en el grupo tratado.

En un estudio reciente²¹ se comparan los efectos de 2 dosis iniciales de dexametasona distintas (0,5 y 0,2 mg/kg/día, descensos proporcionales a lo largo de 7 días) sobre la función pulmonar en pacientes dependientes del respirador a los 7-14 días de vida, obteniéndose resultados beneficiosos similares.

Watterberg et al²² aleatorizaron a los pacientes a recibir 1 mg/kg/día de hidrocortisona (dosis decrecientes durante 12 días) o placebo, en las primeras 48 h de vida en niños de peso

500-999 g con ventilación mecánica. La variable principal de evaluación fue la supervivencia sin EPC a las 36 semanas de EPM. El tratamiento con hidrocortisona favorece en tanto se disminuye significativamente el riesgo de EPC a las 36 semanas de EPM. Este efecto es particularmente positivo en los pacientes expuestos a corioamnionitis, que además experimentan un mayor incremento de nutrientes por vía enteral y un mayor peso a las 36 semanas de EPM.

El efecto de los esteroides inhalados, según una revisión reciente²³, se limita al beneficio pulmonar agudo, con una mejoría de la función pulmonar y una reducción en la necesidad de uso posterior de corticoides sistémicos.

Un ensayo clínico reciente²⁴, basado en un diseño factorial, compara 4 estrategias terapéuticas distintas: CCP sistémicos tempranos (< 72 h), CCP inhalados tempranos, CCP sistémicos tardíos (> 15 días) y CCP inhalados tardíos (> 15 días). El estudio es multicéntrico y abierto en parte de los centros por exigencia de los neonatólogos que atendían a los niños. La variable principal de evaluación fue el fallecimiento o la dependencia de oxígeno a las 36 semanas EPM. En este estudio, el tratamiento temprano y los CCP sistémicos se asociaron a una mayor supervivencia sin EPC a las 36 semanas de EPM, al compararlos con los niños tratados tardíamente y a los que recibieron CCP inhalados. Sin embargo, la supervivencia global al alta demostró una dirección opuesta. Las diferencias no fueron significativas en ninguno de los casos.

En el punto en el que actualmente estamos, podemos reafirmarnos en la posición de que el tratamiento temprano con CCP sistémicos, en concreto con dexametasona a dosis farmacológicas,

Tabla 2. Efectos adversos de CCP sistémicos a medio-largo plazo

Estudio	Edad CCP	Pacientes	Seguimiento	Alteraciones neurológicas	Alteraciones neurodesarrollo	Otros	Observaciones
Yeh et al ¹⁵	< 24 h	133	2 años	↑ Riesgo diplejía/hipotonía grado moderado	Sin efecto		1. Contaminación
O’Shea et al ¹⁶	15-25 días	93	1 año	↑ Riesgo parálisis cerebral / hipotonía truncal	Sin efecto	1. Supervivencia favorece al tratamiento 2. > Tasa CCA	1. No contaminación 2. ¿Sesgo de selección?
Shinwell et al ¹⁷	< 12 h	159	4 años	↑ Riesgo diplejía	↑ Riesgo retraso ^a		1. Curso corto (3 días) de CCP 2. No método estandarizado de medida ^a 3. Contaminación
Cummings et al ¹⁸	> 2 semanas	36	15 meses	↓ Riesgo grupo tratamiento ^b	↓ Riesgo grupo tratamiento ^b	1. Evalúan 2 pautas CCP: corta 18 días y larga 42 días ^b 2. Supervivencia favorece al tratamiento	Contaminación no mencionada
Jones et al ¹⁹	> 2 semanas	209	3 años	Sin efecto	Sin efecto		Contaminación
Romagnoli et al ²⁰	72 h	45	3 años	Sin efecto	Sin efecto		Contaminación

CCA: corticoides antenatales, no especifica número de ciclos; CCP: corticoides posnatales.

^a ↓ fracaso extubación; ↓ necesidad de CCP de rescate; ↓ necesidad de O₂ domiciliario.

^b Glucosuria.

debe evitarse, según la evidencia que existe de sus efectos nocivos a corto y, posiblemente, a largo plazo. Los corticoides ejercen su efecto farmacológico a través de mecanismos genómicos, con afectación de los factores de transcripción nuclear o por vía no genómica²⁵. Estos hechos, junto con la diferente farmacocinética en función de la madurez, pueden contribuir a importantes variaciones en los efectos de los distintos corticoides a corto y largo plazo en el organismo inmaduro. En tanto se aclaran importantes cuestiones, el neonatólogo se enfrenta con el dilema de si tratar o no a un niño con dependencia de ventilación mecánica después de la primera semana de vida, según los efectos beneficiosos inmediatos sobre la enfermedad pulmonar y la extubación, e incluso el aparente beneficio sobre la mortalidad de los CCP. Por tanto, son muy importantes los estudios con estrategias alternativas, dosis mucho más bajas de CCP sistémicos y un adecuado control de las variables dependientes que puedan influir de manera definitiva en los resultados adversos observados hasta el momento en el neurodesarrollo, como las variaciones de PCO₂ en respuesta a la dexametasona, que no han sido sistemáticamente exploradas salvo en un estudio¹⁷. En tanto no obtengamos respuestas claras, el uso de los CCP sistémicos debe limitarse a circunstancias clínicas excepcionales, administrar la mínima dosis que ha demostrado ser eficaz durante un mínimo período de tiempo, nunca de manera temprana, y con control estricto de las variables fisiológicas que pueden afectar a la perfusión cerebral, como la presión arterial y, sobre todo, la PCO₂.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

- Planer BC, Ballard RA, Ballard PL, Coburn CE, Boardmann C, Cnaan A, et al. Antenatal corticosteroid (ANCS) use in preterm labor in the USA. *Pediatr Res* 1996;39:110A.
- Mathews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res* 2000;47:291-300.
- Modi N, Lewis H, Al-Naqeb N, Ajayi-Obe M, Doré C, Rutherford M. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res* 2001;50:581-5.
- French H, Hagan R, Evans S, Godfrey M, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
- Esplin M, Fausett M, 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 \leq 1500 g. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:524.
- Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:709-17.
- Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee MJ, Macgregor S, Parilla 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.
- McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Lozano D, Tolaymat L, Izquierdo L, et al. The effect of a single remote course versus weekly courses of antenatal corticosteroids on functional residual capacity in preterm infants: a randomized trial. *Pediatrics* 2002;110:280-4.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consensus development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-50.
- Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, Lin HC, Lin CH, Chen JY, et al. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics*, 1997. Disponible en: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/4/e3>
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
- Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.
- Yeh TF, Lin YJ, Huang ChC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics*, 1998. Disponible en: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/5/e7>
- O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, et al. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: outcome of study participants at 1-year adjusted age. *Pediatrics* 1999;104:15-21.
- Shinwell ES, Karplus M, Reich D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F177-81.
- Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1989;320:1505-10.
- Jones R, Wincott E, Elbourne D, Grant A. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: a 3-year follow-up. *Pediatrics* 1995;96:897-906.
- Romagnoli C, Zecca E, Luciano R, Torrioli G, Tortorob G. Controlled trial of early dexamethasone for the prevention of chronic lung disease in preterm infants: a 3-year follow-up. *Pediatrics* 2002;109:
- Durand M, Mendoza ME, Tantivit P, Kugelman A, McEvoy C. A randomized trial of moderately early low-dose dexamethasone therapy in very low birth weight infants: dynamic pulmonary mechanics, oxygenation and ventilation. *Pediatrics* 2002;109:262-8.
- Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258-63.
- Halliday HL. Clinical trials of postnatal corticosteroids: inhaled and systemic. *Biol Neonate* 1999;76(Suppl 1):29-40.
- Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CWNL, and European Multicenter Steroid Study Group. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001;107:232-40.
- Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998;94:557.