

El feto, el recién nacido y los corticoides

A. Pellicer Martínez y F. Cabañas González

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

CORTICOIDES ANTENATALES

Desde la comunicación original de Liggins y Howie¹ acerca del efecto beneficioso de los corticoides administrados antenatalmente (CAA) a las mujeres con riesgo de parto prematuro, en la reducción de la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria (SDR), seguida de la recomendación del National Institutes of Health² del uso de los CAA en el paciente pretérmino, el uso de éstos ha experimentado un notable incremento en los últimos años, e incluso ha mostrado una cierta tendencia agresiva en su uso. Así, un estudio³ mostró una clara disposición hacia las dosis repetidas de CAA en el 96% de los perinatólogos que respondieron a una encuesta (68% de la población diana). La administración de un ciclo completo de CAA (2 dosis de betametasona [12 mg/24 h] o 4 dosis de dexametasona [6 mg/12 h]) entre 48 h y 7 días antes de producirse el parto, es claramente eficaz; sin embargo, 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.

Modelos animales⁴ muestran que, si bien el efecto madurativo sobre la anatomía pulmonar se mantiene, los efectos bioquímicos son reversibles después de 7 días. Estos datos, no obstante, no pueden servir en la actualidad de apoyo al uso de dosis repetidas de CAA toda vez que disponemos del sustrato bioquímico, esto es, el surfactante.

Por lo tanto, es el momento de plantearse cuáles son los riesgos que asumimos y los beneficios que esperamos con la administración de dosis repetidas de CAA.

Diferentes estudios, tanto en modelos animales⁵⁻⁷ como en seres humanos⁸⁻¹⁰ señalan potenciales efectos adversos de las dosis repetidas de CAA sobre el crecimiento fetal, cerebral y 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 inmaduro¹¹. Por resonancia magnética¹² se ha evidenciado que los niños expuestos a dosis repetidas de CAA presentan un índice de plegamiento

de la corteza, así como una superficie cerebral significativamente menor que los no expuestos.

Por otro lado⁸, las dosis repetidas de CAA se han relacionado con el incremento en la tasa de fetos con crecimiento intrauterino retardado. La reducción significativa del perímetro craneal observada en este estudio fue proporcional al número de dosis de CAA administradas. Las dosis repetidas de CAA se han identificado como factor independiente asociado a un retraso del neurodesarrollo en otro estudio¹⁰. Aunque no se trata de estudios con fuerte poder estadístico, los datos son consistentes con los hallazgos en los modelos experimentales.

En el North American Thyrotropin-Releasing Hormone Trial⁹, en el que se incluye una población de recién nacidos prematuros, se ha observado una más intensa y duradera supresión adrenal, así como una mayor incidencia de evolución adversa (mortalidad perinatal y/o displasia broncopulmonar) en el grupo de pacientes cuyas madres recibieron tres o más dosis de CAA frente a los nacidos de madres con 1 o 2 dosis. Los autores refieren también una disminución significativa del peso al nacimiento en los niños que recibieron dos o más dosis de CAA.

La segunda cuestión que debe responderse es si existe evidencia de la necesidad de repetir las dosis de corticoides en caso de no haberse producido el parto, esto es, definir el intervalo de eficacia de éstos.

Recientemente se ha publicado el primer ensayo clínico multicéntrico que explora la eficacia y seguridad de la dosis única frente a las dosis repetidas (semanales hasta la semana 34 o el parto) de CAA¹³, sobre una población de gestantes de riesgo entre las semanas 24 y la 32. La morbilidad neonatal fue similar en ambos grupos. Estratificando a los recién nacidos en relación a la edad posconcepcional, se observó una reducción significativa en la morbilidad neonatal en los pacientes nacidos antes de la semana 28 cuyas madres habían recibido dosis repetidas de CAA frente a dosis única, en función de una reducción significativa del SDR grave en este grupo. Sin embargo, no se observó una reducción concomitante en

Correspondencia: Dra. A. Pellicer Martínez.
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: apellicer.hulp@salud.madrid.org

Recibido en mayo de 2003.

Aceptado para su publicación en mayo de 2003.

el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica ni una menor mortalidad perinatal.

La eficacia de los CAA cuando el intervalo entre éstos y el parto es mayor de 7 días también se analizó en el estudio de Banks et al⁹. Los autores no hallaron diferencias en mortalidad, SDR o displasia broncopulmonar entre los pacientes nacidos 1-6 días o 7-13 días tras la última dosis de CAA.

El efecto de las dosis repetidas de CAA frente a dosis única en la función pulmonar del recién nacido¹⁴ se ha explorado en una población de 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 CAA. Las pacientes se aleatorizaron para recibir dosis semanales de CAA o placebo hasta la semana 34 o el parto. Los autores no encontraron diferencias en la función pulmonar del recién nacido dentro de las primeras 48 h de vida. Dentro de los pacientes que recibieron una dosis única de CAA, la función pulmonar fue similar entre aquellos nacidos de menos de 14 días después y los nacidos 14 días después de la última dosis. Los hallazgos de este estudio apoyan esencialmente un efecto prolongado de los CAA sobre la estructura y el volumen pulmonar. Sin embargo, una de las limitaciones de éste es que sólo el 14% de la población estudiada nacieron con menos de 28 semanas. Así, continúa siendo incierto el hipotético beneficio de las dosis repetidas de CAA en la franja de edades de gestación más bajas.

Por lo tanto, queda todavía pendiente establecer la estrategia que presente el cociente riesgo-beneficio más favorable. En la actualidad existen una serie de ensayos clínicos en curso en los que el número de exposiciones potenciales a los CAA es limitado y/o el intervalo entre dosis es más prolongado (superior a 7 días).

Mientras no se disponga de pruebas suficientes, y en función del conocimiento que existe actualmente, la práctica de administrar dosis semanales repetidas de CAA de forma sistemática a las gestantes con riesgo de parto prematuro debiera abandonarse¹⁵.

CORTICOIDES POSNATALES

El uso de corticoides administrados posnatalmente (CAP) en el recién nacido con SDR se remonta a los años 1950¹⁶, si bien el primer estudio aleatorizado evaluando el efecto de la hidrocortisona sobre la evolución de la enfermedad respiratoria aguda neonatal se realizó en 1972¹⁷. Aproximadamente el 33% de los niños de menos de 1.500 g desarrollan enfermedad pulmonar crónica (EPC), definida como requerimiento de oxígeno suplementario pasados los 28 días de vida, siendo la prevalencia de la misma variable, entre el 4 y el 22%, a las 36 semanas de edad posmenstrual. La inflamación pulmonar resultante de la ventilación mecánica, altas concentraciones de oxígeno o la infección son factores contribuyentes en su desarrollo. Los CAP, merced a su acción antiinflamatoria, actuarían en el pulmón neonatal incrementando la síntesis

de surfactante y antioxidantes, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, y reduciendo la inflamación mediada por citocinas¹⁸. En los años 1980 se publicaron los primeros ensayos clínicos sobre el uso de los corticoides sistémicos en niños dependientes del respirador para el tratamiento de la EPC^{19,20}. En un intento de prevenir el desarrollo de ésta, durante la década de 1990, se suceden una serie de estudios que incluyen la administración precoz (< 96 h de vida) de CAP^{21,22}. Los resultados evidentemente positivos sobre la fase aguda de la enfermedad respiratoria han contribuido a la difusión del uso de éstos, de forma que un informe de la Vermont Oxford Network de 1999 señala que el 40% de los niños de muy bajo peso reciben CAP.

Sin embargo, el beneficio a corto plazo de los CAP no se traduce en efectos positivos a largo plazo. Además, algunos estudios sugieren un mayor riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo en los niños que han recibido CAP²³⁻²⁷, lo cual ha desencadenado una importante alarma en la comunidad médica.

Los efectos beneficiosos de los CAP se han evaluado en diferentes metaanálisis. Holliday et al²² realizan una revisión sistemática sobre el beneficio de la administración precoz (< 96 h) y tardía, predominantemente después de la tercera semana de vida²⁸, de los CAP. De estos análisis se desprende que los CAP ejercen un efecto beneficioso facilitando la extubación, previniendo el fracaso de ésta, además de mostrar un efecto favorable combinado sobre la mortalidad o EPC a las 36 semanas de edad posmenstrual. Sin embargo, el uso de CAP no parece afectar a mortalidad en el período neonatal ni subsiguiente.

Según otro metaanálisis²⁹, la edad posnatal sobre la que la administración de CAP mostraría sus efectos más beneficiosos en la reducción del número de niños que requieren oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual, sería el intervalo de edad entre los 7 y 14 días. En esta franja de edad, los CAP parecen mostrar también un efecto beneficioso sobre la mortalidad en los niños dependientes de ventilador y oxigenoterapia, con un superviviente extra por cada 16 niños tratados.

Por lo tanto, de todo lo anterior puede deducirse que el único beneficio claro de los CAP es la mejoría sustancial aguda sobre el intercambio de gases y la mecánica pulmonar. Este efecto a corto plazo no parece traducirse en un efecto positivo a largo plazo sobre los indicadores de salud de los pacientes.

Entre los efectos adversos relacionados con el uso de CAP, algunos de ellos parecen transitorios, como la hipertensión arterial y la intolerancia a azúcares. Sin embargo, los efectos mostrados sobre el tracto gastrointestinal, principalmente la perforación intestinal, obligaron a la interrupción precoz de un ensayo³⁰. La hipertrofia miocárdica que producen³¹, potenciados o no por el uso concomitante de insulina, así como el catabolismo proteico³², son otros efectos colaterales descritos.

De especial interés son los posibles efectos que sobre el crecimiento pudieran tener los CAP precoces, según apuntan los modelos experimentales³³, donde los corticoides pueden alterar el tamaño celular y la síntesis de ADN. Así, se ha comunicado un efecto negativo sobre el crecimiento en recién nacidos prematuros que recibieron CAP precoces^{23,30}.

Además, la administración de CAP produce importantes cambios agudos en la hemodinámica cerebral del niño prematuro^{34,35}, asumiendo un riesgo con resultados inciertos sobre el desarrollo de la lesión cerebral en esta población vulnerable, sobre todo si se administran precozmente. De hecho, la principal preocupación actual, relacionada con el empleo de los CAP, se despierta con la aparición de los primeros estudios de seguimiento de pacientes tratados²³⁻²⁷, por su efecto negativo sobre el neurodesarrollo.

Mientras que el uso precoz de CAP parece asociarse a un riesgo mayor de anomalías neurológicas y parálisis cerebral²², si bien los aspectos metodológicos de algunos de los trabajos son limitados, el uso tardío de éstos no parece incrementar el riesgo de padecer trastornos en el neurodesarrollo²⁸. Es muy posible que estos efectos adversos a largo plazo sean difíciles de demostrar dada la elevada tasa de contaminación, esto es, 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 abordarán algo más detalladamente los estudios de seguimiento hasta ahora comunicados en la literatura médica.

Yeh et al²³, publicaron los resultados del seguimiento a los 2 años de edad, de 133 niños que fueron aleatorizados en las primeras 24 h de vida, para recibir dosis decrecientes (durante 28 días) de CAP o placebo para la prevención de la EPC. En este estudio, una proporción significativamente mayor de niños tratados presentaron una exploración neurológica anormal en el seguimiento. Las diferencias se observaron en los pacientes con un grado moderado de afectación motora, si bien no se detectaron diferencias en el riesgo de afectación grave (incapacidad de movilidad independiente) entre los grupos. En este estudio hubo contaminación.

O'Shea et al²⁶ realizan un ensayo clínico aleatorizado, enmascarado, en el que no se permite el cruce de pacientes, donde se evalúa el efecto sobre el desarrollo al año de edad, de un curso prolongado (42 días) de dosis decrecientes de CAP, en niños que permanecen dependientes del ventilador y del oxígeno a los 15-25 días de edad posnatal. Una proporción significativamente superior de niños tratados con CAP fueron diagnosticados de parálisis cerebral y trastorno neurológico (con o sin diagnóstico definitivo de parálisis cerebral). Debido a la diferencia casi significativa de supervivencia entre los grupos, favoreciendo al grupo tratado, podría existir un sesgo de selección, con una mayor supervivencia de niños con le-

sión cerebral existente previa a la aleatorización, o bien una mayor supervivencia de niños más vulnerables a la lesión cerebral tras la aleatorización, en el grupo tratado.

Shinwell et al²⁴ investigan el efecto a largo plazo (4 años de edad) de un curso corto (3 días) de CAP precoces (< 12 h de vida). El riesgo de parálisis cerebral (diplejía espástica como forma de presentación más frecuente), fue significativamente mayor en el grupo tratado. El riesgo de retraso en el neurodesarrollo también resultó superior en ese grupo, si bien en este estudio multicéntrico no se utilizó un método estandarizado de medida del neurodesarrollo. Este estudio comunica una tasa de contaminación del 33% entre los supervivientes.

Cummings et al²⁷, en un estudio en el que no se hace mención a la tasa de contaminación, analiza los resultados sobre el neurodesarrollo a medio plazo (6 y 15 meses), de la administración de dos pautas diferentes (42 o 18 días) de CAP o placebo, a una población de prematuros dependientes de respirador y oxigenoterapia a las 2 semanas de vida. Aunque sin diferencias significativas, la supervivencia es mayor en el grupo tratado (18 de 24 frente a 5 de 12). La evolución neurológica (examen neurológico y test de Bayley) es significativamente mejor en el grupo que recibió 42 días de CAP.

Por último, Romagnoli et al²⁵ analizan la evolución neurológica a los 3 años de edad de los niños supervivientes de < 1.250 g de peso al nacimiento que recibieron desde las 72 h de vida un curso semanal de CAP o placebo. En este estudio no se encontraron diferencias entre los grupos, si bien hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de resultados adversos en el grupo control. Este estudio reúne una muestra de pacientes muy pequeña (45 niños), y además un paciente del grupo tratado y 13 de los controles recibieron una dosis única de dexametasona, después de los 28 días de vida, para facilitar la extubación.

Cuando uno reúne los posibles beneficios de los CAP con los efectos negativos de éstos, forzosamente reclama la estrategia que conlleve la razón riesgo-beneficio más favorable.

En primer lugar, hay que señalar que todo lo comentado hasta ahora hace referencia a estudios sobre la administración *sistémica* de corticoides, básicamente *dexametasona* y, aunque no ha sido especificado, por no alargar excesivamente el texto, y por ser muy variable la pauta entre los estudios, por lo general en dosis *farmacológicas*.

Stark et al³⁰ utilizan una dosis inicial de dexametasona de 0,15 mg/kg/día (los autores específicamente la denominan "moderadamente baja"), con descenso progresivo de la misma 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, este estudio se interrumpió precozmente por la alta tasa de complicaciones gastrointestinales observada aun con estas dosis. Es de señalar que en este estudio se observó un efecto adverso de la indometacina asociado al tratamiento con CAP. Esta dosis moderada de dexametasona tuvo un efecto claro sobre la hipertensión arterial y la necesidad de insulina, y se comunicó menor crecimiento (peso, y perímetro cefálico) a las 36 semanas edad posmenstrual en el grupo tratado.

En un estudio reciente³⁶ se comparan los efectos sobre la función pulmonar, de dos dosis iniciales distintas de dexametasona (0,5 y 0,2 mg/kg/día, descensos proporcionales a lo largo de 7 días), si los pacientes permanecían dependientes del respirador a los 7-14 días de vida. En este estudio se obtuvieron resultados beneficiosos comparables sobre la función pulmonar, así como reducciones similares en los parámetros de ventilación mecánica y suplemento de oxígeno.

Watterberg et al³⁷ realizan un estudio a doble ciego, aleatorizando 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. Los autores encuentran que el tratamiento con hidrocortisona favorece en tanto que disminuye de manera significativa el riesgo de EPC a las 36 semanas de edad posmenstrual. Este efecto es particularmente positivo en los pacientes expuestos a corioamnionitis, los cuales, además, experimentan un ritmo superior de incremento de nutrientes por vía enteral y un mayor peso a las 36 semanas de edad posmenstrual.

Los esteroides inhalados³⁸ ejercen un beneficio a corto plazo, con mejora de la función pulmonar y reducción en la necesidad de uso posterior de corticoides sistémicos. No obstante, no se han constatado efectos positivos a largo plazo.

Un ensayo clínico reciente³⁹, basado en un diseño factorial, compara cuatro estrategias terapéuticas distintas: CAP sistémicos precoces (< 72 h), CAP inhalados precoces, CAP sistémicos tardíos (> 15 días) y CAP inhalados tardíos (> 15 días). En este estudio el tratamiento precoz y los CAP sistémicos se asociaron a una mayor supervivencia sin EPC a las 36 semanas de edad posmenstrual, al compararlos con los niños tratados tardíamente y con los que recibieron CAP inhalados. Sin embargo, la supervivencia global al alta mostró una dirección opuesta. Las diferencias no fueron significativas en ningún caso.

En función de la evidencia existente, puede concluirse que los CAP sistémicos administrados precozmente tienen un efecto nocivo a corto, y posiblemente, a largo plazo, por lo que su administración, y más en concreto, el uso de dexametasona a dosis farmacológicas, debería evitarse. Esta repercusión a corto y largo plazo de los CAP podría estar influida por la diferente farmacocinética de éstos en función de la madurez del paciente. Hay que tener en cuenta que los corticoides actúan a través de me-

canismos genómicos, con afectación de los factores de transcripción nuclear, o por la vía no genómica⁴⁰.

El neonatólogo se encuentra en la actualidad ante un importante dilema, dados los efectos beneficiosos agudos de los CAP sobre la enfermedad pulmonar y el aparente beneficio sobre la mortalidad. Sin embargo, es obligado investigar estrategias alternativas, administrar dosis mucho más bajas de CAP sistémicos, y evaluar qué variables dependientes pueden influir de manera definitiva en los resultados adversos observados hasta ahora en el neurodesarrollo, como las variaciones de presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) en respuesta al tratamiento, las cuales no se han explorado sistemáticamente salvo en un estudio²⁴.

Por lo tanto, en el momento en el que nos hallamos, deberíamos ser cautos y limitar la utilización de CAP sistémicos a circunstancias clínicas excepcionales, administrando la mínima dosis que se ha mostrado eficaz, por un mínimo período de tiempo, nunca precozmente, 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

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 Consensus Development Panel. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. February 28-March 2, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:246-52.
3. 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.
4. Ikegami M, Polk DH, Jobe AH, Newnham J, Sly P, Koham R, et al. Effect of interval from fetal corticosteroid treatment to delivery on postnatal lung function of preterm lambs. *J Appl Physiol* 1996;80:591-7.
5. 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.
6. 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.
7. Uno H, Johnmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. *Dev Brain Res* 1990;53:157-67.
8. 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.
9. 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.
10. Esplin M, Fausett M, Smith S, 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.

11. Mathews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res* 2000;47:291-300.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hadad H, Hsia D, Gellis S. Studies on respiratory rate in the newborn. Its use in the evaluation of RDS in IDM. *Pediatrics* 1956;17:204.
17. Baden M, Bower CR, Colle E, Klein G, Tavesch HW, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972;50:526.
18. Groneck P, Reuss D, Goetze-Speer B, Speer CP. Effects of dexamethasone on chemotactic activity and inflammatory mediators in tracheobronchial aspirates of infants at risk for chronic lung disease. *J Pediatr* 1993;122:938-44.
19. Avery B, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;75:106.
20. Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1983;321:1356.
21. Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, Lin HC, 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;100(4). URL disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/4/e3>.
22. Holliday 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.
23. Yeh TF, Lin YJ, Huang ChC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC, et al. Early dexamethasone Therapy in Preterm infants: A follow-up study. *Pediatrics* 1998;101(5) URL disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/5/e7>.
24. Shinwell ES, Karpplus M, Reich D, Weintzaub Z, Blazer S, Bader D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F177-F81.
25. 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;109:985.
26. O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BG, Weaver RG, 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.
27. 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.
28. Holliday 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.
29. Holliday 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.
30. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright HH, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.
31. Villa M, Pellicer A, Burgueros M, Quero J. Miocardiopatía hipertrofica en un recién nacido de bajo peso tratado con dexametasona. *An Esp Pediatr* 1996;44:393-4.
32. Van Goudoever JB, Wattimena JDL, Carnielli VP, Sulkers EJ, Degenhart HJ, Sauer PJJ. Effect of dexamethasone on protein metabolism in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1994;124:112-8.
33. Cotterell M, Balazs R, Johnson AC. Effects of corticosteroids on the biochemical maturation of rat brain: postnatal cell formation. *J Neurochem* 1972;19:2151-67.
34. Cabañas F, Pellicer A, García-Alix A, Quero J, Stiris TA. The effect of dexamethasone therapy on cerebral and ocular blood flow velocity in premature infants studied by colour Doppler flow imaging. *Eur J Pediatr* 1997;156:41-6.
35. Pellicer A, Galla F, Stiris TA, Quero J, Cabañas F. Cerebral haemodynamics in preterm infants after exposure to dexamethasone therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F123-F8.
36. 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.
37. 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.
38. Holliday HL. Clinical trials of postnatal corticosteroids: Inhaled and systemic. *Biol Neonate* 1999;76(Suppl 1):29-40.
39. Holliday 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 and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001;107:232-40.
40. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: Molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998;94:557.