



**CORTICOIDE ANTENATAL PARA LA MADURACIÓN PULMONAR Y EFECTOS ADVERSOS DEL  
NEURODESARROLLO POSNATAL. REVISIÓN DE REVISIONES**

Autor

ALFONSO GONZÁLEZ ROBALLO

Coautor

ANYELO ANDREIU MONCADA PAZ

Directores

ANA MARIA BARRAGAN GONZÁLEZ

ANA MARIA GOMEZ CARVAJAL

Escuela de medicina y ciencias de la salud

Especialización medicina materno fetal.

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2025

## Contenido

<b>1. Resumen ejecutivo</b> .....	4
<b>2. Introducción</b> .....	8
<b>2.1 Razón fundamental</b> .....	8
<b>3. Objetivos</b> .....	16
<b>3.1 Objetivo general</b> .....	16
<b>3.2 Objetivos secundarios</b> .....	16
<b>4. Metodología</b> .....	16
<b>4.1 Criterios de inclusión</b> .....	16
<b>5. Tipo de fuentes de información</b> .....	17
<b>5.1 Estrategia de búsqueda</b> .....	17
<b>6. Proceso de selección</b> .....	18
<b>7. Proceso de extracción de datos</b> .....	18
<b>7.1 Ítems a recolectar</b> .....	19
<b>8. Evaluación de riesgo de sesgo</b> .....	20
<b>9. Síntesis de resultados</b> .....	20
<b>10. Evaluación de solapamiento</b> .....	20
<b>11. Presentación de resultados</b> .....	21
<b>11.1 Selección de revisión sistemática y estudios primarios suplementarios</b> .....	21
<b>11.2 Características de las revisiones sistemáticas</b> .....	22
<b>11.3 Solapamiento de estudios primarios</b> .....	24
<b>11.4 Riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas, estudios primarios y estudios primarios suplementarios</b> .....	25
<b>11.5 Resumen o síntesis de los resultados</b> .....	31
<b>11.6 Sesgos de publicación</b> .....	39
<b>11.7 Certeza de la evidencia</b> .....	39
<b>12. Discusión</b> .....	40
<b>13. Fortalezas y limitaciones</b> .....	41
<b>14. Conclusión</b> .....	42
<b>15. Implicaciones clínicas y recomendaciones obstétricas</b> .....	43
<b>16. Futuras líneas de investigación</b> .....	44
<b>17. Otra información</b> .....	44
<b>17.1 Registro y protocolo</b> .....	44

17.2	<i>Apoyo</i> .....	44
17.3	<i>Conflictos de interés</i> .....	44
17.4	<i>Información sobre los autores</i> .....	45
17.5	<i>Disponibilidad de datos y otros materiales</i> .....	45
<b>18.</b>	<b>Referencias</b> .....	46
<b>19.</b>	<b>Anexos</b> .....	52
19.1	<i>Anexo 1: estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos:</i> .....	53
19.2	<i>Anexo 2. Plantilla para la extracción de datos de los estudios.</i> .....	62
19.3	<i>Anexo 3. Evaluación de calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en el análisis. Consenso de la revisión independiente de criterios</i> .....	63
19.4	<i>Anexo 4 herramienta GROOVE</i> .....	66
19.5	<i>Anexo 5. Características de estudios incluidos.</i> .....	67
19.6	<i>Anexo 6 desenlaces evaluados.</i> .....	69

## 1. Resumen ejecutivo

La administración antenatal de corticosteroides, específicamente betametasona y dexametasona, se ha consolidado como la intervención estándar para acelerar la maduración pulmonar fetal en gestaciones con alto riesgo de parto pretérmino (22 – 36 + 6 semanas). Esta práctica reduce de forma significativa la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria y la mortalidad neonatal. No obstante, la evidencia preclínica y algunos estudios clínicos han señalado posibles efectos adversos a largo plazo en el neurodesarrollo, incluyendo potenciales retrasos cognitivos, parálisis cerebral y alteraciones conductuales. Frente a los hallazgos heterogéneos y, en ocasiones, contradictorios, se planteó esta revisión de revisiones (umbrella review) con el fin de sintetizar de manera integral la literatura disponible sobre dichos riesgos.

El objetivo central de este trabajo fue examinar la evidencia científica relativa a los efectos de los corticosteroides antenatales en el neurodesarrollo posnatal. Para ello, se incluyeron exclusivamente revisiones sistemáticas y metaanálisis que evaluaran asociaciones entre la administración prenatal de estos fármacos y desenlaces neurológicos en recién nacidos.

En cuanto a los criterios de inclusión, se consideraron como participantes recién nacidos pretérmino, subdivididos en extremos (< 28 semanas), tempranos (28–34 semanas) y tardíos (34–37 semanas), y nacidos a término ( $\geq$  37 semanas). Las fuentes abarcaron revisiones sistemáticas de intervención, estudios de alcance y series de casos, con o sin metaanálisis, siempre que reportaran efectos en el neurodesarrollo tras la exposición a corticosteroides prenatales.

La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y de texto libre relacionados con corticosteroides antenatales, maduración pulmonar y neurodesarrollo en bases de datos como PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y literatura gris obtenida vía Google Scholar. Se utilizó el filtro de revisiones sistemáticas de la Health Sciences Library System de la University of Pittsburgh para garantizar exhaustividad.

Para la extracción de resultados, dos revisores independientes trabajaron con la plataforma Rayyan para cribado ciego y eliminación de duplicados. Posteriormente, se empleó una plantilla estandarizada que recogía datos de autor, año, población, intervención, comparador, desenlaces y medidas de efecto, junto con la heterogeneidad y la certeza GRADE. El riesgo de sesgo se valoró mediante AMSTAR.

Los hallazgos se presentaron estratificados por grupos gestacionales. En neonatos extremos (< 28 semanas), se observó una reducción del riesgo de parálisis cerebral (OR 0,60; IC 95 %: 0,43–0,83;  $I^2 = 22$  %; certeza baja) y de retraso del neurodesarrollo global (OR 0,69; IC 95 %: 0,57–0,84;  $I^2 = 0$  %; certeza baja). En el grupo de 28–34 semanas, los resultados fueron menos concluyentes, con un beneficio en el retraso global (RR 0,51; IC 95 %: 0,27–0,97; certeza moderada) y sin efectos consistentes en parámetros cognitivos o sensoriales. Entre los nacidos tardíos (34–37 semanas) se registró un aumento modesto del riesgo de trastornos del neurodesarrollo (aHR 1,12; IC 95 %: 1,05–1,20; certeza baja). Finalmente, los recién nacidos a término mostraron una asociación con mayor incidencia de trastornos mentales o conductuales (aHR 1,47; IC 95 %: 1,36–1,60; certeza baja).

En conjunto, la mayoría de las revisiones exhibieron un riesgo de sesgo bajo a moderado en ensayos controlados y moderado en estudios de cohorte, con niveles de certeza GRADE que variaron desde alta para desenlaces perinatales hasta muy baja en seguimientos a largo plazo.

Código de registro: [osf.io/dz7qe](https://osf.io/dz7qe)

### **Executive Summary**

The antenatal administration of corticosteroids—specifically betamethasone and dexamethasone—has become the standard intervention to accelerate fetal lung maturation in pregnancies at high risk of preterm birth (22–36 + 6 weeks' gestation). This practice significantly reduces the incidence of respiratory distress syndrome and neonatal mortality. However, preclinical evidence and several clinical studies have raised concerns

about potential long-term adverse effects on neurodevelopment, including cognitive delays, cerebral palsy, and behavioral disorders. In light of these heterogeneous and sometimes conflicting findings, an umbrella review was conducted to comprehensively synthesize the available literature on these risks.

The primary objective of this work was to examine the scientific evidence regarding the effects of antenatal corticosteroids on postnatal neurodevelopment. Only systematic reviews and meta-analyses assessing associations between prenatal administration of these drugs and neurological outcomes in newborns were included.

Regarding inclusion criteria, participants comprised preterm infants subdivided into extreme (< 28 weeks), early (28–34 weeks), and late (34–37 weeks) preterm groups, as well as term infants ( $\geq$  37 weeks). Sources included interventional systematic reviews, scoping reviews, and case series, with or without meta-analysis, provided they reported neurodevelopmental outcomes following prenatal corticosteroid exposure.

The search strategy combined MeSH and free-text terms related to antenatal corticosteroids, lung maturation, and neurodevelopment across PubMed/MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, and gray literature via Google Scholar. The Health Sciences Library System of the University of Pittsburgh's systematic review filter was applied to ensure comprehensiveness.

For data extraction, two independent reviewers used the Rayyan platform for blinded screening and duplicate removal. They then applied a standardized template capturing author, year, population, intervention, comparator, outcomes, and effect measures, alongside heterogeneity and GRADE certainty. Risk of bias was assessed using AMSTAR.

Findings were stratified by gestational age. Among extremely preterm infants (< 28 weeks), there was a reduction in the risk of cerebral palsy (OR 0.60; 95% CI: 0.43–0.83;  $I^2 = 22\%$ ; low certainty) and global developmental impairment (OR 0.69; 95% CI: 0.57–0.84;  $I^2 = 0\%$ ; low certainty). In the 28–34-week group, results were less conclusive, showing benefit for global developmental delay (RR 0.51; 95% CI: 0.27–0.97; moderate certainty) but inconsistent effects on cognitive or sensory parameters. Late preterm infants (34–37 weeks) exhibited a

modestly increased risk of neurocognitive disorders (aHR 1.12; 95% CI: 1.05–1.20; low certainty). Finally, term infants demonstrated an association with higher incidence of mental or behavioral disorders (aHR 1.47; 95% CI: 1.36–1.60; low certainty).

Overall, most reviews showed low-to-moderate risk of bias in randomized trials and moderate risk in cohort studies, with GRADE certainty levels ranging from high for perinatal outcomes to very low for long-term follow-up.

Registration Code: [osf.io/dz7qe](https://osf.io/dz7qe)

## **2. Introducción**

### **2.1 Razón fundamental**

El neurodesarrollo fetal y postnatal comprende la compleja serie de procesos biológicos que permiten la formación, crecimiento, maduración y organización del sistema nervioso, iniciándose en la concepción y extendiéndose hasta la primera infancia (1). La embriología del sistema nervioso (SN) o también conocida como la neurulación abarca diferentes etapas y procesos para formar y desarrollar del cerebro y la médula espinal a partir del ectodermo del embrión. Las siguientes son las etapas claves para la formación del SN: (i) En primer lugar, se forman las capas germinales, y a partir del ectodermo surge el sistema nervioso; se desarrolla la notocorda y la placa neural se invagina, dando lugar a la hendidura neural; cuando ésta se cierra, se origina el tubo neural, del cual deriva el encéfalo. El cierre del neuroporo rostral posibilita la aparición de las tres vesículas cerebrales: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. A partir de estas estructuras, las neuronas se diferencian y maduran. La formación del tubo neural sientan las bases para el desarrollo del cerebro y la médula espinal; (ii) la proliferación y migración neuronal, encargadas de generar y desplazar las neuronas hacia sus áreas funcionales; (iii) la sinaptogénesis y la poda sináptica, mediante las cuales se establecen las conexiones esenciales para la comunicación neuronal y se eliminan selectivamente aquellas sinapsis redundantes para optimizar la eficiencia de las redes; y (iv) la mielinización, proceso fundamental en el que se forma la vaina de mielina para garantizar una transmisión rápida y eficaz de los impulsos nerviosos (2,3). En conjunto, estos mecanismos determinan la arquitectura y funcionalidad del cerebro, lo que da lugar a la consolidación de funciones cognitivas, motoras, emocionales y conductuales (2–4). Además, factores como la salud materna, el nivel socioeconómico, las condiciones genéticas, las exposiciones ambientales y epigenéticas, pueden influir de manera significativa, tanto de forma positiva como negativa, en los resultados del neurodesarrollo (3,5).

El neurodesarrollo postnatal continúa después del nacimiento, a medida que los infantes interactúan con su entorno, lo que favorece la formación de conexiones neuronales y el

establecimiento de circuitos neurales (1,3). Este proceso se caracteriza por la plasticidad sináptica, en la que las neuronas forman y fortalecen conexiones en función de las experiencias (2). A medida que los niños crecen, alcanzan diversos hitos del desarrollo — como voltearse, gatear, caminar y hablar— que son indicadores de la evolución de sus habilidades cognitivas y motoras (6). Además, el desarrollo socioemocional de los infantes juega un papel crucial, ya que aprenden a interactuar con los demás y a gestionar sus emociones, proceso que se extiende hasta la adolescencia e incluso la adultez temprana, evidenciando la complejidad y prolongación del neurodesarrollo (1–3,7).

El neurodesarrollo infantil puede verse comprometido por diversas exposiciones antenatales, incluyendo infecciones, estrés materno, contaminantes ambientales y condiciones médicas gestacionales (8). La activación inmune materna, desencadenada por infecciones virales o bacterianas, induce la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-17) que atraviesan la placenta, alterando procesos como la sinaptogénesis y la migración neuronal, asociándose con la aparición de ciertos trastornos del neurodesarrollo (8,9).

El estrés psicológico materno crónico eleva los niveles de cortisol fetal, lo que afecta la microestructura de la sustancia blanca, evidenciado por cambios en la anisotropía fraccional y difusividad axial en el cíngulo anterior, asociados a riesgos de psicopatologías (10). Estos biomarcadores en neuroimágenes cuantifican el grado de ordenamiento direccional de la microestructura de las fibras de la sustancia blanca (10). Otro factor ambiental que se ha asociado con la aparición de retrasos en el neurodesarrollo es la exposición a contaminantes como ftalatos (MBzP, MnBP) y material particulado (PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>) se relacionan con déficits en funciones ejecutivas y motrices, mediados por disrupción endocrina y estrés oxidativo (11,12). Adicionalmente, el cannabis prenatal altera la metilación del ADN en genes críticos para el neurodesarrollo (LZTS2, NPSR1), afectando vías de neurotransmisión y estructura neuronal, con efectos persistentes hasta la edad adulta (13). A su vez, condiciones como la preeclampsia genera un entorno intrauterino hipóxico e inflamatorio, asociado a trastornos en el neurodesarrollo y parálisis cerebral, debido a daño microglial y reducción de la angiogénesis cerebral (14). Además, fármacos como el ácido valproico y la talidomida

interfieren en la proliferación de células neurales, aumentando el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo (8).

Recientemente, ha surgido una creciente preocupación acerca de los posibles riesgos a largo plazo en el desarrollo neurológico de los bebés expuestos a corticosteroides prenatales, medicamentos ampliamente utilizados para acelerar la maduración pulmonar en prematuros, sin que se conozca completamente su potencial impacto en el neurodesarrollo (15–17).

La exposición a corticosteroides prenatales es una intervención cuyo principal objetivo es favorecer la maduración pulmonar fetal, reduciendo así los riesgos asociados al parto prematuro, como el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, la mortalidad neonatal y perinatal (18,19). Se han demostrado beneficios significativos, especialmente en la reducción de la morbilidad y mortalidad neonatal, como la disminución de la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido (20). Estos corticosteroides se administran a las mujeres embarazadas con riesgo de parto pretérmino, particularmente entre las 22 y 36 semanas de gestación (18–20).

El mecanismo de acción de los corticosteroides prenatales se centra en los neumocitos tipo II, células encargadas de producir surfactante, una sustancia rica en fosfolípidos que reduce la tensión superficial en los alvéolos pulmonares (17,21). Al promover la maduración de estas células, los corticosteroides incrementan la producción de surfactante, mejorando la función pulmonar y la eficiencia de la ventilación (22). El surfactante es esencial para prevenir el colapso alveolar durante la exhalación, lo que resulta vital para la salud respiratoria de los bebés prematuros y contribuye a obtener mejores resultados respiratorios (21,22).

Los corticosteroides prenatales empleados para mejorar la maduración pulmonar fetal son, habitualmente, la betametasona y la dexametasona, cada uno administrado mediante regímenes terapéuticos específicos (23). El protocolo estándar para la betametasona consiste en dos dosis de 12 mg por vía intramuscular, aplicadas con un

intervalo de 24 horas, mientras que la dexametasona se administra en cuatro dosis de 6 mg cada 12 horas por vía intramuscular (23,24).

El impacto de los corticosteroides prenatales en el desarrollo neurológico ha sido objeto de investigación, con conclusiones variables según el momento y el contexto de la exposición (16,17,25). Algunos estudios indican que, a corto plazo, estos fármacos mejoran los desenlaces respiratorios neonatales sin comprometer el desarrollo neurológico a largo plazo (25). En general, la evidencia respalda su uso en gestaciones con riesgo de parto prematuro, pues ofrecen un balance beneficio-riesgo favorable cuando se administran de forma adecuada (25). No obstante, otras investigaciones han encontrado asociaciones entre la exposición prenatal a corticosteroides y un incremento en el riesgo de trastornos del neurodesarrollo o alteraciones mentales y conductuales (16,17). En particular, se han aumentado el reporte de casos de alteraciones del neurodesarrollo posiblemente asociadas a la administración de corticoides especialmente en embarazos mayores a 34 semanas. Las revisiones sistemáticas existentes presentan hallazgos inconclusos sobre la relación con los corticoides (16,17).

La exposición a corticosteroides antenatales, ampliamente utilizados para acelerar la maduración pulmonar fetal en partos prematuros, ha sido asociada con alteraciones significativas en el neurodesarrollo de diversos modelos animales, planteando preocupaciones sobre sus efectos a largo plazo (26). En modelos de roedores, primates no humanos y ovinos, la exposición antenatal a corticoides provoca alteraciones estructurales y funcionales en el sistema nervioso fetal. Se ha observado una reducción global del peso cerebral; una disminución de hasta un 39 % en la proporción de axones mielinizados del nervio óptico a los 21 días; adelgazamiento de las capas granular externa y molecular del cerebelo; y alteraciones en la síntesis de ADN, ARN y proteínas en distintas regiones cerebrales, lo que refleja un trastorno generalizado del metabolismo celular. Además, se documenta una menor densidad de neuronas piramidales en áreas específicas del giro dentado del hipocampo, degeneración de neuronas piramidales y granulares, atrofia dendrítica y reducción de sinapsis axodendríticas. Estos cambios varían según la dosis administrada y el tipo de corticoide empleado. (26–28).

En primates no humanos, la administración prenatal de dexametasona se asoció con reducción de la densidad neuronal, neurodegeneración hipocampal (contracción de neuronas piramidales y atrofia de la zona lúcida) y deterioro cognitivo, incluyendo menor motivación y aprendizaje deficiente, particularmente en hembras (27). Además, en modelos ovinos, los corticoides antenatales retrasaron la mielinización del nervio óptico, redujo el peso cerebral total y alteró la expresión génica hipocampal vinculada a enfermedades como Alzheimer y Parkinson (28,29). Estos hallazgos se replicaron en roedores, donde dosis únicas o repetidas de dexametasona disminuyeron el peso cerebral y la neurogénesis en hipocampo y corteza (30–32).

A nivel molecular, estudios en macacos y corderos prematuros revelaron alteraciones en el transcriptoma del hipocampo, afectando genes clave para la transmisión sináptica, la neurogénesis (BMP4, SMAD3, SFRP1, SULF1, ROR2, GPC3, COL2A1, CRIM1, SOSTDC1 Vía BMP, implicada en el equilibrio entre neurogénesis y diferenciación glial) y la maduración neuronal (FZD6, IGFBP2, TCF7, TMEM88, DCDC2, CDH3 Vía WNT, clave en la diferenciación neuronal), con diferencias notables entre dexametasona y betametasona (33,34). Además, en cobayas, se observaron cambios epigenéticos, como patrones de metilación del ADN alterados y modificación en la unión del receptor de glucocorticoides, sugiriendo mecanismos duraderos que podrían extenderse a generaciones posteriores (35). Aunque estos estudios se realizaron mayormente en animales a término, su relevancia traslacional radica en las similitudes ontogénicas entre primates no humanos y humanos, especialmente en procesos como la mielinización y la plasticidad sináptica (27,36).

En concordancia con hallazgos preclínicos, los estudios clínicos y de cohorte en población humana han señalado posibles efectos adversos de la exposición prenatal a esteroides antenatales sobre el neurodesarrollo infantil. La evidencia histológica en neonatos prematuros expuestos a estos fármacos ha mostrado una reducción en la densidad neuronal del hipocampo (37). Asimismo, estudios de neuroimagen en preadolescentes nacidos a término que recibieron betametasona durante la gestación han identificado un adelgazamiento cortical, particularmente en la corteza cingulada anterior,

región cuya alteración se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar trastornos afectivos (38).

En la misma línea, la evidencia proveniente de estudios poblacionales a gran escala respalda estas preocupaciones. En Finlandia, el análisis de una cohorte de más de 674.000 niños reveló una mayor incidencia de trastornos mentales y conductuales entre aquellos expuestos a corticosteroides antenatales. En la población general, la incidencia fue del 12 % frente al 6,45 % en los no expuestos, con una razón de riesgo ajustada (HR) de 1,33 (IC del 95 %: 1,26–1,41). Este riesgo fue aún más elevado en los niños nacidos a término, con una incidencia del 8,89 % frente al 6,31 %, y una HR de 1,47 (IC del 95 %: 1,36–1,69) (39). La exposición al tratamiento, en comparación con la no exposición, se asoció significativamente con trastornos del neurodesarrollo; déficit de atención e hiperactividad o trastornos de conducta; trastornos emocionales, trastornos del funcionamiento social o trastornos de tics; y trastornos del sueño (39).

Resultados similares fueron reportados en una cohorte nacional en Taiwán (>1,16 millones de niños), donde se observó que los niños expuestos a corticosteroides prenatales presentaban un mayor riesgo de desarrollar trastornos mentales infantiles en toda la cohorte (HR: 1,13; IC del 95 %: 1,08–1,18), así como en subgrupos específicos, incluidos los nacidos a término (HR: 1,11; IC del 95 %: 1,05–1,16) y los prematuros tardíos (HR: 1,15; IC del 95 %: 1,06–1,25). La administración de corticosteroides durante etapas tempranas del embarazo (<28 semanas de gestación) se asoció con un aumento significativo del riesgo de trastornos mentales infantiles y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (HR: 1,22; IC del 95 %: 1,14–1,31). Además, el uso prenatal de corticosteroides maternos mostró una asociación con mayor riesgo de retraso del desarrollo (aHR: 1,09; IC del 95 %: 1,03–1,15), TDAH (aHR: 1,11; IC del 95 %: 1,05–1,18) y alteraciones emocionales (aHR: 1,18; IC del 95 %: 1,02–1,37) (40).

Estos hallazgos fueron respaldados por un estudio de cohorte realizado en China, que evaluó a 1.759 niños —710 de ellos expuestos a dexametasona prenatal— y encontró una mayor prevalencia de alteraciones en el desarrollo cognitivo durante el primer año de

vida. Utilizando las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley, se evidenció que los niños expuestos presentaban puntuaciones significativamente más bajas en las áreas de desarrollo mental y psicomotor (aHR: 1,53; IC del 95%, 1,08-2,18; P= .017). Estas alteraciones incluyeron disminución en la atención sostenida, retraso en el lenguaje receptivo y expresivo, menor coordinación motora fina y gruesa, así como menor capacidad de respuesta social ante estímulos. Entre los recién nacidos a término, la exposición prenatal a dexametasona se asoció con un mayor riesgo de presentar deficiencias en el desarrollo cognitivo (aRR: 1,74; IC del 95 %: 1,14–2,66; p = 0,010). De manera similar, los análisis estratificados por pluralidad revelaron asociaciones significativas tanto en embarazos únicos (aRR: 1,68; IC del 95 %: 1,08–2,61; p = 0,020) como en gemelares (aRR: 2,37; IC del 95 %: 1,06–5,30; p = 0,037). Asimismo, el análisis por trimestre gestacional mostró que la exposición en el segundo trimestre confería el mayor riesgo (aRR: 3,29; IC del 95 %: 1,40–7,75; p = 0,006), seguido por el tercer trimestre (aRR: 1,57; IC del 95 %: 1,01–2,44; p = 0,043) (41).

Adicionalmente, el seguimiento a largo plazo de cohortes inscritas en ensayos clínicos controlados también ha generado preocupación. Los datos del estudio MACS mostraron que niños nacidos a término expuestos a cursos repetidos de corticoides antenatales presentaron un riesgo 3,7 veces mayor de discapacidad neurosensorial (OR, 3,70 [IC del 95 %, 1,57 a 8,75]; P = 0,004) (42). En contraste, ensayos como el de la Red de Medicina Materno-Fetal y el estudio ALPS no encontraron diferencias significativas en el desarrollo cognitivo a los 2-6 años, aunque con limitaciones importantes como tasas bajas de seguimiento (<50%) (43,44). No obstante, el estudio ALPS reportó un aumento en la incidencia de hipoglucemia neonatal, condición asociada con deterioro neurocognitivo en estudios observacionales posteriores (43).

El ensayo ASTECS, en recién nacidos a término por cesárea electiva, evidenció que la exposición prenatal a corticoides se asoció con un mayor riesgo de bajo rendimiento académico y menor desarrollo cognitivo a los 6-15 años con puntuaciones más bajas en las pruebas de desarrollo cognitivo (prueba de matrices progresivas de Ravens) y memoria visual, lo que indica evidencia de un posible retraso cognitivo. (17.7% vs. 8.5% con un

Numero necesario para hacer daño de 11) (45). Hallazgos similares se han reportado en adolescentes y adultos jóvenes, incluyendo un mayor riesgo de trastornos del estado de ánimo y menores puntajes de coeficiente intelectual (45).

En conjunto, la evidencia acumulada sugiere que el uso de corticoides antenatales debe ser evaluado con mayor prudencia, especialmente en gestaciones  $\geq 34$  semanas, y que los potenciales riesgos en el neurodesarrollo deben ser estudiados ampliamente. Por tanto, este trabajo se enfocará en el uso de corticosteroides prenatales y su asociación con dificultades en el neurodesarrollo, dado que, aunque estos medicamentos aceleran la maduración pulmonar en fetos en riesgo de parto prematuro, persisten interrogantes sobre sus efectos a largo plazo en el cerebro en desarrollo; realizar revisiones exhaustivas en este campo es crucial para orientar decisiones clínicas basadas en la evidencia y guiar futuras investigaciones que evalúen la seguridad y el equilibrio beneficio-riesgo de estos tratamientos.

La metodología de la revisión de revisiones, o revisión tipo "sombrilla", permite recopilar y comparar las diferencias existentes en la literatura integrativa actual para identificar en qué casos se ha evidenciado una asociación entre la administración de corticosteroides antenatales para la maduración pulmonar y las alteraciones del neurodesarrollo (46).

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

Examinar la evidencia científica sobre los efectos adversos de la administración de corticosteroides antenatales en el neurodesarrollo posnatal, mediante el análisis de dos o más revisiones sistemáticas que hayan documentado dicha asociación.

#### **3.2 Objetivos secundarios**

1. Describir las Características de las revisiones sistemáticas incluidas en el análisis, considerando su diseño, metodología y alcance.
2. Identificar similitudes entre las revisiones sistemáticas en relación con la población estudiada, la intervención evaluada y los desenlaces reportados.
3. Analizar las diferencias entre las revisiones sistemáticas en términos de población, intervención y desenlaces, destacando posibles variaciones en los resultados y conclusiones.

### **4. Metodología**

#### **4.1 Criterios de inclusión**

Se incluyeron revisiones sistemáticas definidas como aquellas que desarrollaron una metodología estándar basada en la formulación de una pregunta estructurada según diversas guías metodológicas, o que describieron en su metodología una aproximación sistemática (47). Se consideraron revisiones sistemáticas de intervención, de alcance, de factores de riesgo, de frecuencia, así como revisiones de series de casos o reportes de casos (48). Además, las revisiones debieron abordar población postnatal (neonatos, lactantes, infantes o adolescentes), incluir información sobre la administración de corticosteroides prenatales para la maduración pulmonar (independientemente de la dosis, frecuencia y número de ciclos) y reportar efectos adversos en el neurodesarrollo, sin restringir su tipo o

severidad. Se incluyeron todas las versiones de las revisiones sistemáticas en caso de que hayan sido actualizadas.

## 5. Tipo de fuentes de información

Se consultaron las bases de datos de PUBMED a través de la Universidad del Rosario, EMBASE, Cochrane, PAHO y literatura gris por medio del metabuscador de Google scholar.

### 5.1 Estrategia de búsqueda

Se utilizaron los siguientes términos para la búsqueda generando una estrategia inicial en PubMed que luego se adaptará a las otras bases de datos.

	Exposición antenatal	Corticosteroides (nombres de los medicamentos)	Neurodesarrollo
<b>Término MeSH</b>	Antenatal corticosteroids	betamethasone	Mental and Behavioral Disorders in Children.
	Glucocorticoids	dexamethasone	Neonatal Outcomes
	Fetal Organ Maturity	glucocorticoids	fetal behaviour
	Lung maturity	Antenatal corticosteroids	Embryonic and Fetal Development
	Lung maturation	antenatal corticosteroid therapy	Embryonic Development
	Fetal Lung maturity	Corticosteroids	Fetal Development
<b>Título o resumen</b>	Fetal Lung maturation	Steroids	neurodevelopment
	Corticosteroids lung maturity		neurodevelopment fetal growth
	Betamethasone lung maturation		fetal neurodevelopment
	Dexamethasone lung maturation		Neonatal neurodevelopment
	Lung maturation fetal		Neonatal neurodevelopmental

Fetal maturation		Neonatal neurodevelopment
antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation		Early Neonatal neurodevelopment
maturity		Early brain development.
Antenatal steroids		early social-cognitive development.
		infant development
		Developmental delay in childhood
		Neurodevelopmental disorders
		Neurocognitive sequelae

Se utilizó el filtro para revisiones sistemáticas de: Health Sciences Library System, University of Pittsburgh. PubMed search filters: Systematic reviews [Internet]. Updated 2024 Mar 18 (49).

Se construyó una búsqueda para PubMed y se adaptó a las otras bases de datos (Anexo 1).

## 6. Proceso de selección

Las referencias identificadas se cargaron en el software de libre uso Rayyan para eliminar duplicados. Posteriormente, dos revisores evaluaron de forma independiente y en paralelo los títulos y resúmenes, resolviendo cualquier conflicto mediante consenso, con el apoyo del software libre Rayyan (50).

## 7. Proceso de extracción de datos

Dos revisores de forma independiente revisaron en texto completo los artículos seleccionados y extrajeron la información en un formato creado para tal fin (Anexo 2).

### 7.1 Ítems a recolectar

Número de artículo
Autor
Año
Objetivos
Participantes: número total
Participantes: característica de los participantes
Localización geográfica del autor de correspondencia
Descripción de la intervención (corticoide)
Descripción del comparador
Detalles de búsqueda
Búsquedas hechas
Rango de años de estudios incluidos
Número de estudios incluidos
Tipos de estudios incluidos
País de origen de los estudios incluidos
Evaluación de calidad (Si/No)
Tipo de instrumento de evaluación de calidad
Conclusión del artículo sobre la calidad de los estudios
Puntaje obtenido con el instrumento de evaluación de calidad
Análisis Descriptivo
Método de análisis
Desenlace evaluado motor prematuros extremos (<24 semanas)
Desenlace evaluado motor prematuros temprano (<34 semanas)
Desenlace evaluado motor prematuro tardío (> 34 semanas < 37 semanas)
Desenlace evaluado motor a término (>37 semanas)
Desenlace evaluado cognitivo prematuro extremo (<24 semanas)
Desenlace evaluado cognitivo prematuro temprano (<34 semanas)
Desenlace evaluado cognitivo pretérmino tardío (> 34 semanas < 37 semanas)
Desenlace evaluado cognitivo a término (>37 semanas)
Desenlace evaluado adaptativo prematuro extremo (<24 semanas)
Desenlace evaluado adaptativo prematuro temprano (<34 semanas)
Desenlace evaluado adaptativo pretérmino tardío (> 34 semanas < 37 semanas)
Desenlace evaluado adaptativo a término (>37 semanas)
Desenlace evaluado social prematuro extremo (<24 semanas)
Desenlace evaluado social prematuro temprano (<34 semanas)
Desenlace evaluado social pretérmino tardío (> 34 semanas < 37 semanas)
Desenlace evaluado social a término (>37 semanas)
Resultados
Significancia
Heterogeneidad
Comentarios

## 8. Evaluación de riesgo de sesgo

Dos revisores evaluaron de manera independiente el riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas utilizando la herramienta AMSTAR (51). Los conflictos se resolvieron mediante consenso, y los resultados se presentarán en tablas y gráficos (Anexo 3).

## 9. Síntesis de resultados

Se hizo una descripción narrativa de cada una de las revisiones, se utilizó estadística descriptiva para reportar similitudes y diferencias, y se llevó a cabo un análisis de superposición de artículos.

## 10. Evaluación de solapamiento

Se construyó una matriz de solapamiento para analizar el grado de coincidencia de artículos primarios entre las revisiones sistemáticas incluidas con la herramienta GROOVE (52), de libre uso. Se calculó el número de nodos o número de par de revisiones a comparar. En cada nodo se proporcionó un cálculo de un área de cobertura corregida (de la traducción del inglés covered corrected área CCA) con la fórmula:

$$CCA = \frac{N - r}{(rc - r)}$$

Donde:

- N = número total de inclusiones de estudios primarios (es decir, el número total de veces que todos los estudios primarios son incluidos en las revisiones),
- r = número de estudios primarios únicos (sin contar duplicados),
- c = número de revisiones sistemáticas incluidas en el overview.

Para el análisis de solapamiento, cada cohorte es un estudio primario único y ese fue el parámetro para generar la matriz de evidencia. Se contaron cohortes no publicaciones. Si

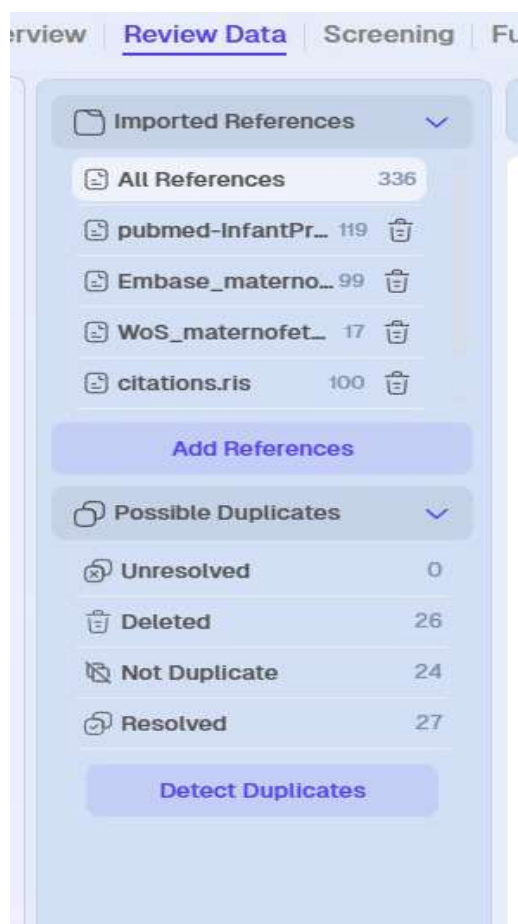
una revisión sistemática incluye múltiples informes de la misma cohorte, sigue contando solo la cohorte como una sola ocurrencia dentro de esa revisión sistemática.

Para interpretar el reporte gráfico, se tiene en cuenta los umbrales recomendados por la herramienta GROOVE; 0% a 5%: Solapamiento ligero, 6% a 10%: solapamiento moderado, 11% a 15%: solapamiento alto y >15%: solapamiento muy alto. Mayor grado de solapamiento sugiere que las revisiones sistemáticas están cubriendo un cuerpo de evidencia muy similar.

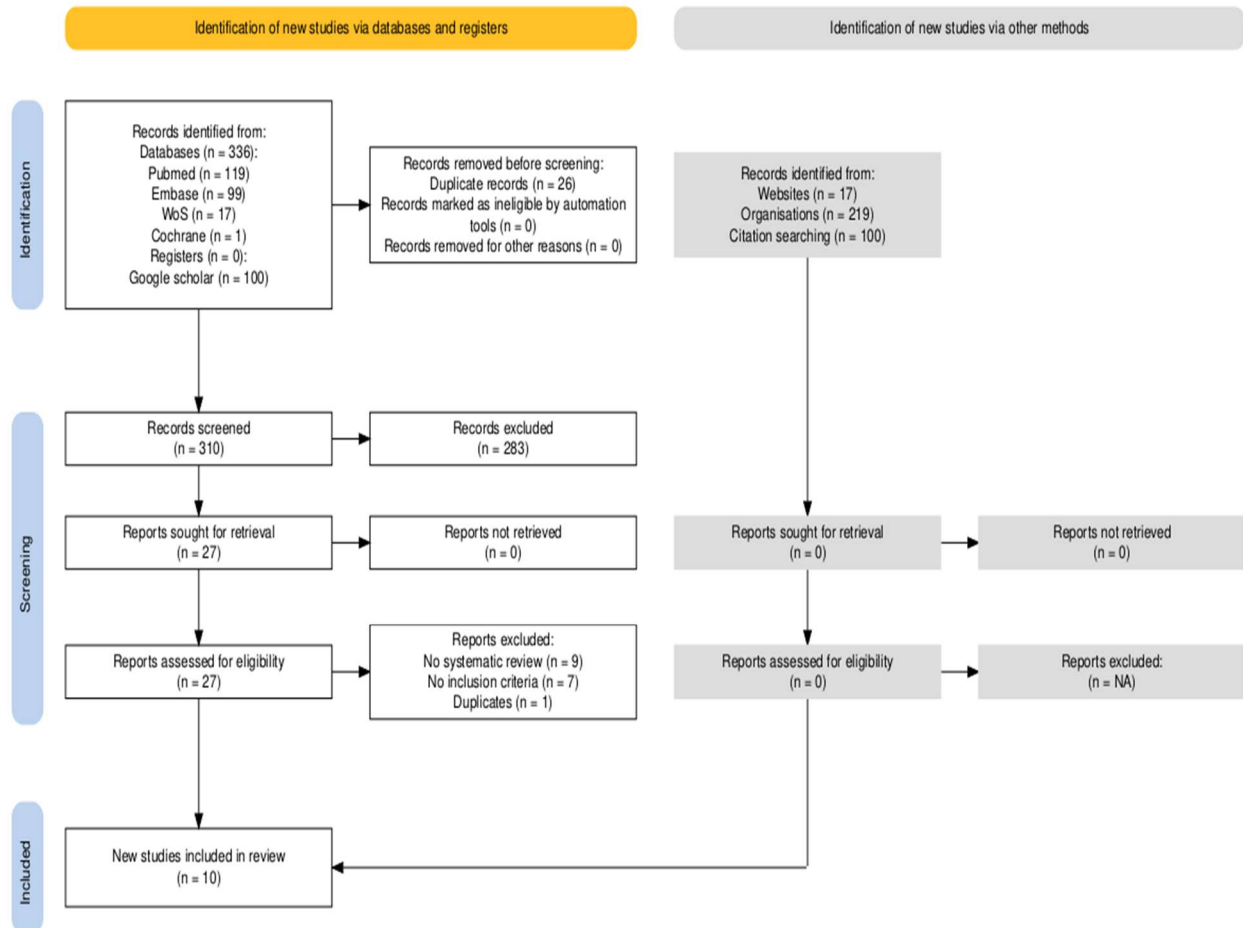
## 11. Presentación de resultados

### 11.1 Selección de revisión sistemática y estudios primarios suplementarios

#### Diagrama Rayyan del estudio



**Figura 1. Diagrama PRISMA del estudio (53).**



## 11.2 Características de las revisiones sistemáticas

Se incluyeron diez revisiones sistemáticas, en donde todas se construyeron alrededor de la estructura PICO. Las revisiones fueron publicadas entre 2011 y 2024 (16–18,23,54–59) El número de estudios primarios incluidos en cada revisión osciló entre 8 y 30, los autores principales y años de publicación se describen en la tabla 1.

**Tabla 1.** Autores principales y número de artículos en cada revisión.

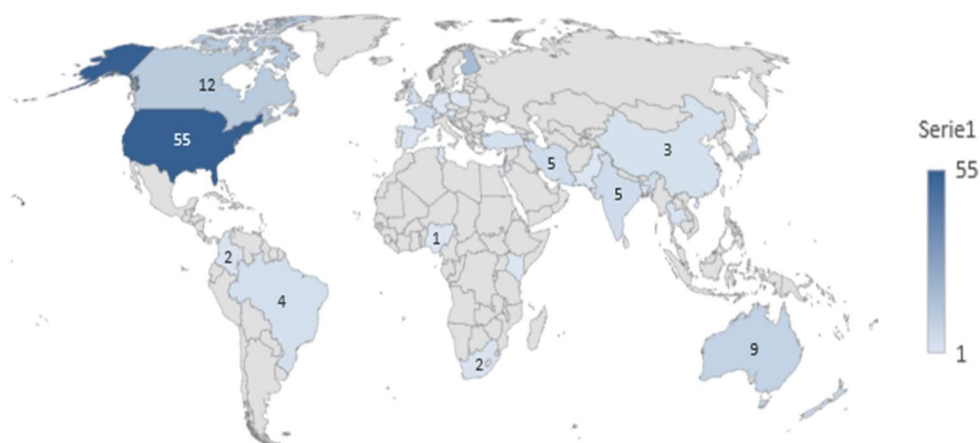
Referencia	Revisiones sistemáticas	Número de estudios primarios incluidos
(16)	Kiran Ninan et al. (2022)	30
(18)	Emma McGoldrick et al. (2021)	27
(54)	Devender Roberts et al. (2017)	30
(23)	Myfanwy J. Williams, et al. (2022)	11
(17)	Kiran Ninan et al. (2023)	17
(55)	Alexandros Sotiriadis et al. (2015)	14
(56)	Walters A. et al. (2022)	11
(57)	Outi M. Peltoniemi et al. (2011)	8
(58)	Crowther C. A. et al. (2015)	10
(59)	Kiran Ninan et al. (2024)	8

De los diez trabajos, seis se centraron exclusivamente en ensayos controlados aleatorizados (ECA) (18,23,54–56,58). No obstante, algunas revisiones optaron por enfoques metodológicos distintos. Concretamente, Kiran Ninan y colaboradores en 2023 combinó siete ECA con diez estudios de cohorte (17); por su parte, Myfanwy J. Williams y colaboradores en 2022 incluyó once ECA, uno de ellos cuasi-experimental (23); y, finalmente, Sotiriadis en el 2015 agrupó cinco ECA junto a nueve estudios observacionales (55). La revisión más amplia corresponde a Kiran Ninan y colaboradores en el año 2022, que integró treinta estudios dirigidos a evaluar resultados a largo plazo tanto en prematuros extremos (< 28 semanas de gestación) como en pretérminos tardíos (34–37 semanas) (16). Finalmente, en 2024 el mismo equipo de Ninan identificó ocho estudios; dada la elevada heterogeneidad metodológica, no fue factible realizar un metaanálisis ni presentar datos desglosados por subgrupos de edad gestacional (59).

Todas las revisiones sistemáticas incluidas se enfocaron en poblaciones de recién nacidos pretérmino (< 37 semanas de gestación). Algunas abordaron específicamente la exposición en pretérminos tardíos ( $\geq 34$  semanas) hasta extremos (< 28 semanas), estableciendo subgrupos por edad gestacional: “prematuros extremos” (< 28 semanas), “pretérmino temprano” (28–34 semanas), “pretérmino tardío” (34–37 semanas) y, en algunos casos, comparándolos con recién nacidos a término ( $\geq 37$  semanas) (16,54). En términos de

cobertura geográfica, los estudios primarios incluidos en las revisiones sistemáticas provenían de (Estados Unidos, Reino Unido, Australia y diversas naciones de Europa continental). Sólo unos pocos estudios provinieron de contextos de ingresos medios, y no se hallaron revisiones que se centraran exclusivamente en poblaciones de bajos ingresos (Figura 2).

**Figura 2. Distribución aproximada total de los artículos primarios incluidos en las 10 revisiones sistemáticas (Elaboración propia)**



En cuanto a las estrategias de búsqueda, todos los trabajos exploraron las bases de datos internacionales MEDLINE/PubMed, EMBASE y Cochrane Library. Cuatro de las revisiones complementaron dichas fuentes con bases regionales como LILACS o CINAHL. El periodo abarcado por las búsquedas varió según la fecha de publicación de cada revisión: desde 1980–2016 en Peltoniemi (57). hasta 2005–2022 en Williams y Ninan (2022) (16,23). Ninguna de las revisiones impuso restricciones idiomáticas más allá del inglés y todos los estudios incluidos estaban publicados en inglés.

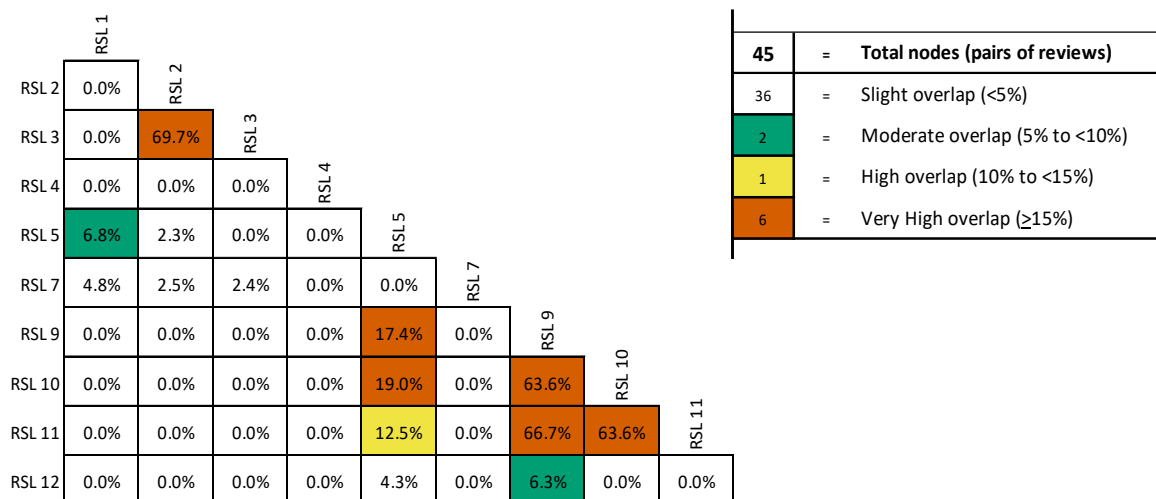
### 11.3 Solapamiento de estudios primarios

Para construir la matriz de solapamiento se tuvo en cuenta la contribución de cada revisión como se muestra en la tabla 1.

Se encontró un total de 45 pares posibles de comparación o nodos. 36 (80%) presentaron un solapamiento leve (<5%). Solo 2 pares (4%) mostraron un solapamiento moderado (5% a

<10%) y otro par (2%) un solapamiento alto (10% a <15%). En contraste, 6 pares de revisiones (13%) evidenciaron un solapamiento muy alto ( $\geq 15\%$ ), destacando especialmente las comparaciones entre RSL2 y RSL3 (69.7%), RSL 11 y RSL9 (66.7%) y entre RSL10 con RSL9 (63.6%) y entre RSL10-RSL11 (63.6%) Figura 3. (Anexo 4. Herramienta GROOVE)

**Figura 3. Representación gráfica del solapamiento (GROOVE)**



#### 11.4 Riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas, estudios primarios y estudios primarios suplementarios

A continuación, se describen, las evaluaciones de riesgo de sesgo y calidad metodológica realizadas en cada una de las revisiones sistemáticas incluidas. En cada apartado se precisa el instrumento empleado por los autores, las puntuaciones o juicios categóricos reportados, el resumen de la distribución del riesgo de sesgo entre los estudios primarios y, cuando procedió, la existencia de análisis en estudios suplementarios (Tabla 2. Tabla de extracción anexo 5 y anexo 6)

Ninan K et al. (2022) (16)

En esta revisión, los autores emplearon la escala de Newcastle–Ottawa modificada (NOS) para valorar la calidad de los estudios de cohortes, la herramienta Cochrane RoB 2 para evaluar los ensayos aleatorizados (ECA) y el sistema GRADE para estimar la certeza global

de la evidencia en cada desenlace. Las puntuaciones en la NOS modificada oscilaron en torno a una mediana de 5,75 sobre 9 (con un rango aproximado de 5,75 a 6,5), lo que sitúa la mayoría de las cohortes en calidad “moderada” sin alcanzar jamás el puntaje máximo. En cuanto a los ECA, se emitieron juicios cualitativos de bajo, moderado o alto riesgo en cada dominio de RoB 2, sin generar un puntaje numérico agregado. Según los autores, varios ensayos presentaron riesgo bajo en la mayoría de dominios, aunque algunos mostraron riesgo moderado por falta de cegamiento de participantes o evaluadores. Finalmente, la mayoría de los desenlaces quedaron clasificados con certeza baja según GRADE, fundamentalmente por limitaciones en el tamaño muestral y la posible heterogeneidad de las mediciones. No se incluyeron estudios suplementarios más allá de ECA y cohortes, por lo que no existen evaluaciones independientes adicionales.

Emma McGoldrick et al. (2021) (18).

Para evaluar la calidad de los ECA incluidos, los autores aplicaron la herramienta Cochrane RoB (con sus siete dominios clásicos) y el sistema GRADE para determinar la certeza de la evidencia. Los 27 ECA fueron calificados de forma categórica en cada dominio (bajo, alto o incierto). De ellos, 15 ensayos presentaron bajo riesgo en al menos dos dominios clave (por ejemplo, generación de secuencia aleatoria y cegamiento de evaluadores), mientras que los otros 12 mostraron alto riesgo principalmente por deficiencias en el cegamiento o por datos incompletos sin un abordaje adecuado de “intención de tratar”. En la evaluación GRADE, la evidencia para desenlaces neonatales objetivos como mortalidad perinatal y síndrome de dificultad respiratoria (RDS) alcanzó alta certeza, mientras que los resultados maternos (hipertensión, complicaciones gestacionales) vieron su certeza reducida a moderada o baja debido a sesgo de selección e imprecisión. No se identificaron estudios suplementarios distintos de los ECA, por lo que el juicio de riesgo de sesgo se limita a los ensayos controlados. Los autores resaltan que, aunque la mayoría de los ECA muestran metodologías robustas para desenlaces perinatales, los desenlaces más subjetivos o conductuales presentan certeza moderada a baja.

Roberts et al. (2017) (54).

Esta revisión evaluó los ensayos incluidos mediante la herramienta Cochrane RoB y, a nivel agregado de evidencia, aplicó GRADE. Los juicios en RoB se emitieron en cada dominio (aleatorización, ocultamiento de asignación, cegamiento de participantes/evaluadores, datos incompletos, selectividad de reporte y otros sesgos) sin asignar puntuaciones numéricas. La mayoría de los ensayos (incluidos Asztalos 2010 y Asztalos 2013) fueron considerados de bajo o incierto riesgo en la mayoría de dominios. Un par de ECA destacaron por tener bajo riesgo en todos los ámbitos evaluados, mientras que otros exhibieron incertidumbre en cegamiento de asignación o en el reporte de datos faltantes. Aplicando GRADE, los autores clasificaron la certeza de la evidencia como moderada para los desenlaces principales —por ejemplo, la reducción del RDS y de la hemorragia intraventricular (IVH)—, señalando que el principal factor limitante fue la imprecisión derivada del tamaño de muestra en algunos ensayos. No se incluyeron estudios suplementarios más allá de los ECA, de modo que no existen evaluaciones adicionales.

Williams MJ (2022) (23).

Los investigadores adoptaron un esquema de RoB adaptado, similar a Cochrane RoB 2 pero reducido a seis dominios, para emitir juicios cualitativos (“bajo”, “moderado” o “alto” riesgo) en cada estudio. Además, emplearon GRADE para evaluar la certeza de la evidencia en desenlaces como RDS precoz, enterocolitis necrotizante e IVH. Entre los estudios incluidos (tanto ECA como diseños cuasi-aleatorizados), sólo uno fue catalogado con riesgo bajo global; el resto presentó riesgo moderado o alto en, al menos, alguno de los dominios (por ejemplo, cegamiento o datos incompletos). En GRADE, la certeza fue alta únicamente para RDS precoz; alcanzó niveles moderados o bajos para enterocolitis necrotizante e IVH, y muy baja para desenlaces infrecuentes o con heterogeneidad elevada. No hubo estudios suplementarios fuera de los ECA enlistados. Los autores concluyen que, si bien existen ensayos rigurosos para desenlaces perinatales, la mayoría de ECA carecen de cegamiento total y muestran limitaciones en datos de seguimiento, lo cual reduce la certeza en desenlaces menos comunes o de largo plazo.

Kiran Ninan et al. (2023) (17).

Para esta revisión, se combinaron la escala Newcastle–Ottawa (NOS) modificada en estudios de cohortes, la herramienta Cochrane RoB 2 en ECA y GRADE para la certeza global. En las cohortes, los puntajes en NOS oscilaron entre 6 y 10 (sobre 12 o 13 posibles), indicando un riesgo de sesgo moderado, especialmente por limitaciones en la selección de la cohorte y falta de ajuste adecuado de factores de confusión. En los ECA (7 ensayos), se emitieron juicios cualitativos de bajo a moderado riesgo en todos los dominios críticos, sin identificar ninguno con riesgo alto que invalidara los hallazgos. Aplicando GRADE, la certeza global resultó baja o muy baja en la mayoría de desenlaces, debido a intervalos de confianza amplios y posible confusión residual por mediciones de exposición. No se incluyeron estudios suplementarios distintos de los ECA y cohortes ya mencionadas. En conjunto, esta revisión describe un riesgo general de sesgo de bajo a moderado, pero con certeza de evidencia baja a muy baja para desenlaces secundarios como neurodesarrollo.

Sotiriadis A et al. (2015) (55).

Los autores evaluaron la calidad informativa de los ECA mediante CONSORT y aplicaron una herramienta genérica de “Risk of Bias” similar a la de Cochrane para todos los diseños (tanto ECA como estudios observacionales). Además, crearon funnel plots para detectar sesgo de publicación. No se reportaron puntuaciones numéricas globales: cada estudio fue valorado como “bajo” o “incierto” en los dominios de riesgo de sesgo. En la matriz presentada, la mayoría de ECA y cohortes se ubicaron en riesgo bajo o incierto; apenas algunas cohortes mostraron riesgo incierto alto debido a su diseño retrospectivo y falta de ajuste de confusores. Los funnel plots no evidenciaron asimetrías significativas que indicaran sesgo de publicación. La conclusión general fue que la metodología de los estudios primarios era buena, con predominio de riesgo bajo o incierto, aunque con datos insuficientes para desenlaces muy específicos (p. ej., desarrollo fino del lenguaje). No se incluyeron estudios suplementarios fuera de ECA y cohortes principales.

Walters A et al. (2022) (56).

En este trabajo, se utilizó la herramienta Cochrane RoB 2 a nivel de resultado (result-level bias) y GRADE para la certeza de la evidencia en desenlaces perinatales y de seguimiento durante la infancia. Los ECA recibieron clasificaciones cualitativas de “bajo riesgo”, “algunas preocupaciones” o “alto riesgo”. La mayoría fueron considerados de bajo riesgo o “con algunas preocupaciones” en dominios como selección de pacientes y manejo de datos faltantes, aunque los estudios de seguimiento a largo plazo presentaron “algunas preocupaciones” por pérdidas de hasta un 20 % en el seguimiento. En GRADE, los desenlaces perinatales (RDS, mortalidad) alcanzaron certeza moderada, mientras que los resultados de neurodesarrollo en infancia temprana y media produjeron certeza moderada; ya en eventos tardíos, como rendimiento escolar, la certeza quedó baja o muy baja por escasez de datos y pérdidas de seguimiento. No se incluyeron estudios primarios adicionales, salvo los estudios de seguimiento infantil descritos.

Peltoniemi OM et al. (2011) (57).

Esta revisión no especifica un instrumento formal para la evaluación de riesgos de sesgo; dos revisores independientes emitieron juicios cualitativos sobre cada estudio, pero sin recurrir a herramientas como Cochrane RoB o NOS. No se reportaron puntuaciones cuantitativas ni categorizaciones explícitas (bajo/moderado/alto). En los 8 ECA incluidos, los autores señalan la presencia de cegamiento parcial o falta de descripción completa de la aleatorización en varios ensayos, pero sin cuantificar estos aspectos. Como conclusión, la revisión apunta a que algunos ECA “parecen” de calidad aceptable y otros muestran dudas metodológicas menores, aunque sin detallar magnitudes de sesgo. No se describen estudios suplementarios.

Crowther CA et al. (2015) (58).

En este trabajo, se aplicó la herramienta clásica Cochrane RoB para cada uno de los 10 ECA incluidos, emitiendo juicios categóricos (“bajo”, “alto” o “incierto”) en dominios como aleatorización, cegamiento, datos incompletos y reporte selectivo. Aunque no se asignó un puntaje global, la revisión presenta una tabla en la que 10 ECA fueron calificados con riesgo

bajo en la mayoría de dominios críticos. Algunos ensayos mostraron riesgo incierto en el cegamiento de evaluadores o en “otros sesgos” (por ejemplo, financiación de la industria). Ningún ECA obtuvo un juicio de “alto riesgo” en más de un dominio crítico que invalidara los resultados. La calidad metodológica de los ensayos se consideró buena, con un riesgo global bajo. No hubo estudios suplementarios adicionales.

Kiran Ninan, BHSc et al. (2024) (59).

A pesar de compartir autor principal con la revisión de 2022 y 2023, este documento corresponde a un metanálisis de seguimientos de ECA (Asztalos 2010, Asztalos 2013, Asztalos 2014, Wapner 2007, Peltoniemi 2009, Pesonen 2009) y de estudios de cohorte (Vanda 2018, Sandesh Kiran 2007) centrados en dosis repetidas de corticosteroides. Para los seguimientos de ECA, se empleó Cochrane RoB 2 a cargo de dos revisores independientes, obteniéndose que los ensayos Asztalos (2010, 2013 y 2014) mostraron bajo riesgo en todos los dominios clave (aleatorización, cegamiento de observadores, manejo de datos faltantes y reporte selectivo). En los otros follow-up (Wapner 2007, Peltoniemi 2009, Pesonen 2009) existieron ciertas preocupaciones en “datos faltantes” o en “selectividad de reporte”, pero sin alcanzar “alto riesgo” en dominios críticos. En las cohortes Vanda 2018 y Sandesh Kiran 2007, la NOS modificada arrojó puntajes medios (4,5/9 y 5,5/9 respectivamente), indicando calidad moderada con limitaciones en selección de la cohorte y ajuste de confusores. GRADE no fue aplicado de manera explícita en esta extracción, puesto que el enfoque recayó en la calidad metodológica de seguimientos y cohorte. En conclusión, los seguimientos de ECA Asztalos ofrecen evidencia de alto rigor, los follow-up de Wapner/Peltoniemi/Pesonen adolecen de “algunas preocupaciones” que reducen la certeza en determinados desenlaces (por ejemplo, lenguaje a 5 años) y las cohortes presentan riesgo moderado de sesgo. No se reportan estudios suplementarios adicionales.

En todas las revisiones sistemáticas se adoptaron herramientas reconocidas para valorar el riesgo de sesgo: Cochrane RoB (2 o clásico) y/o CONSORT para los ensayos aleatorizados y la escala Newcastle–Ottawa (NOS) modificada para los estudios de cohortes. Casi todas las revisiones emplearon GRADE para estimar la certeza de la evidencia en los desenlaces

clínicos principales. En términos generales, los ECA mostraron un riesgo de sesgo que va de bajo a moderado en los dominios clave (aleatorización, cegamiento de evaluadores, manejo de datos faltantes), mientras que los estudios observacionales (cohortes) alcanzaron puntuaciones NOS que, en promedio, se ubicaron entre 4,5 y 6 sobre 9, reflejando riesgo moderado de sesgo principalmente por limitaciones en la selección de participantes y el control de variables de confusión. Los seguimientos a largo plazo muestran “algunas preocupaciones” por pérdidas de seguimiento o falta de cegamiento, lo cual reduce la certeza GRADE en desenlaces secundarios como neurodesarrollo y rendimiento cognitivo.

### *11.5 Resumen o síntesis de los resultados*

Se analizaron diez revisiones sistemáticas y metaanálisis –nueve de las cuales incluyeron metaanálisis– que abarcaron entre 2.762 y 1’667.765 lactantes expuestos a al menos un curso de corticosteroides antenatales. La exposición se produjo entre las 23 semanas y las 36 semanas y 6 días de gestación, y los estudios compararon tanto la ausencia de tratamiento como distintos esquemas de administración (por ejemplo, un solo ciclo versus dosis múltiples, o betametasona frente a dexametasona). Las medidas de efecto que se encontraron en los artículos fueron OR, RR, o HR. Debido a que estas medidas son matemáticamente razones, la interpretación para conocer el efecto será: valores menores a 1 indican protección, valores mayores a 1 indican riesgo y valores iguales a 1 indican ausencia de efecto (60).

Los resultados se presentaron mayoritariamente siguiendo la metodología GRADE, la cual evalúa cinco dominios clave para juzgar la calidad del cuerpo de la evidencia y sustentar las conclusiones de la revisión: riesgo de sesgo, inconsistencia, indirectez, imprecisión y sesgo de publicación.

#### **Población pretérmino extremo (< 28 semanas de gestación):**

En la cohorte de neonatos extremadamente pretérmino (gestación < 28 semanas) la administración antenatal de corticosteroides se asoció con menor incidencia de alteraciones en el neurodesarrollo y de parálisis cerebral, así como con un perfil más

favorable en desenlaces combinados de supervivencia sin discapacidad intelectual grave Ninan et al. (2022) (16). En el metaanálisis que incluyó dos estudios comparativos, observaron que la exposición a corticosteroides redujo en un 31 % las probabilidades de deterioro global del neurodesarrollo (OR ajustada 0,69; IC 95 %: 0,57–0,84;  $I^2 = 0$  %; certeza baja por limitaciones en el tamaño muestral y pequeño número de estudios) y en un 40 % el riesgo de parálisis cerebral (OR ajustada 0,60; IC 95 %: 0,43–0,83;  $I^2 = 22$  %; certeza baja por limitaciones en el tamaño muestral y pequeño número de estudios), en comparación con neonatos sin exposición antenatal.

Por su parte, Sotiriadis et al(55). incorporaron cuatro ensayos que evaluaron exclusivamente el efecto de un único ciclo de corticosteroides sobre la incidencia de parálisis cerebral. El riesgo relativo combinado fue de 0,67 (IC 95 %: 0,50–0,90;  $I^2 = 0$  % certeza de evidencia baja: mayoría de estudios observacionales (cohortes retrospectivas) y número limitado de estudios), indicando heterogeneidad nula y reforzando la consistencia del beneficio en esta población de muy alto riesgo. Al considerar el desenlace de discapacidad intelectual grave —definida como compromiso severo de las funciones motoras, sensitivas o cognitivas—, tres estudios aportaron datos homogéneos que permitieron estimar un RR combinado de 0,785 (IC 95 %: 0,726–0,848;  $I^2 = 0$  %, certeza de evidencia moderada: estudios observacionales (cohortes retrospectivas) y número limitado de estudios), evidenciando un efecto clínico relevante y uniforme a favor de la intervención. En cuanto la discapacidad intelectual valorada mediante el índice de desarrollo mental (MDI < 70), el análisis de tres estudios arrojó un RR de 0,806 (IC 95 %: 0,596–1,090 certeza baja por sesgo de diseño: no aleatorizado, imprecisión IC: pasa por la unidad y número limitado de estudios). Finalmente, al sintetizar los datos de supervivencia intacta —ausencia conjunta de parálisis cerebral o discapacidad grave— en tres estudios, el RR resultante fue de 1,377 (IC 95 %: 0,934–2,029;  $I^2 = 72$  % certeza de evidencia muy baja por alta heterogeneidad e impresión marcada, pocos estudios y todos observacionales).

### **Población pretérmino temprano (28 a 34 semanas de gestación):**

En recién nacidos antes de las 34 semanas de gestación, McGoldrick et al (18). realizaron un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar los desenlaces de neurodesarrollo a largo plazo tras la exposición a corticosteroides antenatales. En 600 lactantes incluidos en tres estudios, hallaron una reducción significativa en el riesgo de retraso global del desarrollo (razón de riesgos [RR] 0,51; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,27–0,97; certeza GRADE moderada debido a riesgo de sesgo o imprecisión;  $I^2 = 0$  %). El análisis conjunto de cinco ensayos (904 niños; seguimiento de 2 a 12 años) reportó (RR 0,60; IC 95 %: 0,34–1,03; certeza GRADE moderada debido a riesgo de sesgo o imprecisión;  $I^2 = 0$  %). No se observaron beneficios claros en desenlaces neurocognitivos o sensoriales específicos: riesgo de deterioro intelectual (778 niños; tres estudios; RR 0,86; IC 95 %: 0,44–1,69;  $I^2 = 0$  %), riesgo de deterioro visual (166 niños; dos estudios; RR 0,55; IC 95 %: 0,24–1,23;  $I^2 = 0$  %) ni auditivo (166 niños; dos estudios; RR 0,64; IC 95 %: 0,04–9,87;  $I^2$  no estimable). En la edad adulta, dos cohortes (273 participantes) reportaron un estimador impreciso para los resultados intelectuales globales (RR 0,24; IC 95 %: 0,01–4,95). Un único estudio (90 niños) no evidenció efecto discernible sobre conductas o dificultades de aprendizaje posteriores (RR 0,86; IC 95 %: 0,35–2,09).

Roberts et al (54). Integraron cinco ensayos para evaluar el efecto de los corticosteroides antenatales en la incidencia de parálisis cerebral. Observaron una reducción no significativa del 40 % en el riesgo (RR 0,60; IC 95 %: 0,34–1,03), con heterogeneidad nula ( $\chi^2 = 1,31$ ;  $P = 0,86$ ;  $I^2 = 0$  %; Grado de certeza GRADE: la evidencia se clasificaría como baja calidad por imprecisión e inconsistencias). Sólo el estudio de Kari (1994;  $n = 82$ ) evaluó específicamente el retraso del neurodesarrollo (RR 0,64; IC 95 %: 0,14–2,98;  $Z = 0,57$ ;  $P = 0,57$ ; grado de certeza GRADE baja calidad por imprecisión y riesgo potencial de sesgo) (61). Los datos sobre función cognitiva en la edad adulta fueron escasos. En relación con las dificultades conductuales y de aprendizaje en la infancia, un único ensayo reportó RR 0,86 (IC 95 %: 0,35–2,09;  $Z = 0,34$ ;  $P = 0,74$ ; grado de certeza GRADE baja calidad por imprecisión y riesgo potencial de sesgo). Dos estudios sobre retraso global del neurodesarrollo mostraron una reducción del riesgo (RR 0,49; IC 95 %: 0,24–1,00;  $\chi^2 = 0,74$ ;

P = 0,39; I<sup>2</sup> = 0 %; Z = 1,97; P = 0,05; grado de certeza GRADE baja calidad por imprecisión y escasa cantidad de estudios). Finalmente, tres estudios agrupados de discapacidad intelectual en infancia no evidenciaron efecto significativo (RR 0,86; IC 95 %: 0,44–1,69;  $\chi^2$  = 1,80; P = 0,41; I<sup>2</sup> = 0 %; Z = 0,43; P = 0,67; grado de certeza GRADE baja calidad).

Williams et al (23). compararon betametasona frente a dexametasona en 1.166 lactantes a los 24 meses. El riesgo de retraso motor (leve, moderado o grave) se evaluó en un estudio y fue similar entre ambos grupos (RR 0,89; IC 95 %: 0,66–1,20; Z = 0,75; P = 0,45, sin heterogeneidad; grado de certeza moderado por imprecisión leve por ser un solo estudio) (23). Un ensayo con 1.223 niños indicó posible aumento de riesgo de parálisis cerebral con dexametasona (RR 2,50; IC 95 %: 0,97–6,39; Z = 1,91; P = 0,06; baja certeza de la evidencia por IC amplio, un solo estudio). Al agrupar dos estudios (n = 1.151), la incidencia de discapacidad intelectual global fue prácticamente idéntica (RR 1,02; IC 95 %: 0,85–1,22;  $\chi^2$  = 0,10; I<sup>2</sup> = 0 %; Z = 0,23; P = 0,82; certeza moderada por imprecisión leve). El deterioro intelectual a los 24 meses (evaluado en 1.161 niños) tampoco mostró diferencias significativas (RR 0,97; IC 95 %: 0,79–1,20; Z = 0,27; P = 0,78; certeza moderada por imprecisión leve).

En 2015, Sotiriadis et al (55). analizaron un único ciclo de corticosteroides antenatales en pretérmino temprano (< 34 semanas). Observaron una tendencia no significativa a reducir la parálisis cerebral (RR 0,56; IC 95 %: 0,31–1,03; tres estudios; I<sup>2</sup> = 0 %; certeza moderada por inclusión de estudios observacionales y no aleatorizados). El resultado para la discapacidad intelectual de severidad grave fue similar (RR 0,87; IC 95 %: 0,54–1,40; dos estudios; I<sup>2</sup> = 0 %; certeza moderada por inclusión de estudios observacionales y no aleatorizados) donde no se encontró una tendencia significativa. Un ensayo informó reducción significativa del retraso motor (índice PDI < 70; RR 0,85; IC 95 %: 0,76–0,95; certeza baja por limitado número de estudios). El índice de desarrollo mental (MDI < 70) presentó menor prevalencia en tratados (28,8 % vs. 37,9 %; RR 0,88; IC 95 %: 0,80–0,95; dos estudios; 775 participantes; certeza baja por limitado número de estudios). Tres ensayos detectaron aumento de supervivencia sin daño neurológico (RR 1,18; IC 95 %: 1,04–1,34; I<sup>2</sup> = 0 %, certeza moderada). El cociente de inteligencia verbal (VIQ) mostró

diferencia media estandarizada mínima e inviable clínicamente ( $-0,07$ ; IC 95 %:  $-0,18$  a  $0,04$ ;  $I^2 = 39$  %; certeza baja por heterogeneidad y número de estudios) (55).

Walters et al (56). evaluaron dosis múltiples versus único curso en diez desenlaces de neurodesarrollo. Para deterioro a los 2–<5 años (C2; 3.616 niños; 4 estudios) RR 0,97 (IC 95 %: 0,85–1,10;  $I^2 = 0$  %; grado de certeza alta por intervalo estrecho, sin heterogeneidad, sin riesgo de sesgo relevante), supervivencia libre de deterioro (C3; 3.845 niños; 4 estudios) RR 1,01 (IC 95 %: 0,98–1,04;  $I^2 = 0$  %; grado de certeza alta por intervalo estrecho, sin heterogeneidad, sin riesgo de sesgo relevante), y supervivencia libre de deterioro grave (C4; 1.816 niños; 3 estudios) RR 1,02 (IC 95 %: 0,98–1,05;  $I^2 = 67$  % certeza moderada por heterogeneidad). La parálisis cerebral (C5; 3.923 niños; 5 estudios) RR 1,03 (IC 95 %: 0,71–1,49; certeza moderada por imprecisión), retraso o discapacidad intelectual (C6; 3 581 niños; 4 estudios) RR 0,95 (IC 95 %: 0,84–1,09;  $I^2 = 0$  %; certeza moderada por imprecisión), diferencias de medias en MDI (3,7; +0,89 puntos; IC 95 %:  $-0,61$  a  $2,39$ ; 1.627 niños; 3 estudios; certeza moderada por imprecisión) e índice psicomotor (H2; +1,26 puntos; IC 95 %:  $-0,45$  a  $2,96$ ; 1 423 niños; 2 estudios; certeza moderada por imprecisión). En seguimiento a 5–<18 años, cualquier deterioro neurocognitivo (D2; 897 niños, n: 1 estudio) RR 0,96 (IC 95 %: 0,72–1,29; certeza baja por tener un solo estudio, riesgo de sesgo por pérdidas, imprecisión e IC amplio), supervivencia libre de deterioro (D3; 963 niños, n: 1 estudio) RR 1,01 (IC 95 %: 0,95–1,08; certeza moderada por tener un solo estudio) y supervivencia libre de deterioro grave (D4; 2 682 niños; 2 estudios) RR 1,00 (IC 95 %: 0,97–1,04;  $I^2 = 0$  %; ; certeza moderada por riesgo de pérdidas e imprecisión leve). Todos los IC incluyen el valor nulo y la heterogeneidad es baja o nula.

Peltoniemi et al (57). analizaron cuatro ensayos con seguimiento a 2 años corregidos comparando dosis repetidas de betametasona frente a no exposición. No hallaron diferencias significativas en muerte o discapacidad intelectual grave (RR 0,98; IC 95 %: 0,79–1,20; certeza moderada por riesgo de imprecisión leve, no reporta  $I^2$ ), parálisis cerebral aislada (RR 0,99; IC 95 %: 0,68–1,45; certeza moderada por riesgo de imprecisión, no reporta  $I^2$ ) ni re-hospitalización (RR 1,02; IC 95 %: 0,94–1,11; certeza moderada por riesgo de imprecisión, no reporta  $I^2$ ). Las puntuaciones del Bayley Mental Development Index

fueron comparables ( $p = 0,29$ ), este resultado sugiere que no hay estadísticas de heterogeneidad.

Crowther et al (58). incluyeron de dos a cuatro estudios (562 – 3.800 recién nacidos) sobre dosis repetidas de corticosteroides prenatales. La supervivencia libre de cualquier discapacidad intelectual (RR 1,01; IC 95 %: 0,97–1,05; 2 estudios;  $I^2 = 0$  %; certeza alta por IC muy estrecho y bajo riesgo de sesgo) y la libre de discapacidad neurosensorial mayor, refiriéndose a pérdida significativa o total de la función sensorial, ya sea visual o auditiva, (RR 1,01; IC 95 %: 0,92–1,11; 2 estudios;  $I^2 = 87,6$  %, certeza baja a moderada por inconsistencia (heterogeneidad amplia) e imprecisión) no difirieron. La incidencia de discapacidad neurosensorial mayor (RR 1,08; IC 95 %: 0,31–3,76; 2 estudios;  $I^2=42.1\%$ ; certeza baja por IC amplio, heterogeneidad e imprecisión), cualquier discapacidad (RR 0,98; IC 95 %: 0,83–1,16; 1 estudio) y retraso en el desarrollo (RR 0,97; IC 95 %: 0,84–1,13; 3 estudios;  $I^2 = 0$  %) tampoco mostraron diferencias. El MDI (diferencia media +1,23; IC 95 %: –0,65 a 3,11; 2 estudios;  $I^2 = 17,5$  %; certeza moderada por IC amplio) y el PDI (+0,40; IC 95 %: –1,75 a 2,55; 1 estudio; certeza moderada por IC amplio). La parálisis cerebral (RR 1,03; IC 95 %: 0,71–1,50; 4 estudios;  $I^2 = 11,7$  %, certeza moderada por imprecisión e IC amplio), ceguera (RR 1,17; IC 95 %: 0,65–2,10; 2 estudios;  $I^2 = 0$  %; certeza moderada por imprecisión) y sordera (RR 0,85; IC 95 %: 0,29–2,52; 3 estudios;  $I^2 = 0$  %; certeza moderada por imprecisión).

#### **Población pretérmina tardío (> 34 semanas de gestación):**

En la cohorte de prematuros tardíos, un metaanálisis de Ninan et al (16). incorporó datos de Aviram y colaboradores (62), mostró que la exposición prenatal a corticosteroides en lactantes nacidos entre 34 0/7 y 36 6/7 semanas de gestación se asoció con un incremento modesto pero significativo en el riesgo de trastornos del neurodesarrollo. De un total de 25.668 niños, la razón de riesgo ajustada (aHR) para cualquier deterioro del neurodesarrollo fue de 1,12 (IC 95 %: 1,05–1,20; certeza baja por ser un solo estudio y ser estudio observacional). Asimismo, las aHR para la necesidad de evaluación visual y

audiométrica fueron de 1,06 (IC 95 %: 1,01–1,11) y 1,20 (IC 95 %: 1,10–1,31), respectivamente con certeza baja por ser un solo estudio y ser estudio observacional.

En la actualización de este metaanálisis en 2023 (17), se reportó que aproximadamente un tercio de los lactantes expuestos a corticosteroides antenatales nacieron en la ventana de término tardío (33 %; IC 95 %: 33–34 %; cohorte poblacional de 13.357 embarazos únicos o múltiples; certeza muy baja). Por contraste, los ensayos controlados aleatorizados (ECA) indicaron que el 18 % de los lactantes expuestos a un solo ciclo de corticosteroides prenatales alcanzaron término tardío (IC 95 %: 17–20 %; 3 178 lactantes; certeza alta).

Respecto a los desenlaces neonatales tras exposición precoz a corticosteroides y parto pretérmino tardío, un estudio observacional de 178.565 lactantes sugirió, sin alcanzar significación estadística, una reducción de la mortalidad neonatal (odds ratio ajustada [aOR] 0,69; IC 95 %: 0,47–1,01; certeza muy baja certeza baja por ser un solo estudio y ser estudio observacional). En cambio, el análisis combinado de dos estudios (204.233 lactantes) reveló un aumento del riesgo de ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales (riesgo relativo no ajustado [RR] 2,25; IC 95 %: 1,37–3,71; efecto absoluto: 234 ingresos adicionales por 1 000 lactantes [IC 95 %: 69–508];  $I^2 = 100 \%$ ,  $\tau^2 = 0,13$ ; certeza muy baja certeza baja por ser estudios observacionales). El seguimiento a largo plazo de la cohorte original corroboró estos hallazgos: entre 25.668 niños, la exposición temprana a corticosteroides mantuvo su asociación con peores resultados del neurodesarrollo (aHR 1,12; IC 95 %: 1,05–1,20; certeza baja por ser un solo estudio y ser estudio observacional), incluyendo un mayor requerimiento de pruebas visuales y auditivas.

#### **Población a término (> 37 semanas de gestación):**

En recién nacidos a término ( $\geq 37$  semanas), la revisión sistemática y metaanálisis de Ninan et al (16). incluyó dos estudios principales. Räikkönen et al (39) describieron que el 45,3 % (6.730/14.868) de los lactantes expuestos precozmente a corticosteroides alcanzaron término; un resultado similar fue reportado por Wolford et al (63), con un 47,9 % (56/117) de nacimientos a término tras exposición prenatal. En un análisis poblacional de

641.487 niños, la administración de ciclos no especificados de corticosteroides prenatal se asoció con un mayor riesgo de cualquier trastorno mental o conductual (aHR 1,47; IC 95 %: 1,36–1,60; certeza baja por ser un solo estudio y ser estudio observacional) y de un desenlace combinado de déficit audiométricos, alteraciones visuales o disfunción neurocognitiva confirmada o sospechada (aHR 1,12; IC 95 %: 1,08–1,16; certeza baja por ser un solo estudio y ser estudio observacional). Cada componente individual mostró asociaciones significativas: trastornos del neurodesarrollo (aHR 1,16; IC 95 %: 1,10–1,21; certeza baja por ser un solo estudio y ser estudio observacional).

En niños nacidos a término, la exposición prenatal se relacionó con aumentos significativos en cinco categorías de trastornos del desarrollo neurológico y psicológico ajustados:

- Trastornos del desarrollo psicológico (aHR 1,45; IC 95 %: 1,28–1,64)
- Trastorno por déficit de atención/hiperactividad o trastornos de conducta (aHR 1,33; IC 95 %: 1,06–1,65)
- Trastornos mixtos de conducta y emociones, disfunción emocional/social o trastornos de tics (aHR 1,47; IC 95 %: 1,36–1,60)
- Otros trastornos conductuales y emocionales (aHR 1,42; IC 95 %: 1,14–1,76)
- Trastornos del sueño (aHR 1,79; IC 95 %: 1,31–2,44)

Un metaanálisis posterior Ninan et al (17) en 2023 evidenció que cerca del 40 % de los fetos expuestos antes de las 34 semanas de gestación nacen finalmente a término ( $\geq 37$  semanas), lo que cuestiona el balance riesgo–beneficio en esta indicación. Entre los desenlaces neonatales, la exposición antenatal se asoció con un mayor ingreso en UCI neonatal (OR 1,49; IC 95 %: 1,19–1,86), equivalente a 36 ingresos adicionales por cada 1.000 recién nacidos, y con un incremento en la necesidad de intubación (RR 2,59; IC 95 %: 1,39–4,81), es decir, 7 intubaciones adicionales por cada 1.000 recién nacidos vivos a término. Este análisis incluyó un estudio de cohorte de 641.487 niños que confirmó el mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo o del comportamiento durante la infancia y adolescencia (aHR 1,47; IC 95 %: 1,36–1,60; Newcastle–Ottawa 7/13; certeza baja).

Finalmente, Ninan et al (59). (2024) compararon cursos múltiples frente a un único ciclo de corticosteroides en 459 lactantes de término del ensayo MACS (Asztalos et al.) (42). Los niños expuestos a múltiples ciclos mostraron una mayor frecuencia de compromiso neurosensorial (ceguera, hipoacusia o uso de ayudas auditivas) con una odds ratio ajustada de 3,70 (IC 95 %: 1,57–8,75). La evidencia, calificada como de calidad moderada, se vio limitada por el reducido tamaño muestral y posibles factores de confusión residuales.

#### *11.6 Sesgos de publicación*

Concluimos que ninguna de las revisiones sistemáticas tiene sesgo de publicación debido a que todas hicieron búsqueda de literatura gris, además 4 revisiones sistemáticas hicieron análisis gráfico de diagrama de embudo (18,54–56).

#### *11.7 Certeza de la evidencia*

La evaluación de la certeza del cuerpo de evidencia se llevó a cabo con base en los reportes incluidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas, recurriendo principalmente a las metodologías establecidas por la herramienta GRADE y las versiones actualizadas del Cochrane Risk of Bias Tool (RoB). De los 10 estudios analizados, siete revisiones sistemáticas aplicaron explícitamente la metodología GRADE (16–18,23,54,56,59), Además, dos estudios (16,17), complementaron su evaluación mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales, mientras que únicamente uno (55), empleó la guía CONSORT para ensayos clínicos aleatorizados. Cabe señalar que todas las revisiones incluyeron alguna versión de la herramienta Cochrane RoB para valorar el riesgo de sesgo de los estudios primarios.

La mayoría de los artículos emplearon algún sistema formal de evaluación del riesgo de sesgo, aunque con diversa profundidad y nivel de reporte. En general, la certeza de la evidencia fue calificada como moderada a baja, principalmente debido a limitaciones en la calidad metodológica de los estudios primarios incluidos, heterogeneidad entre desenlaces y ausencia de cegamiento o asignación aleatoria en algunos casos.

## 12. Discusión

La administración antenatal de corticosteroides (ACS) es una intervención obstétrica establecida para mejorar la supervivencia y reducir complicaciones pulmonares en recién nacidos pretérmino. Sin embargo, su impacto a largo plazo en el neurodesarrollo infantil ha generado controversia. Nuestra revisión de revisiones, que integró diez metaanálisis y revisiones sistemáticas (con muestras totales que oscilan entre 2.762 y 1.667.765 lactantes expuestos o no expuestos), abarcó nacimientos pretérminos (desde pretérmino extremo hasta tardío) y a término, evaluando desenlaces neurocognitivos, sensoriales, conductuales y funcionales a lo largo de la vida. En conjunto, los hallazgos fueron mixtos: en recién nacidos de muy baja edad gestacional (<34 semanas), la evidencia apoya efectos protectores de ACS, con reducción significativa de parálisis cerebral, retraso psicomotor severo y discapacidad neurosensorial (55). Por el contrario, en embarazos tardíos pretérmino o a término el balance resultado-riesgo se torna menos claro. Varias revisiones reportaron un incremento en trastornos conductuales, cognitivos o de salud mental en hijos expuestos a ACS nacidos a término, con riesgos relativos modestos, pero estadísticamente significativos (17,64). De forma consistente con ello, Yi-Hsuan Lin et al (40). encontraron que en la mayoría de los desenlaces no hubo diferencias claras, pero sugirieron posibles efectos adversos en dominios psicológicos y neurocognitivos tras ACS en recién nacidos en pretérmino tardío o a término (40). En resumen, nuestra síntesis sugiere que el ACS mantiene claros beneficios inmediatos en nacimientos muy pretérmino (grado de certeza moderado-alto), mientras que sus secuelas neurológicas a largo plazo podrían ser perjudiciales en aquellas situaciones de mayor madurez gestacional (grado de certeza bajo) (16,17,59). Además, los estudios que evaluaron esquemas de dosis múltiples solo se han comparado con cursos de dosis única, y no se identificó ninguna investigación que contraste dosis múltiples frente a ausencia de exposición para valorar sus efectos sobre el neurodesarrollo en esta población.

Nuestros resultados concuerdan en parte con estudios anteriores. Por un lado, coincide con Sotiriadis et al (55). la evidencia de beneficio en prematuros extremos: un único ciclo de ACS disminuye el riesgo de parálisis cerebral ( $RR \approx 0.68$ ) y discapacidad intelectual severa (55). Este hallazgo respalda el uso de ACS en embarazos de muy corta edad gestacional donde el feto depende críticamente de la maduración pulmonar. Por otro lado, se alinean con la revisión de Liauw et al. (2025) (65), la cual no halló evidencia consistente de daño neurológico en niños expuestos a ACS cuando se controló por confusores (65). Liauw et al. (65) destacaron que 19 de 23 desenlaces examinados mostraban ausencia de asociación con efectos adversos tras un solo ciclo de ACS (65), similar a nuestro hallazgo de heterogeneidad y ausencia de daños concluyentes en la mayoría de los desenlaces.

Sin embargo, contrasta con reportes recientes basados en grandes cohortes poblacionales que apuntan a riesgos incrementados. Por ejemplo, Ninan et al. (2022, 2023) (16,17) observaron que en niños nacidos a término tras exposición a corticosteroides (<34 semanas iniciales) existía mayor incidencia de trastornos del neurodesarrollo o conducta (HR ajustado 1.47; IC 95% 1.36–1.60) (16,17). Asimismo, Lin et al. (2023) reportaron un riesgo aumentado de desórdenes mentales (incluyendo TDAH) en población total expuesta a ACS (HR 1.13; IC 95% 1.08–1.18) y en subgrupos de pretérmino tardío y a término (40). Estas diferencias podrían reflejar el sesgo de indicación (pacientes con complicaciones que motivan el ACS) o efectos biológicos reales. A favor de esto último, existen plausibles mecanismos: los corticosteroides sintéticos (dexametasona/betametasona) son ~25 veces más potentes que el cortisol endógeno y, a diferencia de éste, atraviesan libremente la placenta debido a su resistencia a la enzima HSD11B2 (66). Una exposición fetal elevada a glucocorticoides puede alterar la neurogénesis y mielinización en desarrollo, como sugieren modelos animales, aumentando la susceptibilidad a trastornos neuroconductuales en etapas posteriores (66).

### **13. Fortalezas y limitaciones**

Nuestra revisión de revisiones reunió un amplio espectro de evidencia: incluyó revisiones sistemáticas que cubren desde cohortes poblacionales nacionales hasta ensayos clínicos

multicéntricos, con decenas de miles a más de un millón de participantes. Esto confiere potencia estadística y perspectiva global. Empleamos criterios rigurosos (p.ej. registros PROSPERO, evaluación AMSTAR-2) para seleccionar estudios y calificar su calidad. Sin embargo, como toda síntesis de alto nivel presenta limitaciones inherentes. Las definiciones de los desenlaces (cognitivo, sensorial, conductual, funcional) fueron muy heterogéneas entre las revisiones, dificultando la comparación directa. La mayoría de metaanálisis incluyeron principalmente estudios observacionales, con riesgo de sesgos por indicación y confusión residual. Además, no todas las revisiones evaluaron la sobreposición de estudios primarios; la posible duplicación de datos y el diferente peso de cada estudio en las síntesis podría sesgar los resultados finales. Asimismo, algunas comparaciones clave (p.ej. ACS en embarazos múltiples, o efecto de repetición de dosis) estuvieron poco documentadas, lo que restringe inferencias definitivas. Por otro lado, los desenlaces en el neurodesarrollo se presentaron de forma muy general, sin especificar los grados de discapacidad ni detallar los dominios más afectados, y tampoco se describieron las metodologías empleadas para evaluar cada esfera del neurodesarrollo. En conjunto, la confianza en muchas conclusiones es moderada a baja, lo cual coincide con la advertencia de las fuentes de que las evidencias disponibles son poco sólidas.

#### **14. Conclusión.**

En conjunto, la evidencia de las revisiones sistemáticas indica que los corticosteroides antenatales confieren beneficios neurológicos netos en los recién nacidos de extrema prematuridad, con reducciones significativas en parálisis cerebral y deterioro del desarrollo global. En cambio, en nacidos de mayor edad gestacional los efectos a largo plazo en el cerebro son neutros o incluso ligeramente adversos; en pretérmino tardío y término se observó un leve aumento de trastornos neuroconductuales (poca certeza). Dado que la calidad de la evidencia es, en su mayoría, moderada a baja, estas conclusiones deben interpretarse con prudencia. Clínicamente, se refuerza mantener los ACS como norma hasta las ~34 semanas de gestación –donde sus beneficios respiratorios claramente superan cualquier riesgo neurológico– y ser más selectivos más allá de ese umbral. Esta síntesis no

respalda extrapolaciones audaces: cada recomendación queda anclada a los resultados recopilados. En definitiva, el balance actual sugiere continuar apoyando la maduración pulmonar fetal en prematuros muy temprano, mientras se monitoriza cuidadosamente el desarrollo infantil en aquellos expuestos en etapas gestacionales más avanzadas, reconociendo que se necesitan estudios futuros de alta calidad para clarificar los efectos observados.

### **15. Implicaciones clínicas y recomendaciones obstétricas**

Dado el panorama encontrado, la práctica obstétrica debe equilibrar cuidadosamente beneficios inmediatos frente a riesgos a largo plazo. El ACS sigue siendo estándar de cuidado en riesgo de parto antes de las 34 semanas por sus claros beneficios neonatales, pero su uso más allá de ese límite requiere criterio estricto. Las guías actuales reflejan esta recomendación: por ejemplo, la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM) propone administrar un curso de ACS (betametasona 12 mg cada 24h) solo a embarazadas con gestación entre 34 0/7 y 36 6/7 semanas y alto riesgo de parto inminente (próximos 7 días) (67). Contrariamente, se desaconseja el ACS en gestantes con baja probabilidad de parto antes de la semana 37 (67). Asimismo, se enfatiza la importancia del consejo informado: los equipos de obstetricia deben explicar a las pacientes que, aunque hay beneficios conocidos a corto plazo, los riesgos neurológicos a largo plazo aún son inciertos (67).

Además, es prudente evitar múltiples ciclos de ACS. Ensayos como MACS-5 han sugerido que dosis repetidas no aportan mejoría neonatal sustancial y pueden asociarse con mayor riesgo neurosensorial en la infancia (59). Por tanto, es prudente limitar el tratamiento a un único curso en la mayoría de las situaciones. En embarazos complicados (gemelares, diabetes gestacional, anomalías fetales), las decisiones deben individualizarse: por ejemplo, se sugiere precaución especial en diabéticas con riesgo de hipoglucemia neonatal. Tras el nacimiento, los niños expuestos a ACS deben someterse a seguimiento del neurodesarrollo temprano y a largo plazo, para detectar cualquier retraso y brindar intervenciones oportunas.

## **16. Futuras líneas de investigación**

Son necesarios estudios prospectivos y ensayos controlados con seguimiento a largo plazo, que incluyan desenlaces neuropsicológicos estandarizados (p. ej. pruebas cognitivas validadas, evaluaciones conductuales) y diferencia claramente entre tipos y regímenes de ACS. Dado el sesgo potencial en estudios observacionales, futuros análisis deberían aplicar diseños cuasi-experimentales o de control robusto de confusores para discernir la relación causal. También conviene explorar los mecanismos subyacentes: investigaciones en modelos animales y en humanos podrían esclarecer cómo la exposición glucocorticoide prenatal modifica la neurogénesis y el eje HPA fetal. Asimismo, es crucial analizar subgrupos y factores demográficos: por ejemplo, podría haber diferencias según el sexo del feto, la raza, el peso fetal o la presencia de comorbilidades maternas. Finalmente, el impacto de variables poco estudiadas (tiempo transcurrido entre la administración y el parto, dosis repetidas o “rescate”, uso conjunto de sulfato de magnesio) debe dilucidarse. En este sentido, Liauw et al en 2025. señalan que la evidencia actual es inconclusa y hacen un llamado a realizar investigación de alta calidad para fundamentar las recomendaciones en salud infantil a largo plazo (65).

## **17. Otra información**

### *17.1 Registro y protocolo*

El protocolo se encuentra disponible en Open Science Framework (osf.io) Código de registro: [osf.io/dz7qe](https://osf.io/dz7qe)

### *17.2 Apoyo*

No se recibió apoyo financiero.

### *17.3 Conflictos de interés*

Los investigadores declaran que no tienen ningún conflicto de interés

#### *17.4 Información sobre los autores*

Información de contacto: Alfonso González Roballo, correo electrónico:

[Alfonso.gonzalezr@urosario.edu.co](mailto:Alfonso.gonzalezr@urosario.edu.co)

Alfonso González Roballo (AGR): conceptualizó (líder), hizo selección preliminar, evaluación de calidad, extracción de información, análisis, escribió documento final.

Ana María Barragán (AMB): conceptualizó, lideró metodología, contribuyó al análisis y revisión crítica de documento final.

Ana María Gómez (AMG): lideró la concepción temática, contribuyó al análisis y revisión crítica de documento final.

Anyelo Andreiu Moncada Paz (AM): hizo selección preliminar, evaluación de calidad, extracción de información, análisis.

#### *17.5 Disponibilidad de datos y otros materiales*

Todos los anexos estarán disponibles en el repositorio Universidad del Rosario.

## 18. Referencias

1. Keunen K, Counsell SJ, Benders MJNL. The emergence of functional architecture during early brain development. *Neuroimage*. 2017 Oct 15;160:2–14.
2. Stanojevic M, Kurjak A, Salihagić-Kadić A, Vasilj O, Miskovic B, Shaddad AN, et al. Neurobehavioral continuity from fetus to neonate. *J Perinat Med*. 2011 Mar 1;39(2):171–7.
3. Kostović I, Sedmak G, Judaš M. Neural histology and neurogenesis of the human fetal and infant brain. Vol. 188, *NeuroImage*. Academic Press Inc.; 2019. p. 743–73.
4. Ciceri T, Casartelli L, Montano F, Conte S, Squarcina L, Bertoldo A, et al. Fetal brain MRI atlases and datasets: A review. Vol. 292, *NeuroImage*. Academic Press Inc.; 2024.
5. Lucas A, Makrides M, Ziegler EE. Importance of Growth for Health and Development. Vol. 65, *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program*. 2010.
6. Desrosiers J, Caron-Desrochers L, René A, Gaudet I, Pincivy A, Paquette N, et al. Functional connectivity development in the prenatal and neonatal stages measured by functional magnetic resonance imaging: A systematic review. Vol. 163, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2024.
7. Soliman N, Kuret V, Chan E, Smith C, Thomas MA, Mahallati H, et al. Overview of reproductive and pregnancy health principles and practice used by maternal-fetal medicine specialists for fetal-neonatal neurology consultants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2024.
8. Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
9. Guma E, Snook E, Spring S, Lerch JP, Nieman BJ, Devenyi GA, et al. Subtle alterations in neonatal neurodevelopment following early or late exposure to prenatal maternal immune activation [Internet]. 2021. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.08.12.456095>
10. Figley CR, Uddin MN, Wong K, Kornelsen J, Puig J, Figley TD. Potential Pitfalls of Using Fractional Anisotropy, Axial Diffusivity, and Radial Diffusivity as Biomarkers of Cerebral White Matter Microstructure. Vol. 15, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2022.
11. Choi G, Villanger GD, Drover SSM, Sakhi AK, Thomsen C, Nethery RC, et al. Prenatal phthalate exposures and executive function in preschool children. *Environ Int*. 2021 Apr 1;149.
12. Morgan ZEM, Bailey MJ, Trifonova DI, Naik NC, Patterson WB, Lurmann FW, et al. Prenatal exposure to ambient air pollution is associated with neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *Environ Health*. 2023 Dec 1;22(1).
13. Noble AJ, Adams AT, Satsangi J, Boden JM, Osborne AJ. Prenatal cannabis exposure is associated with alterations in offspring DNA methylation at genes involved in neurodevelopment, across the life course. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2024 Sep 14; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39277688>

14. Zhang H, Lin J, Zhao H. Impacts of Maternal Preeclampsia Exposure on Offspring Neuronal Development: Recent Insights and Interventional Approaches. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
15. Tao S, Du J, Chi X, Zhu Y, Wang X, Meng Q, et al. Associations between antenatal corticosteroid exposure and neurodevelopment in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Nov 1;227(5):759.e1-759.e15.
16. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos E V., McDonald SD. Evaluation of Long-term Outcomes Associated with Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 176, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2022. p. e220483.
17. Ninan K, Gojic A, Wang Y, Asztalos E V., Beltempo M, Murphy KE, et al. The proportions of term or late preterm births after exposure to early antenatal corticosteroids, and outcomes: systematic review and meta-analysis of 1.6 million infants. *BMJ*. 2023 Aug 2;382:e076035.
18. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
19. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for impending late preterm (34-36+6 weeks) deliveries-A systematic review and meta-analysis of RCTs. Vol. 16, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2021.
20. Reddy UM, Deshmukh U, Dude A, Harper L, Osmundson SS. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #58: Use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for late preterm delivery Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM).
21. Vidaeff AC, Belfort MA, Kemp MW, Saade GR, Caughey AB, Wapner RJ, et al. Updating the balance between benefits and harms of antenatal corticosteroids. Vol. 228, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2023. p. 129–32.
22. Busuulwa P, Groom K, Chappell LC, Shennan AH. The role of antenatal corticosteroids in improving neonatal outcomes. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2021 Oct;23(4):246–57.
23. Williams MJ, Ramson JA, Brownfoot FC. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for babies at risk of preterm birth. Vol. 2022, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2022.
24. Rohwer AC, Oladapo OT, Hofmeyr GJ. Strategies for optimising antenatal corticosteroid administration for women with anticipated preterm birth. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
25. Gyamfi-Bannerman C, Clifton RG, Tita ATN, Blackwell SC, Longo M, De Voest JA, et al. Neurodevelopmental Outcomes after Late Preterm Antenatal Corticosteroids: The ALPS Follow-Up Study. *JAMA*. 2024 May 21;331(19):1629–37.
26. Back SA, Riddle A, Dean J, Hohimer AR. The Instrumented Fetal Sheep as a Model of Cerebral White Matter Injury in the Premature Infant. Vol. 9, *Neurotherapeutics*. 2012. p. 359–70.

27. Uno <sup>~</sup> H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. Vol. 53, Developmental Brain Research. 1990.
28. Dunlop SA, Archer Bsc MA, Quinlivan JA, Beazley LD, Newnham JP. Repeated Prenatal Corticosteroids Delay Myelination in the Ovine Central Nervous System. Vol. 6, J. Matern.-Fetal Med. Wiley-Liss, Inc; 1997.
29. Huang WL, Beazley LD, Quinlivan JA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Effect of Corticosteroids on Brain Growth in Fetal Sheep. 1999.
30. Kanagawa T, Tomimatsu T, Hayashi S, Shioji M, Fukuda H, Shimoya K, et al. The effects of repeated corticosteroid administration on the neurogenesis in the neonatal rat. Am J Obstet Gynecol. 2006 Jan;194(1):231–8.
31. Tsiarli MA, Rudine A, Kendall N, Pratt MO, Krall R, Thiels E, et al. Antenatal dexamethasone exposure differentially affects distinct cortical neural progenitor cells and triggers long-term changes in murine cerebral architecture and behavior. Transl Psychiatry. 2017 Jun 1;7(6).
32. Noorlander CW, Tijsseling D, Hessel EVS, De Vries WB, Derks JB, Visser GHA, et al. Antenatal glucocorticoid treatment affects hippocampal development in mice. PLoS One. 2014 Jan 22;9(1).
33. Schmidt AF, Kannan PS, Bridges JP, Filuta A, Lipps D, Kemp M, et al. Dosing and formulation of antenatal corticosteroids for fetal lung maturation and gene expression in rhesus macaques. Sci Rep. 2019 Dec 1;9(1).
34. Schmidt AF, Schnell DJ, Eaton KP, Chetal K, Kannan PS, Miller LA, et al. Fetal maturation revealed by amniotic fluid cell-free transcriptome in rhesus macaques. 2022; Available from: <https://doi.org/10.1172/jci>.
35. Crudo A, Petropoulos S, Suderman M, Moisiadis VG, Kostaki A, Hallett M, et al. Effects of antenatal synthetic glucocorticoid on glucocorticoid receptor binding, DNA methylation, and genome-wide mRNA levels in the fetal male hippocampus. Endocrinology. 2013 Nov 1;154(11):4170–81.
36. Carter SWD, Kemp MW. A review of the potential off-target effects of antenatal steroid exposures on fetal development. Vol. 16, Journal of Developmental Origins of Health and Disease. Cambridge University Press; 2025.
37. Tijsseling D, Wijnberger LDE, Derks JB, van Velthoven CTJ, de Vries WB, van Bel F, et al. Effects of antenatal glucocorticoid therapy on hippocampal histology of preterm infants. PLoS One. 2012 Mar 23;7(3).
38. Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. Biol Psychiatry. 2013 Nov 1;74(9):647–55.
39. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020 May 19;323(19):1924–33.

40. Lin YH, Lin CH, Lin MC, Hsu YC, Hsu CT. Antenatal Corticosteroid Exposure is Associated with Childhood Mental Disorders in Late Preterm and Term Infants. *Journal of Pediatrics*. 2023 Feb 1;253:245-251.e2.
41. Tao S, Du J, Chi X, Zhu Y, Wang X, Meng Q, et al. Associations between antenatal corticosteroid exposure and neurodevelopment in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Nov 1;227(5):759.e1-759.e15.
42. Asztalos E V., Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm Birth study outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr*. 2013 Dec;167(12):1102–10.
43. Gyamfi-Bannerman C, Clifton RG, Tita ATN, Blackwell SC, Longo M, De Voest JA, et al. Neurodevelopmental Outcomes after Late Preterm Antenatal Corticosteroids: The ALPS Follow-Up Study. *JAMA*. 2024 May 21;331(19):1629–37.
44. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-Term Outcomes after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids A b s t r a c t [Internet]. Vol. 357, *N Engl J Med*. 2007. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
45. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJM. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(3).
46. Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 Chapter V: Overviews of Reviews* [Internet]. 2024. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
47. Akl EA, Khabsa J, Iannizzi C, Piechotta V, Kahale LA, Barker JM, et al. Extension of the PRISMA 2020 statement for living systematic reviews (PRISMA-LSR): checklist and explanation. *BMJ* [Internet]. 2024 Nov 19;e079183. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj-2024-079183>
48. Munn Z, Stern C, Aromataris E, Lockwood C, Jordan Z. What kind of systematic review should i conduct? A proposed typology and guidance for systematic reviewers in the medical and health sciences. Vol. 18, *BMC Medical Research Methodology*. BioMed Central Ltd.; 2018.
49. Health Sciences Library System. Systematic, scoping, and similar reviews and meta-analyses - PubMed Search Filters - LibGuides at Health Sciences Library System [Internet]. 2024 [cited 2025 May 24]. Available from: <https://hsls.libguides.com/PubMed-search-filters/systematic-reviews#SR-MA-combined>
50. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1).
51. Pieper D, Koengen N, Breuing J, Ge L, Wegewitz U. How is AMSTAR applied by authors - A call for better reporting. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Jun 18;18(1).

52. Pérez-Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala SI, Niño de Guzmán E, Urrútia G, Bonfill X, et al. Graphical Representation of Overlap for OVERviews: GROOVE tool. *Res Synth Methods*. 2022 May 1;13(3):381–8.
53. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*. 2022 Jun 1;18(2).
54. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
55. Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: A systematic review and meta-analysis. Vol. 125, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1385–96.
56. Walters A, McKinlay C, Middleton P, Harding JE, Crowther CA. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Vol. 2022, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2022.
57. Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: A systematic review and meta-analysis. Vol. 90, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2011. p. 719–27.
58. Crowther CA, Mckinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
59. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos E V., McDonald SD. Long-Term Outcomes of Multiple versus a Single Course of Antenatal Steroids: A Systematic Review. Vol. 41, *American Journal of Perinatology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2024. p. 395–404.
60. Ahlbom A. *Modern Epidemiology*, 4th edition. TL Lash, TJ VanderWeele, S Haneuse, KJ Rothman. Wolters Kluwer, 2021. Vol. 36, *European journal of epidemiology*. NLM (Medline); 2021. p. 767–8.
61. Salokorpi T, Sajaniemi N, Hallback H, Kari A, Rita H, von Wendt L, et al. Randomized study of the effect of antenatal dexamethasone on growth and development of premature children at the corrected age of 2 years. *Acta Paediatr*. 1997;(86):294–8.
62. Aviram A, Murphy K, McDonald S, Asztalos E, Zaltz A, Redelmeier D, et al. Antenatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in late preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022 May 1;107(3):F250–5.
63. Wolford E, Lahti-Pulkkinen M, Girchenko P, Lipsanen J, Tuovinen S, Lahti J, et al. Associations of antenatal glucocorticoid exposure with mental health in children. *Psychol Med*. 2019;50(2):247–57.

64. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 May 19;323(19):1924–33.
65. Liauw J, Campbell KSJ, Foggin H, Grunau RE, Petrie J, Qasim A, et al. Antenatal Corticosteroids and Child Neurodevelopment. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2025 Jun 5; Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000005950>
66. Carson R, Monaghan-Nichols AP, DeFranco DB, Rudine AC. Effects of antenatal glucocorticoids on the developing brain. Vol. 114, *Steroids*. Elsevier Inc.; 2016. p. 25–32.
67. Reddy UM, Deshmukh U, Dude A, Harper L, Osmundson SS. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #58: Use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for late preterm delivery: Replaces SMFM Statement #4, Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery, August 2016. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Nov 1;225(5):B36–42.

## **19. Anexos**

*19.1 Anexo 1: estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos:*

Final search strategy by database **Pubmed**: Search number Query Sort By: 40  
 (((((((((((((Infant, Premature[Mesh]) OR (Pregnancy Complications[Mesh])) OR  
 (Pregnancy[Mesh])) OR (Prenatal Exposure Delayed Effects/chemically induced[Mesh])) OR  
 (Prenatal Care[Mesh])) OR (Early Medical Intervention[Mesh])) OR (Premature  
 Birth/drug therapy[Mesh])) OR (Lung/drug effects[Mesh])) OR (Bronchopulmonary  
 Dysplasia/prevention and control[Mesh])) OR (Salvage Therapy[Mesh])) OR  
 ((lung[Title/Abstract]) AND (matur\*[Title/Abstract]))) AND (((((((Glucocorticoids[Mesh])  
 OR (Betamethasone[Mesh])) OR (Dexamethasone[Mesh])) OR  
 (Dexamethasone[Title/Abstract])) OR (Betamethasone[Title/Abstract])) OR (Antenatal  
 steroids[Title/Abstract])) OR (synthetic glucocorticoids[Title/Abstract])) AND  
 (((((((((((((((((Mental Disorders[Mesh]) OR (Embryonic and Fetal Development[Mesh])) OR  
 (Fetal Development[Mesh])) OR (Developmental Disabilities[Mesh])) OR (Autism  
 Spectrum Disorder/chemically induced[Mesh])) OR (Psychomotor Disorders[Mesh])) OR  
 (Cerebral Palsy[Mesh])) OR (Seizures[Mesh])) OR (Cerebral Intraventricular  
 Hemorrhage[Mesh])) OR (Sensation Disorders[Mesh])) OR (Attention Deficit Disorder  
 with Hyperactivity[Mesh])) OR (Fetus/drug effects[Mesh])) OR (Adrenal Cortex  
 Hormones/adverse effects[Mesh])) OR (Child Development/drug effects[Mesh])) OR  
 (Vision Disorders[Mesh])) OR ((neuro\*[Title/Abstract]) AND (develop\*[Title/Abstract])))  
 AND (("Systematic Review"[Publication Type:NoExp] OR "Systematic Reviews as  
 Topic"[mesh:noexp] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Evid Rep Technol  
 Assess (Full Rep)"[jour] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[jour] OR "scoping"[TI] OR  
 "systematic"[TI] OR ((("comprehensive analysis" [TIAB:~1] OR "comprehensive review"  
 [TIAB:~1] OR "comprehensively reviewed" [TIAB:~1] OR "literature search" [TIAB:~1] OR  
 "literature searches" [TIAB:~1] OR "scoping search" [TIAB:~1] OR "scoping searches"  
 [TIAB:~1]) NOT "narrative review"[TI]) OR "pooled study" [TIAB:~1] OR "systematic  
 search" [TIAB:~1] OR "systematic searches" [TIAB:~1] OR "systematically searched"  
 [TIAB:~1] AND (databases[TIAB] OR "cinahl" [TIAB] OR "cochrane" [TIAB] OR "embase"  
 [TIAB] OR "psycinfo" [TIAB] OR "pubmed" [TIAB] OR "medline" [TIAB] OR "scopus" [TIAB]  
 OR "web science" [TIAB:~1] OR "bibliographic review" [TIAB:~1] OR "bibliographic  
 reviews" [TIAB:~1] OR "literature review" [TIAB:~1] OR "literature reviews" [TIAB:~1])  
 OR (("electronic database" [TIAB:~1] OR "electronic databases" [TIAB:~1] OR "databases  
 searched" [TIAB:~3]) AND (eligibility [TIAB] OR excluded [TIAB] OR exclusion [TIAB] OR  
 included [TIAB] OR inclusion [TIAB])) OR ("comparative effectiveness" [TIAB:~1] AND  
 "effectiveness review" [TIAB:~2]) OR ("critical interpretive" [TIAB:~1] AND ("interpretive  
 review" [TIAB:~0] OR "interpretive synthesis" [TIAB:~0])) OR ("diagnostic test" [TIAB:~0]  
 AND ("accuracy review" [TIAB] OR "accuracy reviews" [TIAB] OR "accuracy studies"  
 [TIAB] OR "accuracy study" [TIAB]) AND (meta-analysis [TIAB] OR scoping [TIAB] OR  
 systematic [TIAB])) OR ("evidence assessment" [TIAB] AND GRADE [TIAB]) OR ("evidence  
 gap" [TIAB:~2] AND "gap map" [TIAB:~0]) OR "evidence mapping" [TIAB] OR "evidence  
 review" [TIAB] OR "exploratory review" [TIAB] OR "framework synthesis" [TIAB] OR  
 "mapping review" [TIAB:~1] OR "meta epidemiological" [TIAB] OR "meta ethnographic"  
 [TIAB:~0] OR metaethnographic [TIAB] OR "meta ethnography" [TIAB:~0] OR  
 metaethnography [TIAB] OR "meta interpretation" [TIAB:~1] OR "meta narrative"  
 [TIAB:~1] OR "meta review" [TIAB:~1] OR "meta study" [TIAB:~1] OR "meta synthesis"

[TIAB:~0] OR metasynthesis [TIAB] OR "meta summary" [TIAB:~1] OR "meta theory" [TIAB:~1] OR "methodological review" [TIAB:~1] OR "methodology review" [TIAB:~1] OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods review" [TIAB:~1]) OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods synthesis" [TIAB:~1]) OR "narrative synthesis" [TIAB:~1] OR "overview reviews" [TIAB:~4] OR ("PRISMA" [TIAB] AND (guideline [TIAB] OR guidelines [TIAB] OR preferred [TIAB] OR reporting [TIAB] OR requirements [TIAB])) OR "PRISMA-P" [TIAB:~0] OR "prognostic review" [TIAB:~1] OR "psychometric review" [TIAB:~1] OR ("qualitative evidence" [TIAB:~0] AND "evidence synthesis" [TIAB:~0]) OR ("qualitative research" [TIAB:~0] AND "research synthesis" [TIAB:~0]) OR ("rapid evidence" [TIAB:~0] AND "evidence assessment" [TIAB:~0]) OR "rapid realist" [TIAB:~0] OR "rapid review" [TIAB:~1] OR "rapid reviews" [TIAB:~1] OR "realist review" [TIAB:~1] OR ("review economic" [TIAB:~1] AND ("economic evaluation" [TIAB:~1] OR "economic evaluations" [TIAB:~1])) OR "review reviews" [TIAB:~1] OR "realist syntheses" [TIAB:~1] OR "realist synthesis" [TIAB:~1] OR "scoping review" [TIAB:~2] OR "scoping reviews" [TIAB:~2] OR "scoping studies" [TIAB:~2] OR "scoping study" [TIAB:~2] OR "systematic evidence map" [TIAB] OR "systematic mapping" [TIAB:~2] OR "systematic literature" [TIAB:~1] OR "systematic Medline" [TIAB:~2] OR "systematic PubMed" [TIAB:~2] OR "systematic review" [TIAB:~2] OR "systematic reviews" [TIAB:~2] OR "systematical review" [TIAB:~1] OR "systematical reviews" [TIAB:~2] OR "systematically identified" [TIAB:~1] OR "systematically review" [TIAB:~1] OR "systematically reviewed" [TIAB:~1] OR "systematized review" [TIAB:~1] OR "umbrella review" [TIAB:~2] OR "umbrella reviews" [TIAB:~2] OR "meta-analysis as topic"[MESH:NOEXP] OR Meta-Analysis[PT] OR "network meta-analysis"[mesh:noexp] OR "indirect comparison"[TIAB:~1] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytics[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalytic[TIAB] OR metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR "network comparison"[TIAB:~1] OR "network meta analyses"[TIAB] OR "network meta analysis"[TIAB] OR "network metaanalyses"[TIAB] OR "network metaanalysis"[TIAB] OR (systematic[tiab] AND (meta regression[TIAB] OR metaregression[TIAB])))

39 ("Systematic Review"[Publication Type:NoExp] OR "Systematic Reviews as Topic"[mesh:noexp] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[jour] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[jour] OR "scoping"[TI] OR "systematic"[TI] OR (("comprehensive analysis" [TIAB:~1] OR "comprehensive review" [TIAB:~1] OR "comprehensively reviewed" [TIAB:~1] OR "literature search" [TIAB:~1] OR "literature searches" [TIAB:~1] OR "scoping search" [TIAB:~1] OR "scoping searches" [TIAB:~1]) NOT "narrative review"[TI]) OR "pooled study" [TIAB:~1] OR "systematic search" [TIAB:~1] OR "systematic searches" [TIAB:~1] OR "systematically searched" [TIAB:~1] AND (databases[TIAB] OR "cinahl" [TIAB] OR "cochrane" [TIAB] OR "embase" [TIAB] OR "psycinfo" [TIAB] OR "pubmed" [TIAB] OR "medline" [TIAB] OR "scopus" [TIAB] OR "web science" [TIAB:~1] OR "bibliographic review" [TIAB:~1] OR "bibliographic reviews" [TIAB:~1] OR "literature review" [TIAB:~1] OR "literature reviews" [TIAB:~1]) OR (("electronic database" [TIAB:~1] OR "electronic databases" [TIAB:~1] OR "databases searched" [TIAB:~3]) AND (eligibility [TIAB] OR excluded [TIAB] OR exclusion [TIAB] OR included [TIAB] OR inclusion [TIAB])) OR ("comparative effectiveness" [TIAB:~1] AND "effectiveness review" [TIAB:~2]) OR ("critical interpretive" [TIAB:~1] AND ("interpretive review" [TIAB:~0] OR "interpretive synthesis" [TIAB:~0])) OR ("diagnostic test" [TIAB:~0] AND ("accuracy review" [TIAB] OR "accuracy reviews" [TIAB] OR "accuracy studies" [TIAB] OR "accuracy study" [TIAB]) AND (meta-analysis [TIAB] OR scoping [TIAB] OR systematic [TIAB])) OR ("evidence assessment" [TIAB] AND GRADE [TIAB]) OR ("evidence gap" [TIAB:~2] AND "gap map" [TIAB:~0]) OR "evidence mapping" [TIAB] OR "evidence review" [TIAB] OR "exploratory review" [TIAB] OR "framework synthesis" [TIAB] OR "mapping review" [TIAB:~1] OR "meta epidemiological" [TIAB] OR "meta ethnographic" [TIAB:~0] OR metaethnographic [TIAB] OR "meta ethnography" [TIAB:~0] OR metaethnography [TIAB] OR "meta interpretation" [TIAB:~1] OR "meta narrative" [TIAB:~1] OR "meta review" [TIAB:~1] OR "meta study" [TIAB:~1] OR "meta synthesis" [TIAB:~0] OR metasynthesis [TIAB] OR "meta summary" [TIAB:~1] OR "meta theory" [TIAB:~1] OR "methodological review" [TIAB:~1] OR "methodology review" [TIAB:~1] OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods review" [TIAB:~1]) OR ("mixed methods" [TIAB:~0] AND "methods synthesis" [TIAB:~1]) OR "narrative synthesis" [TIAB:~1] OR "overview reviews" [TIAB:~4] OR ("PRISMA" [TIAB] AND (guideline [TIAB] OR guidelines [TIAB] OR preferred [TIAB] OR reporting [TIAB] OR requirements [TIAB])) OR "PRISMA-P" [TIAB:~0] OR "prognostic review" [TIAB:~1] OR "psychometric review" [TIAB:~1] OR ("qualitative evidence" [TIAB:~0] AND "evidence synthesis" [TIAB:~0]) OR ("qualitative research" [TIAB:~0] AND "research synthesis" [TIAB:~0]) OR ("rapid evidence" [TIAB:~0] AND "evidence assessment" [TIAB:~0]) OR "rapid realist" [TIAB:~0] OR "rapid review" [TIAB:~1] OR "rapid reviews" [TIAB:~1] OR "realist review" [TIAB:~1] OR ("review economic" [TIAB:~1] AND ("economic evaluation" [TIAB:~1] OR "economic evaluations" [TIAB:~1])) OR "review reviews" [TIAB:~1] OR "realist syntheses" [TIAB:~1] OR "realist synthesis" [TIAB:~1] OR "scoping review" [TIAB:~2] OR "scoping reviews" [TIAB:~2] OR "scoping studies" [TIAB:~2] OR "scoping study" [TIAB:~2] OR "systematic evidence map" [TIAB] OR "systematic mapping" [TIAB:~2] OR "systematic literature" [TIAB:~1] OR "systematic Medline" [TIAB:~2] OR "systematic PubMed" [TIAB:~2] OR "systematic review" [TIAB:~2] OR "systematic reviews" [TIAB:~2] OR "systematical review" [TIAB:~1]

OR "systematical reviews" [TIAB:~2] OR "systematically identified" [TIAB:~1] OR "systematically review" [TIAB:~1] OR "systematically reviewed" [TIAB:~1] OR "systematized review" [TIAB:~1] OR "umbrella review" [TIAB:~2] OR "umbrella reviews" [TIAB:~2] OR "meta-analysis as topic"[MESH:NOEXP] OR Meta-Analysis[PT] OR "network meta-analysis"[mesh:noexp] OR "indirect comparison"[TIAB:~1] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytics[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalytic[TIAB] OR metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR "network comparison"[TIAB:~1] OR "network meta analyses"[TIAB] OR "network meta analysis"[TIAB] OR "network metaanalyses"[TIAB] OR "network metaanalysis"[TIAB] OR (systematic[tiab] AND (meta regression[TIAB] OR metaregression[TIAB]))

38 (((((((((((((Infant, Premature[Mesh]) OR (Pregnancy Complications[Mesh])) OR (Pregnancy[Mesh])) OR (Prenatal Exposure Delayed Effects/chemically induced[Mesh])) OR (Prenatal Care[Mesh])) OR (Early Medical Intervention[Mesh])) OR (Premature Birth/drug therapy[Mesh])) OR (Lung/drug effects[Mesh])) OR (Bronchopulmonary Dysplasia/prevention and control[Mesh])) OR (Salvage Therapy[Mesh])) OR (((lung[Title/Abstract]) AND (matur\*[Title/Abstract]))) AND (((((((Glucocorticoids[Mesh]) OR (Betamethasone[Mesh]) OR (Dexamethasone[Mesh]) OR (Dexamethasone[Title/Abstract])) OR (Betamethasone[Title/Abstract])) OR (Antenatal steroids[Title/Abstract])) OR (synthetic glucocorticoids[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((((Mental Disorders[Mesh]) OR (Embryonic and Fetal Development[Mesh])) OR (Fetal Development[Mesh])) OR (Developmental Disabilities[Mesh])) OR (Autism Spectrum Disorder/chemically induced[Mesh])) OR (Psychomotor Disorders[Mesh])) OR (Cerebral Palsy[Mesh])) OR (Seizures[Mesh])) OR (Cerebral Intraventricular Hemorrhage[Mesh])) OR (Sensation Disorders[Mesh])) OR (Attention Deficit Disorder with Hyperactivity[Mesh])) OR (Fetus/drug effects[Mesh])) OR (Adrenal Cortex Hormones/adverse effects[Mesh])) OR (Child Development/drug effects[Mesh])) OR (Vision Disorders[Mesh])) OR ((neuro\*[Title/Abstract]) AND (develop\*[Title/Abstract])))

37 (((((((((((((((((Mental Disorders[Mesh]) OR (Embryonic and Fetal Development[Mesh])) OR (Fetal Development[Mesh])) OR (Developmental Disabilities[Mesh])) OR (Autism Spectrum Disorder/chemically induced[Mesh])) OR (Psychomotor Disorders[Mesh])) OR (Cerebral Palsy[Mesh])) OR (Seizures[Mesh])) OR (Cerebral Intraventricular Hemorrhage[Mesh])) OR (Sensation Disorders[Mesh])) OR (Attention Deficit Disorder with Hyperactivity[Mesh])) OR (Fetus/drug effects[Mesh])) OR (Adrenal Cortex Hormones/adverse effects[Mesh])) OR (Child Development/drug effects[Mesh])) OR (Vision Disorders[Mesh])) OR ((neuro\*[Title/Abstract]) AND (develop\*[Title/Abstract])))

36 (neuro\*[Title/Abstract]) AND (develop\*[Title/Abstract])

35 Vision Disorders[Mesh]

34 Child Development/drug effects[Mesh]

33 Adrenal Cortex Hormones/adverse effects[Mesh]

- 32 *Fetus/drug effects*[Mesh]
- 31 *Attention Deficit Disorder with Hyperactivity*[Mesh]
- 30 *Sensation Disorders*[Mesh]
- 29 *Cerebral Intraventricular Hemorrhage*[Mesh]
- 28 *Seizures*[Mesh]
- 27 *Cerebral Palsy*[Mesh]
- 26 *Psychomotor Disorders*[Mesh]
- 25 *Autism Spectrum Disorder/chemically induced*[Mesh]
- 24 *Developmental Disabilities*[Mesh]
- 23 *Fetal Development*[Mesh]
- 22 *Embryonic and Fetal Development*[Mesh]
- 21 *Mental Disorders*[Mesh]
- 20 ((((((Glucocorticoids[Mesh]) OR (Betamethasone[Mesh])) OR (Dexamethasone[Mesh])) OR (Dexamethasone[Title/Abstract])) OR (Betamethasone[Title/Abstract])) OR (Antenatal steroids[Title/Abstract])) OR (synthetic glucocorticoids[Title/Abstract])
- 19 *synthetic glucocorticoids*[Title/Abstract]
- 18 *Antenatal steroids*[Title/Abstract]
- 17 *Betamethasone*[Title/Abstract]
- 16 *Dexamethasone*[Title/Abstract]
- 15 *Dexamethasone*[Mesh]
- 14 *Betamethasone*[Mesh]
- 13 *Glucocorticoids*[Mesh]
- 12 (((((((((Infant, Premature[Mesh]) OR (Pregnancy Complications[Mesh])) OR (Pregnancy[Mesh])) OR (Prenatal Exposure Delayed Effects/chemically induced[Mesh])) OR (Prenatal Care[Mesh])) OR (Early Medical Intervention[Mesh])) OR (Premature Birth/drug therapy[Mesh])) OR (Lung/drug effects[Mesh])) OR (Bronchopulmonary Dysplasia/prevention and control[Mesh])) OR (Salvage Therapy[Mesh])) OR ((lung[Title/Abstract]) AND (matur\*[Title/Abstract]))
- 11 (lung[Title/Abstract]) AND (matur\*[Title/Abstract])
- 10 *Salvage Therapy*[Mesh]
- 9 *Bronchopulmonary Dysplasia/prevention and control*[Mesh]
- 8 *Lung/drug effects*[Mesh]
- 7 *Premature Birth/drug therapy*[Mesh]
- 6 *Early Medical Intervention*[Mesh]
- 5 *Prenatal Care*[Mesh]
- 4 *Prenatal Exposure Delayed Effects/chemically induced*[Mesh]
- 3 *Pregnancy*[Mesh]
- 2 *Pregnancy Complications*[Mesh]
- 1 *Infant, Premature*[Mesh]

**Embase:** (('prenatal exposure'/exp OR 'fetal environment' OR 'fetal exposure' OR 'fetus environment' OR 'fetus exposure' OR 'foetal environment' OR 'foetal exposure' OR 'foetus environment' OR 'foetus exposure' OR 'gestational exposure' OR 'in utero exposure' OR 'intra-uterine exposure' OR 'intrauterine exposure' OR 'pre-natal environment' OR 'pre-natal exposure' OR 'prenatal environment' OR 'prenatal exposure') OR ('early intervention'/exp OR 'early intervention' OR 'early medical intervention') OR ('prematurity'/exp OR 'birth premature' OR 'infant, premature' OR 'infant, premature, diseases' OR 'neonate, premature' OR 'pre-mature birth' OR 'pre-mature infant' OR 'pre-maturity' OR 'pre-term babies' OR 'pre-term baby' OR 'pre-term birth' OR 'pre-term child' OR 'pre-term infant' OR 'pre-term infants' OR 'pre-term neonate' OR 'pre-term neonates' OR 'pre-term newborn' OR 'pre-term newborns' OR 'premature' OR 'premature babies' OR 'premature baby' OR 'premature birth' OR 'premature child' OR 'premature childbirth' OR 'premature infant' OR 'premature infant disease' OR 'premature infant diseases' OR 'premature infants' OR 'premature neonate' OR 'premature neonates' OR 'premature newborn' OR 'premature newborns' OR 'premature syndrome' OR 'prematuritas' OR 'prematurities' OR 'prematurity' OR 'preterm babies' OR 'preterm baby' OR 'preterm birth' OR 'preterm child' OR 'preterm infant' OR 'preterm infants' OR 'preterm neonate' OR 'preterm neonates' OR 'preterm newborn' OR 'preterm newborns') OR ('fetus lung maturation'/exp OR 'fetal lung maturation' OR 'fetus lung maturation' OR 'foetal lung maturation' OR 'foetus lung maturation' OR 'lung maturation')) AND ('corticosteroid'/exp OR 'adrenal cortex hormone' OR 'adrenal cortex hormones' OR 'adrenal cortical hormone' OR 'adrenal cortical hormones' OR 'adrenal cortical steroid' OR 'adrenal steroid' OR 'adrenal steroid hormone' OR 'adreno cortical steroid' OR 'adreno corticosteroid' OR 'adrenocortical hormone' OR 'adrenocortical steroid' OR 'adrenocorticosteroid' OR 'cortical steroid' OR 'cortico steroid' OR 'corticoid' OR 'corticosteroid' OR 'corticosteroid agent' OR 'corticosteroid calcium' OR 'corticosteroid hormone' OR 'corticosteroids' OR 'corticosteroids, inhalation' OR 'corticosteroids, ophthalmic' OR 'corticosteroids, otic' OR 'corticosteroids, systemic' OR 'corticosteroids, topical' OR 'dermocorticosteroid' OR 'fluorinated corticosteroid') AND (('brain development'/exp OR 'brain cortex development' OR 'brain development' OR 'cerebral development' OR 'development, brain') OR ('autism'/exp OR 'Kanner syndrome' OR 'PDD (pervasive developmental disorder)' OR 'autism' OR 'autism spectrum disorder' OR 'autism, early infantile' OR 'autism, infantile' OR 'autistic child' OR 'autistic children' OR 'autistic disorder' OR 'autistic spectrum disorder' OR 'child development disorders, pervasive' OR 'childhood autism' OR 'classical autism' OR 'early infantile autism' OR 'infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'pervasive child development disorders' OR 'pervasive developmental disorder' OR 'pervasive developmental disorders' OR 'typical autism') OR ('psychomotor disorder'/exp OR 'disturbance, psychomotor' OR 'motor coordination disorder' OR 'motor coordination dysfunction' OR 'motor skill disorder' OR 'motor skill dysfunction' OR 'motor skills disorder' OR 'motor skills disorders' OR 'motor skills dysfunction' OR 'psychomotor deficiency' OR 'psychomotor disorder' OR 'psychomotor disorders' OR 'psychomotor disturbance' OR 'psychomotor dysfunction' OR 'psychomotor impairment' OR 'psychomotoric disorder') OR ('developmental disorder'/exp OR 'abnormal development' OR 'child development disorder' OR 'development disorder' OR 'developmental disabilities' OR 'developmental disorder') OR ('attention deficit hyperactivity disorder'/exp OR 'ADHD' OR 'attention deficit' OR 'attention

*deficit and disruptive behavior disorders' OR 'attention deficit and disruptive behaviour disorders' OR 'attention deficit disorder' OR 'attention deficit disorder with hyperactivity' OR 'attention deficit hyperactivity disorder') OR ('visual disorder'/exp OR 'vision disorder' OR 'vision disorders' OR 'vision disturbance' OR 'visual deficiency' OR 'visual disorder' OR 'visual disorders' OR 'visual disturbance')) AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')*

### **Web of science**

# Search Query

1 prenatal (Title)

2 prenatal exposure (Title)

3 prenatal exposure (Title) AND glucocorticoid (Title) AND child development (All Fields)

4 prenatal exposure OR (lung AND matur\*) (Title) AND glucocorticoid (Title) AND child development (All Fields)

5 lung AND matur\* (Title) AND glucocorticoid (Title) AND child development (All Fields)

6 lung AND matur (Title) AND glucocorticoid (Title) AND child development (All Fields)

7 lung (Title) AND matur\* (Title) AND child development (All Fields) AND glucocorticoid (All Fields)

8 ((TI=(prenatal exposure)) OR AB=(prenatal exposure)) AND TI=(Betamethasone )

9 (((TI=(Betamethasone)) OR AB=(Betamethasone)) OR TI=(Dexamethasone)) OR AB=(Dexamethasone)

10 (TI=(prenatal exposure)) OR AB=(prenatal exposure)

11 (TI=(lung)) OR AB=(lung)

12 (TI=(matur\*)) OR AB=(matur\*)

13 #10 OR #11 OR #12

14 #12 AND #11

15 #12 AND #11

16 #10 OR #15

17 (TI=(neuro\*)) OR AB=(neuro\*)

18 (TI=(developm\*)) OR AB=(developm\*)

19 #17 AND #18

20 (TI=(Systematic review)) OR AB=(Systematic review)

21 #16 AND #19 AND #20

22 #21 AND #9

23 #9 AND #10 AND #19

24 #23 AND #20

25 #19 AND #9 AND #20

### **Cochrane**

ID Search

- #1 MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees
- #2 lung
- #3 matur\*
- #4 #2 AND #3
- #5 #1 OR #4
- #6 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees
- #9 #6 OR #7 OR #8
- #10 MeSH descriptor: [Embryonic and Fetal Development] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Developmental Disabilities] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Neurodevelopmental Disorders] explode all trees
- #13 #10 OR #11 OR #12
- #14 #5 AND #9 AND #13
- #15 #5 AND #9 AND #12

**Google scholar**

*glucocorticoid \* neurodevelop \* repository prenatal OR care "systematic review"*

**Criterios para realizar la selección preliminar**

**Criterios de selección preliminar:**

*Descripción general de la selección preliminar (screening):*

*Aquí es donde examina títulos y resúmenes para eliminar material obviamente irrelevante En esta etapa, es posible que no necesite proporcionar una justificación de sus exclusiones*

**Criterios de selección:**

*Se incluye si el título o el resumen presenta dos de los siguientes criterios:*

- *Exposición a corticoesteroides prenatales*
- *Efectos sobre el neurodesarrollo: Motores, comportamentales, habla, audición*
- *Revisión sistemática de la literatura*

*Se excluye el artículo si:*

- *Diseño del estudio diferente a revisión sistemática de literatura*

19.2 Anexo 2. Plantilla para la extracción de datos de los estudios.

Número de artículo
Autor
Año
Objetivos
Participantes: número total
Participantes: característica de los participantes
Localización geográfica del autor de correspondencia
Descripción de la intervención (corticoide)
Descripción del comparador
Detalles de búsqueda
Búsquedas hechas
Rango de años de estudios incluidos
Número de estudios incluidos
Tipos de estudios incluidos
País de origen de los estudios incluidos
Evaluación de calidad (Si/No)
Tipo de instrumento de evaluación de calidad
Conclusión del artículo sobre la calidad de los estudios
Puntaje obtenido con el instrumento de evaluación de calidad
Análisis Descriptivo
Método de análisis
Desenlace evaluado motor prematuros extremos (<24 semanas)
Desenlace evaluado motor prematuros temprano (<34 semanas)
Desenlace evaluado motor prematuro tardío (> 34 semanas < 37 semanas)
Desenlace evaluado motor a término (>37 semanas)
Desenlace evaluado cognitivo prematuro extremo (<24 semanas)
Desenlace evaluado cognitivo prematuro temprano (<34 semanas)
Desenlace evaluado cognitivo pretérmino tardío (> 34 semanas < 37 semanas)
Desenlace evaluado cognitivo a término (>37 semanas)
Desenlace evaluado adaptativo prematuro extremo (<24 semanas)
Desenlace evaluado adaptativo prematuro temprano (<34 semanas)
Desenlace evaluado adaptativo pretérmino tardío (> 34 semanas < 37 semanas)
Desenlace evaluado adaptativo a término (>37 semanas)
Desenlace evaluado social prematuro extremo (<24 semanas)
Desenlace evaluado social prematuro temprano (<34 semanas)
Desenlace evaluado social pretérmino tardío (> 34 semanas < 37 semanas)
Desenlace evaluado social a término (>37 semanas)
Resultados
Significancia
Heterogeneidad
Comentarios

19.3 Anexo 3. Evaluación de calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en el análisis. Consenso de la revisión independiente de criterios

El color verde claro indica que se revisó en consenso

El color verde oscuro señala las celdas en donde hubo discrepancias y este fue el resultado después del consenso.

En rojo las revisiones que se excluyeron en esta fase.

Número de artículo	1. ¿Es clara y explícita la pregunta de la revisión?	2. ¿Fueron apropiados los criterios de inclusión para la pregunta de la revisión?	3. ¿Fue adecuada la estrategia de búsqueda? (Comparar con nuestra búsqueda)	4. ¿Las fuentes y recursos utilizados fueron los adecuados para la búsqueda de estudios? (Al menos Pubmed, EMBASE, WoS, Scopus, Cochrane, literatura gris (google scholar, greynet...))	5. ¿Los criterios de valoración de los estudios fueron los adecuados? (Escalas que se usaron para cada diseño)	6. ¿La valoración crítica fue realizada por dos o más revisores de forma independiente? (Lo declara el artículo)	7. ¿Existían métodos para minimizar los errores en la extracción de datos? (Duplicado, formato se diseño y se ajusto de acuerdo a un piloto, dos personas de forma independiente)	8. ¿Fueron adecuados los métodos utilizados para combinar los estudios? (Meta-análisis: modelo de efectos aleatorios, explorado heterogeneidad)	9. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? (No se recolectó literatura gris / no se hizo evaluación de sesgo de publicación)	10. ¿Los datos indicados respaldan las recomendaciones para la política o la práctica? (Conclusión final basada en GRADE)	11. ¿Fueron adecuadas las directrices específicas para la nueva investigación?	Incluir	Excluir
1. NINAN et al 2022	Sí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	No												
	Poco claro												
2. McGoldrick 2020	No aplica											X	
	Sí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	No												
	Poco claro												
	No aplica												
	Sí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x	

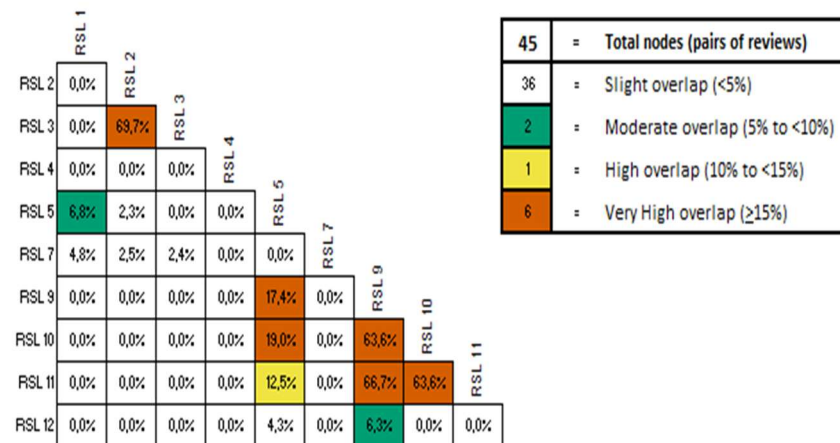
3. Roberts D et al., 2017	No												
	Poco claro												
	No aplica												
4. Myfanwy J Williams et al., 2022	Sí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	No												
	Poco claro												
5. Kiran Ninan et al. 2023	No aplica												X
	Sí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	No												
6. Emily B. Sarid,	Poco claro								X	X	X		X (scoping review, no se hizo síntesis cuantitativa ni metaanálisis)
	No aplica						X						
	Sí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
7. Alexandros Sotiriadis et al.	No				X					X			X
	Poco claro			X									
	No aplica												
8. Henry L. Halliday	Sí	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X Revision de costoefectividad
	No		X	X	X	X	X	X	X	X			
	Poco claro												
9. Walters A, McKinlay C et al.	No aplica												X
	Sí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	No				X								
10. Outi M. Peltoniemi et al.	Poco claro			X		X					X		X
	No aplica												
	Sí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
11. Crowther	No												X
	Poco claro									X			

	No aplica													
12. Kiran Ninan et al 2024,	Sí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
	No													
	Poco claro													
	No aplica													

19.4 Anexo 4 herramienta GROOVE

Overall results		
Number of columns (number of reviews)	c	10
Number of rows (number of index publications)	r	111
included primary studies (including double counting)	N	163
Covered area	$N/(rc)$	14,68%
Corrected covered area	$(N-r)/(rc-r)$	5,21%
Interpretation of overlap	<b>Moderate overlap</b>	
Structural Zeros	X	0
Corrected covered area (adjusting by structural zeros)	$(N-r)/(rc-r-X)$	5,21%
N° of non-overlapped primary studies		
	In 1 SR	71
Number of overlapped primary studies	In 2 SRs	29
	In 3 SRs	8
	In 4 SRs	2
	In 5 SRs	0
	In 6 SRs	0
	In 7 SRs	0
	In 8 SRs	0
	In 9 SRs	0
	In 10 SRs	0
	In 11 SRs	0
	In 12 SRs	0
	In 13 SRs	0
	In 14 SRs	0
	In 15 or more SRs	0

Graphical Representation of Overlap for OVERviews (GROOVE)



19.5 Anexo 5. Características de estudios incluidos.

Número de RSL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Autor	Ninan K et al.	Emma McGoldrick et al.	Devender Roberts et al.	Williams, Ramson, Brownfoot	Kiran Ninan et al.	Alexandros Sotiriadis et al.	Walters A et al.	Peltoniemi et al.	Crowther CA et al.	Kiran Ninan BHSc et al.
Año	2022	2021	2017	2022	2023	2015	2022	2011	2015	2024
Participantes número total	≈1.250.000 niños (30 estudios)	11.272 mujeres y 11.925 neonatos (27 ECA)	7.774 mujeres y 8.158 infantes (30 ECA)	2.494 mujeres / 2.762 lactantes	1.667.765 lactantes	6.498 niños	4.895 mujeres; 5.975 fetos/neonatos	5.497 participantes	4.730 mujeres y >5.700 bebés	2.860 niños únicos
Participantes característica	Niños ≥1 año en el seguimiento (1 a 11 años); subgrupos: prematuros extremos, tardíos y nacidos a término	Gestación < 37 semanas; prematuros extremos, muy y tardíos	Gestación 24–36 sem; seguimiento en la niñez y adultez	Riesgo de parto pretérmino, GA 23–35 sem; seguimiento hasta 2 años	ACS <34 sem; nacidos a término, tardíos y extremos	<34 sem; sub-análisis <28 y 28–34 sem	Gestación 23–34 sem	Amenaza de parto pretérmino, GA 23–34+6 sem	Gestaciones 23–34 sem; riesgo de PT	>1 y <5 años
Descripción de la intervención (corticoide)	Curso único (24 mg betametasona/dexametasona) o cursos no especificados	Curso único o repetible de betametasona (2×12 mg IM/24 h) o dexametasona (4×6 mg IM/12 h)	Curso único de betametasona, dexametasona o hidrocortisona; dosis repetidas	Dexametasona o betametasona IM (diversos regímenes)	Betametasona o dexametasona, curso único o repetido	Un curso de 24 mg de betametasona o dexametasona	Cursos repetidos de betametasona (hasta 4 cursos)	Betametasona repetida semanal/quincenal	Dosis de 12 mg IM cada 24 h; repetición semanal	Betametasona o dexametasona, cursos múltiples o único
Descripción del comparador	No exposición a corticosteroides antenatales	Placebo, manejo expectante o cortisona de baja potencia	Placebo o ausencia de tratamiento	Otros corticoides o esquemas alternativos	No exposición o placebo	Placebo o ningún tratamiento	Curso único o no corticoide	Placebo	Ninguna repetición o placebo	Un solo curso
Rango de años de estudios incluidos	2000-2021	1972–2020	1969–2015	1994–2013	2000–2023	1969–2009	1996–2008 (búsqueda hasta 2021)	2001–2010	2000–2010	2000–2021
Número de estudios incluidos	30	27	30	10 ECAs; 1 cuasi-ECA	17	14	11	8	10	8

Tipos de estudios incluidos	ECA, cuasialeatorizados, cohortes, estudios de seguimiento	ECA individuales o por grupos	ECA doble ciego o abierto	RoB (seis dominios); GRADE	7 ECA y 10 cohortes	5 ECA, 9 observacionales	11 ECA	8 ECA doble ciego	10 ECA	3 seguimientos RCT, 1 RCT seguimiento, 2 cohortes prospectivas
Tipo de instrumento de evaluación de calidad	NOS modificada, Cochrane RoB 2, GRADE	Cochrane RoB, GRADE	Cochrane RoB; dos revisores	Mantel-Haenszel, efectos fijos por comparación	NOS modificada; Cochrane RoB 2; GRADE	CONSORT; Cochrane risk of bias	RoB 2; GRADE	Dos revisores independientes	Cochrane risk-of-bias	RoB 2.0; NOS modificada
Método de análisis	Meta-análisis aleatorio; RevMan 5.4.1; I <sup>2</sup> para heterogeneidad	Efectos fijos (Mantel-Haenszel) para RR y MD; subgrupos y sensibilidad	Meta-análisis RevMan 5; modelo fijo y aleatorio; I <sup>2</sup> ; sensibilidad		Efectos aleatorios (R 4.0.3, RevMan); análisis separados	Efectos aleatorios (DerSimonian-Laird); RR y SMD; I <sup>2</sup> ; sub-análisis	Efectos fijos (Mantel-Haenszel); RR y DM; I <sup>2</sup> ; Chi <sup>2</sup>	Efectos aleatorios (Mantel-Haenszel); RR y DM; CMA v1.0.25	Efectos fijos o aleatorios según I <sup>2</sup>	Efectos aleatorios (RevMan 5.4.1); análisis cualitativo

19.6 Anexo 6 desenlaces evaluados.

Número de artículo	1	2	3	4	5	6	7	8	9,	10
<b>Autor</b>	Ninan K et al.	Emma McGoldrick et al	Devender Roberts et al	Myfanwy J Williams, Jenny A Ramson, Fiona C Brownfoot	Kiran Ninan et al.	Alexandros Sotiriadis et al.	Walters A, et al.	Outi M. Peltoniemi et al.	Crowther CA et al.	Kiran Ninan, BHSc et al
<b>Año</b>	2022	2021	2017	2022	2023	2015	2022	2011	2015	2024
<b>Desenlace evaluado motor prematuros extremos &lt; 28 semanas</b>	Parálisis cerebral: aOR 0.60 (0.43-0.83) en prematuros extremos (n= 2) alta calidad? O solo RCT?	La revisión sólo reporta "retraso del desarrollo" global (600 niños; RR 0.51 [0.27–0.97]); 3 ECA certeza de evidencia GRADE Moderada I2: 0% no se desagregan resultados motores, adaptativos ni sociales ni por categorías gestacionales, por lo que las casillas solicitadas quedan No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global y desenlaces funcionales en la cohorte de Liggins)	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global	No reportado	Motor (Parálisis cerebral) RR 0.67 (0.50-0.90); n=4 estudios I2= 0% Discapacidad Grave n: 3 estudios I2 =0% 1898/5613 513/1176 RR: 0.783 (IC 95% 0.724-0.846) Psychomotor Developmental Index (PDI) <70 N: 1, I2 =NA 776/2843 246/751 RR: 0.833 (IC: 0.740- 0.938)	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas	No reportado: En síntesis, la revisión sí evaluó desenlaces neurodesarrollativos globales en la infancia temprana (18–24 meses), pero no desglosó los mismos por subgrupos de edad gestacional < 28, < 34 o > 34 semanas, ni incluyó niños nacidos a término	No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo

<p><b>Desenlace evaluado motor prematuros temprano (&lt;34 semanas)</b></p>	<p>No reportado</p>	<p>pueden reducir el riesgo de parálisis cerebral en un niño, pero la evidencia es incierta porque el intervalo de confianza es amplio e incluye posibles daños (RR 0,60; IC del 95 %: 0,34 a 1,03; 904 niños; estudios = 5; I<sup>2</sup> = 0 % (la edad en el seguimiento fue de dos a 12 años)</p>	<p>Parálisis cerebral: 0.60 [0.34 , 1.03] 5 estudios Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 1.31, df = 4 (P = 0.86); I<sup>2</sup> = 0% Test for overall effect: Z = 1.85 (P = 0.07) Test for subgroup differences: Not applicable</p>	<p>el retraso del desarrollo motor: leve, moderado o grave (RR 0,89, IC del 95%: 0,66 a 1,20; 1 ensayo, 1166 niños; evidencia de certeza moderada) Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.45) Test for subgroup differences: Not applicable la estimación del efecto para la parálisis cerebral es compatible tanto con un aumento importante del riesgo con dexametasona como con ninguna diferencia entre las intervenciones (RR 2,50, IC del 95%: 0,97 a 6,39; 1 ensayo, 1223 niños; evidencia de certeza baja). Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06) Test for subgroup differences: Not applicable</p>	<p>No reportado</p>	<p>Motor (Parálisis cerebral) RR 0.56 (0.31-1.03); n=3 estudios. Índice de desarrollo psicomotor menor de 70 (dos estudios, 4.018 niños, prevalencia del 25,7% en tratados y del 26,6% en no tratados, RR 0,829, IC 95% 0,737–0,933). Discapacidad grave: N: 2 estudios I<sup>2</sup> = 0% 27/198 31/188 RR: 0.872 (IC 95% 0.544- 1.399) Psychomotor Developmental Index (PDI) &lt;70 N: 1, 12 =NA 7/206 12/218 RR 0.850 (IC95%; 0.761- 0.950)</p>	<p>Parálisis cerebral: RR 1.03 (95% CI 0.71–1.49; 3 923 niños) → sin efecto significativo 2 A 5 AÑOS</p>	<p>4 estudios Parálisis cerebral (a los 2 años): RR: 0.99 (IC 95 %: 0.68–1.45) – sin diferencia significativa entre betametasona repetida y placebo</p>		<p>No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo</p>
<p><b>Desenlace evaluado motor pretermino tardío (&gt; 34 semanas)</b></p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por &lt; 28 sem, &lt; 34 sem, &gt; 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica &lt; 34 semanas</p>	<p>No reportado:</p>	<p>No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo</p>
<p><b>Desenlace evaluado motor a término (&gt; 37 semanas)</b></p>	<p>Any mental or behavioral disorder in children with preterm or full-term birth (adjusted data) 1.33 (1.26 1.40)</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por &lt; 28 sem, &lt; 34 sem, &gt; 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado</p>	<p>No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica &lt; 34 semanas</p>	<p>No reportado:</p>	<p>No reportado</p>

<b>Desenlace evaluado cognitivo prematuro extremo</b>	Si prematuros extremos aOR 0.69 (0.57-0.84)	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global	No reportado	Mental Developmental Index (MDI) <70 índice de desarrollo mental menor de 70 N: 3 12 =2% 1173/3617 343/892 RR: 0.886 (IC 95% 0.808- 0.971)	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas		No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo
---	--	--------------	--------------	--	--------------	--	--------------	---	--	---

<p><b>Desenlace evaluado cognitivo prematuro temprano</b></p>	<p>No especificado como categoría aislada</p>	<p>No está claro si los corticosteroides tienen algún efecto sobre el deterioro intelectual (RR 0,86, IC del 95%: 0,44 a 1,69; 778 niños; estudios = 3; I<sup>2</sup> = 0%), el deterioro visual (RR 0,55, IC del 95%: 0,24 a 1,23; 166 niños; estudios = 2; I<sup>2</sup> = 0%) o el deterioro auditivo (RR 0,64, IC del 95%: 0,04 a 9,87; 166 niños; estudios = 2) el deterioro intelectual en la edad adulta (RR 0,24; IC del 95 %: 0,01 a 4,95; 273 participantes; estudios = 2 Heterogeneidad no aplicable</p>	<p>Solo 1 ECA (Kari 1994) evaluó retraso del desarrollo (RR 0.64; IC95 0.14-2.98; n = 82) Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57) Test for subgroup differences: Not applicable y función cognitiva adulta; los autores señalan datos “escasos” Behavioural/learning difficulties in childhood (Dificultades conductuales y aprendizaje): 0.86 [0.35, 2.09] Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.74) Test for subgroup differences: Not applicable 1 ECA</p>	<p>La revisión no estratificó estos desenlaces por grupos GA (&lt;28 s, &lt;34 s, 34-37 s, ≥37 s); sólo reportó “neurodevelopmental disability” global a 2 años (RR 1.02, IC 95% 0.85-1.22) . Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0.10, df = 1 (P = 0.75); I<sup>2</sup> = 0% Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82) Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.10, df = 1 (P = 0.75), I<sup>2</sup> = 0% (2 estudios Probablemente haya poca o ninguna diferencia entre la dexametasona y la betametasona en el riesgo de discapacidad del desarrollo neurológico en el seguimiento (RR 1,02; IC del 95 %: 0,85 a 1,22; 2 ensayos, 1151 lactantes; evidencia de certeza moderada).</p>	<p>No reportado</p>	<p>Mental Developmental Index (MDI) &lt;70 índice de desarrollo mental menor de 70 (dos estudios, 775 niños, prevalencia del 28,8% en niños tratados y del 37,9% en niños no tratados, RR 0,875, IC 95% 0,804-0,952) . Cognitive Development-Wechsler Scales of Intelligence: Verbal Intelligence Quotient – VIQ N: 4, I2 = 39% RR: -0.066 (IC 95% - 0.175 to 0.043)</p>	<p>“neurodevelopmental impairment (NDI)” incluyó cognición (cociente mental &lt; 1 SD por debajo de la media) a 2 años. RR 0.97 (95% CI 0.85–1.10), sin efecto significativo, en niñez temprana (2 a 5 años) población de 2 a 5 años: Sobrevivir sin NDI: RR 1.01 (95% CI 0.98–1.04; 3 845 niños) → sin efecto significativo . Sobrevivir sin NDI mayor: RR 1.02 (95% CI 0.98–1.05; 1 816 niños) → sin efecto significativo Población 5 A 8 AÑOS: Sobrevivir sin neurocognitive impairment: RR 1.01 (95% CI 0.95–1.08; 963 niños) → sin efecto significativo . Sobrevivir sin mayor neurocognitive impairment: RR 1.00 (95% CI 0.97–1.04; 2 682 niños) → sin efecto significativo. Cognición o funciones ejecutivas: RR 0.96 (95% CI 0.72–1.29; 897 niños)</p>	<p>4 estudios Supervivencia sin discapacidad grave a los 2 años: RR: 0.98 (IC 95 %: 0.79–1.20) – sin diferencia significativa Índice de Desarrollo Mental (MDI, Bayley): No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos (valor promedio similar; p = 0.29 en el subgrupo de 1 642 niños evaluados).</p>	<p>RESULTADOS DOSIS REPETIDAS VS DOSIS UNICA supervivencia libre de cualquier discapacidad (RR 1,01; IC del 95 %: 0,97 a 1,05; dos ensayos, 3155 lactantes (2 estudios) Heterogeneity: TauQ=0; ChiQ=0.04, df=1(P=0.84); IQ=0% Test for overall effect: Z=0.52(P=0.6) supervivencia libre de cualquier discapacidad importante (RR promedio 1,01, IC del 95%: 0,92 a 1,11; I<sup>2</sup> = 88%, Tau<sup>2</sup> = 0,00, efectos aleatorios, dos ensayos, 1317 lactantes cualquier discapacidad en el seguimiento infantil (RR 0,98; IC del 95 %: 0,83 a 1,16; un ensayo, 999 lactantes); Total events: 56 (Repeat), 71 (Single) Heterogeneity: TauQ=0.49; ChiQ=1.73, df=1(P=0.19); IQ=42.1% Test for overall effect: Z=0.13(P=0.9) discapacidad importante en el seguimiento durante la infancia (RR 1,08; IC del 95 %: 0,31 a 3,76; dos ensayos, 1256 lactantes; 2 estudios I2: 42 % resultado compuesto grave en el seguimiento infantil (RR 0,99; IC del 95%: 0,87 a 1,12; dos ensayos, 3164 lactantes 1 estudio RESULTADOS DOSIS REPETIDA VS PLACEBO: retraso del desarrollo (RR 0,97; IC del 95 %: 0,84 a 1,13; tres ensayos, 3202</p>	<p>No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo</p>
---	---	---	---	--	---------------------	--	--	--	--	--

										<p>lactantes );  ceguera (RR 1,17; IC del 95 %: 0,65 a 2,10; dos ensayos, 3151 lactantes - Análisis 1,83 );  sordera (RR 0,85; IC del 95 %: 0,29 a 2,52; tres ensayos, 3405 lactantes);  parálisis cerebral (RR 1,03; IC del 95 %: 0,71 a 1,50; cuatro ensayos, 3800 lactantes ) (Se observó una variación de más de 10 veces en la tasa de parálisis cerebral entre los ensayos);  índice de desarrollo mental (IDM) (DM 1,23, -0,65 a 3,11, dos ensayos, 1162 lactantes; índice de desarrollo psicomotor (PDI) (DM 0,40, -1,75 a 2,55, un ensayo, 958 lactantes -</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

<b>Desenlace evaluado cognitivo pretérmino tardío</b>	Sí (late-preterm: aumento del riesgo de deterioro cognitivo, aHR 1.12) (IC 95%1.05-1.20)	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global	cualquier trastorno del desarrollo neurológico o del comportamiento en niños nacidos a Pretérmino tardío; razón de riesgo ajustada: Adjusted hazard ratio: 1.12 (1.05 to 1.20) un estudio, 25.668 niños, certeza baja). NOS 7 (13) Population based cohort (n=1) GRADE BAJA CERTEZA	No reportado	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas	No reportado:	No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo.
<b>Desenlace evaluado cognitivo a término</b>	Sí (aHR 1.16 IC 95% 1.16 (1.10-1.21) trastornos cognitivos probados o sospechados)	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global	Entre los niños nacidos a término, la exposición temprana a corticosteroides prenatales versus ninguna exposición se asoció con mayores riesgos de cualquier trastorno del desarrollo neurológico o del comportamiento a largo plazo en estudios poblacionales (p. ej., cualquier trastorno del desarrollo neurológico o del comportamiento en niños nacidos a término, razón de riesgo ajustada 1,47, intervalo de confianza del 95%: 1,36 a 1,60, un estudio, 641.487 niños, certeza baja). NOS 7 (13) Population based cohort (n=1) GRADE BAJA CERTEZA	No reportado	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas	No reportado:	Deterioro neurosensorial (compuesto de ceguera, sordera o necesidad de ayudas visuales/auditivas) a 5 años: OR ajustado = 3.70 (IC 95 %: 1.57–8.75; 212 vs. 247 niños), es decir, 3.7 veces más riesgo de neurosensory impairment en el grupo de múltiples cursos, asociación estadísticamente significativa (p < 0.01). 1 solo estudio. (2 estudios)

<b>Desenlace evaluado adaptativo prematuro extremo</b>	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas	No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo
<b>Desenlace evaluado adaptativo pretamato temprano</b>	No reportado	No se sabe con certeza si los corticosteroides tienen algún efecto sobre el riesgo de que un niño presente dificultades de conducta o aprendizaje (RR 0,86; IC del 95 %: 0,35 a 2,09; participantes = 90; estudios = 1)	Retraso de neurodesarrollo: 0.49 [0.24 , 1.00] Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.74, df = 1 (P = 0.39); I <sup>2</sup> = 0% Test for overall effect: Z = 1.97 (P = 0.05) 2 estudios Intellectual impairment in childhood (Discapacidad intelectual) 0.86 [0.44 , 1.69] Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.80, df = 2 (P = 0.41); I <sup>2</sup> = 0% Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.67) Test for subgroup differences: Not applicable 3 estudios.	deterioro intelectual: retraso del desarrollo, cognitivo o del lenguaje (leve, moderado o grave) (RR 0,97, IC del 95%: 0,79 a 1,20; 1 ensayo, 1161 niños; evidencia de certeza moderada). Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.78) Test for subgroup differences: Not applicable	No reportado	No reportado	Se incluyó en niñez temprana la dimensión "H1" (Child behaviour Checklist y Behavior Rating Scale) que abarca aspectos adaptativos de conducta: RR 1.09 (CI 95% 0.79–1.51) y RR 1.16 (CI 95% 1.00–1.34) respectivamente, sin diferencia clara (2 a 5 años) población de 2 a 5 años: Retraso del desarrollo intelectual: RR 0.95 (95% CI 0.84–1.09; 3 581 niños) → sin efecto significativo Mental Developmental Index: DM 0.89 (95% CI –0.61 a 2.39; 1 627 niños) → sin diferencia significativa . Población de 5 a 8 años: No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas	No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo
<b>Desenlace evaluado adaptativo pretérmino tardío</b>	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas	No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo

<b>Desenlace evaluado adaptativo a término</b>	Trastorno mental/comportamental: aHR 1.47 (1.36-1.60) en niños a término (n= 3)	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas	No reportado:	No reportado
<b>Desenlace evaluado social prematuro extremo</b>	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas		No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo
<b>Desenlace evaluado social pretamuro temprano</b>	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas		No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo
<b>Desenlace evaluado social pretérmino tardío</b>	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas	No reportado:	No reportado, no se pudo analizar por gran heterogeneidad reporte individual de cada artículo
<b>Desenlace evaluado social a término</b>	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado (La revisión no desagrega esos dominios por < 28 sem, < 34 sem, > 34 sem ni término; solo reporta "retraso del desarrollo" global)	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado, el artículo no diferencia edad gestacional solo indica < 34 semanas	No reportado:	No reportado