



## Nuevas evidencias sobre la nutrición del recién nacido prematuro y la lactancia materna.

Aguayo Maldonado J.  
Jefa de Sección de UGC de Neonatología. H. Infantil. Virgen del Rocío. Sevilla

**Resumen:** La leche materna ha sido redescubierta como uno de los factores claves en mejorar los resultados de los niños prematuros, sus efectos beneficiosos se extienden más allá del periodo neonatal y es reconocida como un estándar de calidad y de cuidados en las Unidades de Neonatología.

De hecho, algunos artículos sugieren que hay periodos de exposición críticos, relativamente cortos post-nacimiento donde el recibir la leche materna exclusiva o mayor cantidad de leche humana son especialmente importantes para optimizar los resultados en salud de los niños prematuros.

La medicina basada en la evidencia refuerza la balanza hacia el uso de leche materna en la prematuridad ya que ha demostrado reducir la incidencia de la infección, enterocolitis necrotizante, la retinopatía del prematuro y mejora la tolerancia digestiva, el desarrollo neurológico y evolución cognitiva.

Los investigadores concluyen que esta diferencia, cuando es considerada en perspectiva de salud poblacional, educacional y en coste social supone una enorme ganancia en términos de salud de los RN muy prematuros. Por ello, la puesta en marcha de bancos de leche donada para esta población de niños muy vulnerables es muy importante.

**Palabras clave:** leche materna, prematuridad, recién nacido prematuro.

**Abstract:** Breast milk has been rediscovered as one of the key factors in improving outcomes for premature infants, their beneficial effects extend beyond the neonatal period and is recognized as a standard of quality and care in the Neonatal Units.

In fact, some articles suggest that there are critical periods of exposure, relatively short post-birth where the receiving breast milk exclusively or greater amount of human milk are especially important for optimizing the health outcomes of preterm infants

The evidence-based medicine strengthens the balance towards the use of human milk in preterm and shown to reduce the incidence of infection, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity and improve digestive tolerance, neurological development and cognitive development. Therefore, the implementation of donor milk banks for this population as vulnerable is very important.

Researchers conclude that this difference, when considered in perspective of population health, educational and social cost is a huge gain in terms of health of very premature newborns.

**Keywords:** breast milk, preterm, premature newborn.

Recibido: 11-06-11 Aceptado: 20-09-11

Vox Paediatrica 2011; XVIII(2):51-60

## Introducción

Desde hace ya bastante tiempo, la leche materna es universalmente aceptada como el mejor alimento para todos los recién nacidos incluidos los prematuros y los niños enfermos e inmuno-comprometidos. Su amplia gama de componentes bioactivos, inmunológicos, factores de crecimiento etc, han dado como resultados mejoras en las funciones digestivas, defensivas de factores de crecimiento que influyen en los resultados a largo plazo y en el crecimiento y en su desarrollo <sup>1,2</sup>.

La leche materna ha sido redescubierta como uno de los factores claves en mejorar los resultados de los niños prematuros, sus efectos beneficiosos se extienden más allá del periodo neonatal y es reconocida como un estándar de calidad y de cuidados en las Unidades de Neonatología.

En relación a la prematuridad, y en concreto con los recién nacidos muy prematuros, uno de los principales problemas que plantean es el hecho de la interrupción brusca de la nutrición vía transplacentaria, que hace que exista una gran privación de los componentes nutricionales y defensivos que, van a ser adquiridos en condiciones óptimas, en el último trimestre del embarazo. Por otra parte, la prematuridad en sí misma conlleva una gran inmadurez funcional de todos los órganos y sistemas fisiológicos así como enfermedades y complicaciones específicas que hace aún más difícil la nutrición y el manejo de la transición de la vida fetal a la vida neonatal <sup>3</sup>.

Por ello, satisfacer las necesidades nutricionales de los niños que nacen prematuramente y antes de tiempo es un desafío aún mayor a menor edad gestacional, siendo esencial para su supervivencia, crecimiento y desarrollo, el mantener una nutrición adecuada.

Existe una amplia investigación y documentación sobre los grandes beneficios de la Leche Humana (LH) para la infancia, las mujeres, las familias y la sociedad que han quedado bien reflejadas en diversos documentos de los diferentes organismos nacionales e internacionales.

La población de los niños prematuros, tienen mayores necesidades nutricionales que los nacidos a término, siendo dichas necesidades mayores cuanto más inmaduro sea el niño prematuro. Muchos de los nutrientes adquiridos vía transplacentaria durante el último trimestre (*grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos*) serán deficitarios en dichos bebés. Y además deben alcanzar el crecimiento que no han podido conseguir intraútero. La leche materna es el mejor alimento para los RN a término y para los pretérminos, a pesar de que en estos últimos y en algunos casos concretos, ha de ser suplementada con fortificantes <sup>1</sup>.

La fortificación con leche materna para los prematuros, no siempre será necesaria, pero en el caso de que se requiera dicha fortificación, debe de realizarse hasta

que el prematuro alcance la edad gestacional del recién nacido a término o bien hasta que pueda ser alimentado directamente al pecho <sup>1</sup>.

## Beneficios de la leche materna

La superioridad nutricional e inmunológico de la leche materna está bien documentada en la literatura <sup>4,5</sup>. Los beneficios de la alimentación con LH para los niños prematuros han demostrado su eficacia a corto y largo plazo e incluyen: reducción en la incidencia de infecciones nosocomiales, mejora de la tolerancia alimentaria; menor reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC); en la incidencia de la retinopatía del prematuro (ROP) y enfermedad pulmonar crónica;. Mejores resultados en el desarrollo neurológico y madurativo; menor incidencias de reingreso hospitalario; mayor vinculación con la familia, mayor participación e interacción materna así como una mejora en las capacidades de las funciones maternas <sup>3 6 7 8 9 10</sup>.

Los mecanismos por los que la leche humana (LH) provee esta protección son variados y sinérgicos<sup>3 11</sup>

En resumen, estos mecanismos incluyen la especificidad de especie, con componentes específicos de la LH que no están presentes en la leche de otros mamíferos, entre ellos la gran cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, proteínas y un gran número de oligosacáridos. La LH también contiene líneas múltiples de células madres indiferenciadas, con el gran potencial que ello implica a lo largo de la vida. Además presenta propiedades protectoras de la membrana mucosa, factores anti-infecciosos, anti-inflamatorios, inmunológicos y epigenéticos<sup>12</sup>.

Recientes evidencias sugieren que el impacto de la LH en mejorar los resultados de salud y de reducir el riesgo de morbilidades específicas de la prematuridad puede estar ligado a periodos de exposición críticos en el periodo post-natal durante los que el uso de leche humana exclusiva y el evitar la introducción de fórmula puede ser más importante <sup>3 7 11 13 14</sup>

Asimismo, puede haber otros periodos donde la cantidad de leche humana recibida, aunque no sea necesariamente LH exclusiva pueda ser lo más importante.

En lo que respecta a los estudios clínicos y de investigación asociados y relacionados con la prematuridad ha existido una falta de estandarización de definiciones sobre el significado de **“alimentación con leche materna”** lo que hace difícil la comparación de resultados. Por ello, las mejoras cualitativas que se han ido realizando a lo largo de los años sobre mejorar la alimentación con leche materna, no identifican cuándo se recibió dicha leche, cuándo se inicia la lactancia materna exclusiva y cuanta dosis de leche humana fue recibida. La **Dra. Meier** en uno de sus artículos <sup>3</sup> revisa el concepto de **“periodos de exposición y de dosis”** de alimentación con LH donde la lactancia exclusiva con LH o dosis altas de LH parecen tener un mayor impacto

sobre morbilidades específicas de la prematuridad.

De hecho, algunos artículos sugieren que hay periodos de exposición críticos, relativamente cortos post-nacimiento donde el recibir la leche materna exclusiva o mayor cantidad de leche humana son especialmente importantes para optimizar los resultados en salud de los niños prematuros y reducir el riesgo de intolerancia a la alimentación enteral, infección nosocomial, y enfermedades de base inflamatoria tales como la NEC<sup>15 16 17</sup>.

### **Reducción de la incidencia de la infección y mejora en la tolerancia:**

Los niños prematuros son personas muy inmunocomprometidas al nacimiento. La gran variedad de componentes inmunológicamente activos en la LH, tales como la Ig A secretora, lisozima, lactoferrina e interferón, protegen al RN muy inmaduro frente a la infección. Los componentes inmunológicos de la LH se han encontrado en mayor concentración en el calostro que en la leche humana madura y dichos componentes están en concentraciones más elevadas en la leche de madre de niños prematuros comparada con la leche materna de RN a términos<sup>18</sup>.

Algunos autores comentan la importancia del periodo de exposición crítica para la alimentación con LH<sup>3</sup> y el hecho de la administración de calostro durante la introducción y avance de la alimentación enteral en el periodo postnatal precoz.

El calostro es secretado durante los primeros días postparto cuando las vías paracelulares en el epitelio mamario están abiertas y permiten la transferencia de anticuerpos de alto peso molecular, factores anti-inflamatorios, factores de crecimiento y componentes anti-infecciosos y otros componentes protectores en la producción láctea<sup>11 19</sup>.

El calostro, con un perfil similar de dichos factores de crecimientos, antiinflamatorios y anti-infecciosos al líquido amniótico, facilita la transición de la nutrición intrauterina a la extrauterina en mamíferos. Cuando el calostro es dado a los bebés durante el periodo postnatal precoz, los componentes protectores de alto peso molecular pueden pasar a través de las vías paracelulares abiertas al interior del tracto gastrointestinal del bebé.

Para los niños muy prematuros, la administración precoz de calostro puede compensar el periodo mas corto de tiempo de no recibir el líquido amniótico deglutido in útero. La administración inicial de calostro estimula el crecimiento rápido del área de superficie de la mucosa intestinal, facilita la endocitosis de proteínas e induce muchas de las enzimas digestivas<sup>20</sup>.

Algunos estudios pilotos muy recientes, sugieren que la administración de calostro orofaríngeo antes de la introducción de la alimentación trófica en grandes prematuros puede ser beneficiosa al mejorar la absorción de citocinas por el tejido linfóide orofaríngeo

e interferir localmente con la adhesión microbiana de la mucosa oral, lo que podría ser sumatorio al efecto beneficioso de la nutrición enteral trófica, pudiendo tener también un papel protector en las neumonías asociadas a la ventilación mecánica. Se precisan diseños de estudios bien controlados para contrastar dichas hipótesis<sup>21</sup>.

**Hylander et al**, 1998<sup>22</sup> observaron una menor incidencia de infección (*leche humana 29,3% vs fórmula 47,2%*) y de sepsis/meningitis (*19.5% vs fórmula 32.6%*) al comparar la leche humana frente a la leche de fórmula. La LH se correlacionó con un menor riesgo de infección (*OR:0.43; CI 95%:0.23-0.81*) y un menor riesgo de sepsis/meningitis (*OR = 0.47, 95% CI:0.23-0.95*).

La relación entre la dosis de leche materna y el efecto protector fue examinado de los datos derivados de un estudio de dos estrategias de alimentación para los bebés prematuros, la alimentación trófica en los días 4 vs 14 y el método de alimentación por sonda, continua versus intermitente<sup>23</sup>. Para todos los resultados medidos, el tipo de nutrición recibida fue la variable más importante. Los bebés alimentados con leche materna de forma predominante (*como promedio más de 50 ml / kg / día, aproximadamente un tercio de su alimentación*) tuvieron tasas significativamente más bajas de sepsis de inicio tardío y / o NEC (*31%*) y una menor estancia hospitalaria (*media 73 días*) frente a los lactantes alimentados con fórmula para prematuros (*55% y 88 días, respectivamente*). Una dosis de más de 50 ml / kg / día de leche humana también se ha demostrado que protege contra la sepsis de inicio tardío en un estudio de 4 semanas de los bebés prematuros, en comparación con dosis diarias de 1 a 24ml/kg ml y 25 a 49 / kg<sup>24</sup>.

El efecto de la leche materna en la tolerancia alimentaria se ha estudiado en 46 de 139 niños de MBPN. Los lactantes (*n = 15*) que recibieron leche materna demostraron una mejor tolerancia a la alimentación, en comparación con otros 2 grupos: lactantes que recibieron fórmula (*n = 19*) y los lactantes que (*n = 12*) recibieron leche humana donada y fórmula<sup>25</sup>.

### **Reducción de la incidencia de enterocolitis necrotizante**

La enterocolitis necrotizante (**NEC**) es una enfermedad grave gastrointestinal que afecta principalmente a recién nacidos muy prematuros y que conlleva una elevada morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes<sup>26</sup>.

La patogénesis no está muy definida a pesar de múltiples investigaciones, pero los factores tales como hipoxia, colonización con microorganismos patógenos, alimentación con fórmula, sepsis e injuria por repercusión isquémica en un intestino inmaduro y vulnerable siguen siendo los de mayor riesgo en la contribución

de la cascada inflamatoria que, en determinadas circunstancias, conllevan a la producción de la NEC. Estos mediadores inflamatorios, involucrados en la vía final común de la patogénesis de la NEC, incluyen endotoxina lipopolisacárida, factor activador de plaquetas, el factor de necrosis tumoral, y otras citoquinas conjuntamente, con prostaglandinas y leucotrienos así como el óxido nítrico<sup>27</sup>.

La evidencia sostiene que la alimentación enteral mínima de imprimación del tracto gastrointestinal, mediante tomas lentas, usando alimentación como agente trófico para estimular el desarrollo de la mucosa gastrointestinal, lo que constituye un método razonable para la alimentación enteral en **RNMBN**<sup>28</sup>. Para mejorar la función gastrointestinal y evitar el riesgo de la alimentación por vía intravenosa, en los niños prematuros se utiliza la nutrición enteral trófica con un incremento progresivo de nutrición enteral en los 7-10 días<sup>11</sup>.

El uso de leche humana ha demostrado su superioridad frente a la leche de fórmula al dar lugar a una incidencia significativamente más baja de NEC<sup>29 30 31</sup>.

**Lucas & Cole** en 1990 realizaron un estudio multicéntrico prospectivo sobre NEC y fue llevado a cabo en 926 prematuros: 11/253 (4,3%) RN recibieron leche materna únicamente, 16/437 (3,7%) recibieron fórmula más leche humana, y 24/236 (10,2%) recibieron sólo fórmula. En este estudio, los bebés que recibieron leche materna mostraron una fuerte disminución en la incidencia de NEC. En cambio no hubo disminución en la incidencia de NEC en los prematuros alimentados con fórmula<sup>31</sup>.

En una relativamente reciente revisión sistemática Cochrane no se encontraron ensayos randomizados que compararan la alimentación pretérmino con leche de su madre, leche donada o fórmula. Sin embargo, una revisión sistemática de 4 de los 3 ensayos sugirió que los niños **RNMBP** que recibieron leche humana donada (*LHD*) tuvieron una probabilidad 3 veces menor de desarrollar NEC (*RR* 0.34; *95% CI* 0.12 a 0.99), y 4 veces menor probabilidad de tener NEC confirmada (*RR* 0.25; *95% CI* 0.06 a 0.98) en comparación con los pretérminos que recibieron fórmula<sup>32</sup>.

La leche materna puede reducir la incidencia de NEC al disminuir la colonización bacteriana patógena, promover el crecimiento de la flora no patógena, la maduración de la barrera intestinal y disminuir la respuesta proinflamatoria. La leche materna también contiene la enzima acetil-hidrolasa factor activador de plaquetas (**PAF\_AH**), una enzima que puede modificar la actividad del FAP, mediador potencial de NEC. La leche humana interfiere con la adherencia de bacterias patógenas, proporcionando IgA polimérica y oligosacáridos. Con el fin de promover la colonización por bacterias no patógenas, la leche materna también contiene factores de crecimiento para bifidobacterias<sup>32 33</sup>. La combinación de un incremento en micro-organismos po-

tencialmente patógenos junto con la disminución de la **"flora normal"** encontrada en neonatos de pretérmino es uno de los factores que otorga a estos niños un riesgo incrementado de desarrollar enterocolitis necrotizante (NEC).

### Reducción de la incidencia de la retinopatía del prematuro

**Hylander y cols**<sup>9</sup> observaron que los RNMBP alimentados con leche materna presentaban una menor incidencia y menor severidad de la retinopatía del prematuro en comparación con los lactantes alimentados con fórmula (*OR*: 0.42, *95% CI*: 0.19 a 0.93) (*p*<0.03). La leche materna tiene un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados (**PUFAS**), que tienen actividad antioxidante, y pueden proteger las membranas de la retina.

### Mejora el neurodesarrollo y evolución cognitiva

Algunos estudios han demostrado que los RN prematuros alimentados con leche materna tienen mayores puntuaciones en el desarrollo a los 18 meses y mayor coeficiente intelectual evaluados en la edad escolar en comparación con los lactantes alimentados con fórmula<sup>34 35</sup>.

Los bebés prematuros que reciben leche materna tenían puntuaciones más altas en la escala motora que los bebés alimentados con fórmula a los 3 meses y 12 meses y mayores puntuaciones en la escala cognitiva a los 12 meses de edad corregida<sup>36</sup>.

En relación a los estudios sobre el neurodesarrollo se ha observado también una relación dosis respuesta. En un análisis secundario del **National Institute of Child Health and Human Development** que incluía a 1034 grandes prematuros de 19 UCIN de EEUU, **Vohr y cols** publicaron una relación dosis-respuesta entre la cantidad de leche humana recibida durante la estancia en UCIN y los resultados del desarrollo a los 18 meses<sup>37</sup> y a los 30 meses de edad<sup>38</sup> en el estudio de cohortes. Observaron que por cada 10 mL/kg/d de LH recibida en la UCIN existía una asociación dosis respuesta aumentada en las puntuaciones de los test de neurodesarrollo y neurocognitivo estandarizados así como un riesgo reducido de reingreso durante el primer año de vida. La mayor diferencia fue observada entre el grupo que fue alimentado con leche de fórmula exclusiva y los que recibieron dosis mayores de leche humana (110 mL/kg/d), con una ventaja de CI de 5 puntos para el grupo que recibió mayor cantidad de leche humana.

Los investigadores concluyen que esta diferencia, cuando es considerada en perspectiva de salud poblacional, educacional y en coste social supone una enorme ganancia en términos de salud de los RN muy prematuros.

## Bibliografía

1. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115(2):496-506.
2. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Primary care interventions to promote breastfeeding. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):560-4.
3. Meier P, Engstrom JL, Aloka B, Patel L, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the Use of Human Milk During and After the NICU Stay. *Clin Perinatol* 2010; 37: 217-245
4. Lawrence RA and Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession* (5th ed). 1999. St Louis: Mosby.
5. Riordan, J. *Breastfeeding and Human Lactation*. 3rd edition. Boston, MA: Jones and Bartlett, 2005.
6. British Columbia Reproductive Care Program (BCRCP), 2001. disponible en <http://www.perinatalservicesbc.ca/sites/bcrpc/files/Guidelines/General/MasterNutritionPartIIIPremBreastfeedingOctober2001.pdf>
7. Taylor SN, Basile LA, Ebeling M, et al. Intestinal permeability in preterm infants by feeding type: mother's milk versus formula. *Breastfeed Med* 2009;4(1):11-5.
8. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998;102(3):E38.
9. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, et al. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 2001;21(6):356-62.
10. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, et al. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116(2):400-6.
11. Patel AL, Meier PP, Engstrom JL. The evidence for use of human milk in very low-birthweight preterm infants. *Neoreviews* 2007;8(11):e459.
12. Rodríguez NA, Miracle DJ, Meier PP. Sharing the science on human milk feedings with mothers of very-low-birth-weight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005;34(1):109-19.
13. Meier PP, Engstrom JL. Evidence-based practices to promote exclusive feeding of human milk in very low-birthweight infants. *Neoreviews* 2007;8(11):e467.
14. Claud EC, Walker WA. Bacterial colonization, probiotics, and necrotizing enterocolitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42,(Suppl 2):S46-52.
15. Furman L, Taylor G, Minich N, et al. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(1):66-71.
16. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, et al. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2007;27:428-33
17. Sisk PM, Lovelady CA, Gruber KJ, et al. HM consumption and full enteral feeding among infants who weigh  $\leq$  1250 grams. *Pediatrics* 2008;121(6):e1528-33.
18. Gross SJ, Buckley RH, Wakil SS. Elevated IgA concentration in milk produced by mothers delivered of preterm infants. *Journal of Pediatrics* 1981; 99(3):389-393.
19. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(1):13-34.
20. Sangild PT, Siggers RH, Schmidt M, et al. Diet- and colonization-dependent intestinal dysfunction predisposes to necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *Gastroenterology* 2006;130(6):1776-92.
21. Rodríguez, N A; Meier, P; Groer, M; Zeller J. A Pilot Study to Determine the Safety and Feasibility of Oropharyngeal Administration of Own Mother's Colostrum to Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Advances in Neonatal Care* 2010; 10 (4): 206-212
22. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 102(3): e38
23. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk vs preterm formula. *Pediatrics* 1999;103:1150-7.
24. Furman L, Taylor G, Minich N, et al. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:66-71
25. Urazee F and Gross SJ. Improved feeding tolerance and reduced incidence of sepsis in sick very low birthweight (VLBW) infants fed maternal milk. *Pediatric Research* 1989; 25(4): 298A.
26. Neu J. Enterocolitis necrotizante: un update. *Acta Pædiatrica*, 2005; 94(Suppl 449): 100-105
27. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 6-23.
28. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;111:529-34.
29. Lucas A and Cole TJ. (1990) Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990;. 336: 1519-23.
30. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in

preterm infants: systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003; 88: F11-F14.

**31.** Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk vs preterm formula. Pediatrics 1999;103:1150-7.

**32.** Ng SCY (2001) Review article: Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. J.Paediatric Child Health 2001; 37: 1-4.

**33.** Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. The FASEB Journal 2001; 15(8): 1398-1403.

**34.** Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G and Leeson-Payne C. Breastmilk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. Lancet 1992; 339:261-264.

**35.** Lucas A, Morley R, Cole TJ and Gore SM. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. Arch Dis Child 1994, 70: F141-F146

**36.** Bier JAB, Oliver T, Ferguson AE, Vohr BR. Human milk improves cognitive and motor development of premature infants during infancy. Journal of Human Lactation 2002; 18(4): 361-367

**37.** Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. Pediatrics 2006;118(1):e115-23.

**38.** Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Persistent beneficial effects of breast milk ingested in the neonatal intensive care unit on outcomes of extremely low birth weight infants at 30 months of age. Pediatrics 2007; 120(4):e953-9.