



Centro Hospitalario
PEREIRA ROSSELL



Déficit de vitamina B12 al nacer: impacto en el desarrollo a los 18 meses. Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay, 2024.

Autores: Virginia Del Curti ¹, Franco di Muro ¹, Luciana Rauback ¹, Nicole Tabachnik ¹, Yelitza Viera ¹, Lucia Yaguna ¹.

Orientadores: Dr. Mario Moraes², Dra. Helena Sobrero², Dra. Fabiola Castedo², Dra. Valeria Vezzano², Dra. Andrea Ghione² y Dra. María José Rivera³

Unidad Académica de Neonatología del Centro Hospitalario Pereira Rossell,
Montevideo, Uruguay, 2024.

Ciclo de Metodología Científica II-2024.
Grupo 50

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2024-Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Unidad de Neonatología del Centro Hospitalario Pereira Rossell - Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

³ Unidad de Neuropediatría del Centro Hospitalario Pereira Rossell - Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Índice

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Objetivos.....	9
Metodología.....	10
Consideraciones éticas.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	17
Conclusiones.....	19
Referencias bibliográficas.....	20
Agradecimientos.....	23
Anexo.....	24

Índice Tablas y Figuras

Características de la Población Estudiada

Tabla I.....	14
---------------------	-----------

Asociaciones entre el déficit de vitamina B12 y Neurodesarrollo

Tabla II.....	14
----------------------	-----------

Regresión logística: déficit de vitamina B12 y Neurodesarrollo

Tabla III.....	15
-----------------------	-----------

Gráfico de Tendencia de las Probabilidades de No Cumplir con los Criterios de Neurodesarrollo Según los Niveles de Vitamina B12

Figura 1.....	15
----------------------	-----------

Asociación entre el déficit de vitamina B12 y Anemia hasta los 18 meses

Tabla IV.....	16
----------------------	-----------

Asociaciones entre el déficit de vitamina B12 y Parámetros de Antropometría

Tabla V.....	17
---------------------	-----------

Asociaciones entre el Déficit de Vitamina B12, Neurodesarrollo y la presencia de Anemia

Tabla VI.....	17
----------------------	-----------

Resumen

Introducción: La vitamina B12 (cobalamina), pertenece al grupo de vitaminas hidrosolubles, que a diferencia de otras vitaminas, no es producida por el cuerpo humano, por lo que debe ser adquirida mediante la alimentación, principalmente por alimentos de origen animal, como por ejemplo carnes, huevo y leche. La misma tiene un rol fundamental en el neurodesarrollo por su participación en la formación y mantenimiento de la vaina de mielina, que tiene como función proteger los axones neuronales y permitir la transmisión de los impulsos nerviosos entre el cerebro y la médula espinal, para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central.

Objetivo: Este estudio busca determinar la asociación entre el déficit de vitamina B12 de recién nacidos y el desarrollo a los 18 meses.

Material y método: Como sujetos de investigación participarán los lactantes del estudio "Relación entre la nutrición en el embarazo y los niveles de ferritina y vitamina B12 en el cordón umbilical" realizado entre septiembre del 2021 y octubre del 2022 en el Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Resultados: Se realizó un estudio observacional en una muestra de 87 niños de 18 meses de edad, clasificando a los participantes en dos grupos: con y sin déficit de vitamina B12. Las áreas de neurodesarrollo (social, motora, lenguaje, coordinación) fueron evaluadas a través del método de screening realizado por pediatras en Uruguay a los 18 meses de edad. Las variables nutricionales (peso, altura, perímetro cefálico) fueron clasificadas de acuerdo a percentiles. Se realizó un análisis comparativo mediante la prueba de Chi Cuadrado y adicionalmente, se efectuó un análisis mediante regresión logística.

Conclusión: No se encontraron diferencias significativas en el neurodesarrollo y variables antropométricas entre los niños que tuvieron déficit de vitamina B12 al nacer y los que no tuvieron dicho déficit.

*Palabras claves: **Déficit de vitamina B12, Neurodesarrollo, Lactantes, Desarrollo infantil, Antropometría, Estudio observacional.***

Abstract:

Introduction: Vitamin B12 (cobalamin) is a water-soluble vitamin that, unlike others, is not produced by the human body and must be obtained through diet, primarily from animal-based foods such as meat, eggs, and dairy products. It plays a crucial role in neurodevelopment by participating in the formation and maintenance of the myelin sheath, which protects neuronal axons and facilitates nerve impulse transmission between the brain and spinal cord, ensuring proper central nervous system function.

Objective: This study aims to determine the association between neonatal vitamin B12 deficiency and development at 18 months of age.

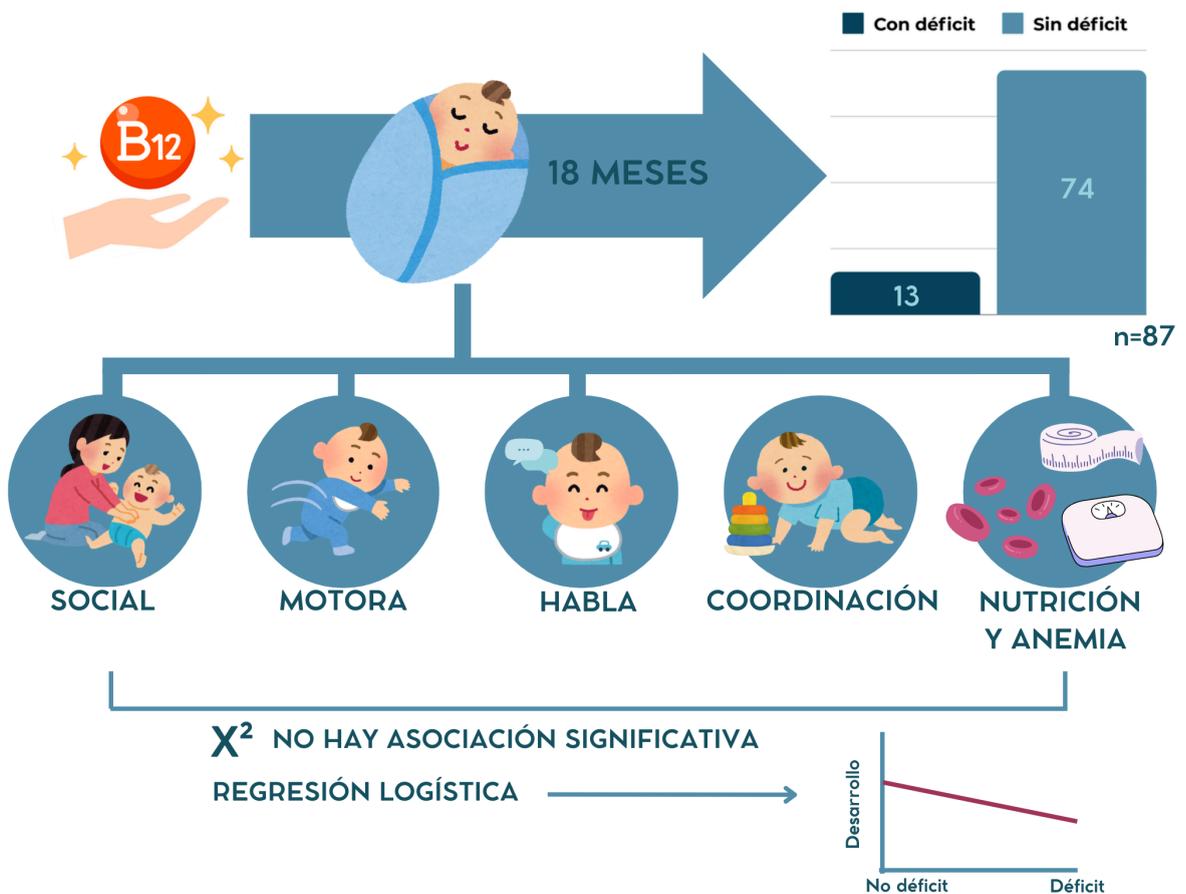
Materials and Methods: The study subjects are infants from the research project "Relationship between maternal nutrition during pregnancy and ferritin and vitamin B12 levels in umbilical cord blood," conducted between September 2021 and October 2022 at Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Results: An observational study was carried out on a sample of 87 children aged 18 months, classifying participants into two groups: those with and without vitamin B12 deficiency. Neurodevelopmental areas (social, motor, language, coordination) were evaluated using a screening method performed by pediatricians in Uruguay at 18 months of age. Nutritional variables (weight, height, head circumference) were classified according to percentiles. A comparative analysis was performed using the Chi-square test. Additionally, a logistic regression analysis was conducted.

Conclusion: No significant differences were found in neurodevelopment or anthropometric variables between children with neonatal vitamin B12 deficiency and those without.

*Key words: **Vitamin B12 deficiency, Neurodevelopment, Infants, Child development, Anthropometry, Observational study.***

Graphical abstract:



Introducción

La vitamina B12, también llamada cobalamina (por presentar cobalto en su molécula) forma parte de las vitaminas esenciales de nuestro cuerpo y junto con 9 vitaminas más, está agrupada dentro de las vitaminas hidrosolubles (1,2).

Tiene un rol central en diversos sistemas. Actúa a nivel del desarrollo, mielinización, sistema nervioso central, así como en el sistema hematopoyético mediante la formación de glóbulos rojos, síntesis de ADN, ARN, proteínas y lípidos. Cumple un rol fundamental en la formación de ADN durante la división celular, por lo que ante un déficit de vitamina B12, de vitamina B9 o de ambas vitaminas, no se realiza la correcta duplicación del ADN e impide el pasaje a la fase de mitosis (3).

En estas condiciones ocurre la formación de megaloblastos, que son células sanguíneas de gran tamaño, anormales, inmaduras, que carecen de función, no se encuentran desarrolladas y están presentes tanto en la sangre periférica como a nivel de la médula ósea (1,2).

Otras de sus funciones a nivel del sistema nervioso es el mantenimiento de la vaina de mielina, ésta protege a los axones neuronales mediante la formación de vainas que facilitan la transmisión de los impulsos nerviosos de manera correcta entre el cerebro y la médula espinal (1).

Aunque su rol sea tan primordial en el funcionamiento del sistema nervioso, nuestra microbiota intestinal no es capaz de producir la cantidad necesaria de vitamina B12 para cubrir las necesidades diarias. Por lo tanto, la alimentación es esencial para cubrir las necesidades fisiológicas de cada individuo. Se obtiene a través de distintos alimentos de origen animal (huevos, carne, leche), suplementos que contengan la vitamina e ingredientes fortificados (2). En general, la ingesta diaria recomendada es de 2,4 µg/día para adultos y 2,8 µg/día durante el embarazo y la lactancia (4). Se considera que hay déficit de vitamina B12 cuando los niveles séricos están por debajo de 200 ng/L (3).

Para su absorción luego de la ingesta, se necesita de la acción de factores propios de nuestro organismo. Mediante la acción del ácido clorhídrico y la pepsina, se produce una liberación de la cobalamina a través de las proteínas alimenticias. A continuación, la vitamina B12 se une al factor intrínseco (elaborado por las células parietales gástricas), que transporta la vitamina B12 a lo largo de todo el intestino delgado hasta el íleon terminal, donde, por medio de receptores específicos, se produce la absorción de la vitamina B12 hacia el plasma, que es transportada por la transcobalamina (2). Llega al hígado a través del sistema portal, en donde se transforma en las dos formas metabólicamente activas que adquiere: *metilcobalamina* y *5'-desoxiadenosilcobalamina*. Se almacena en el hígado, llegando a reservas tan elevadas, que para que se produzca una deficiencia deben pasar años sin consumirla (1).

La deficiencia de vitamina B12 es provocada en mayor medida por una ingesta dietética deficiente (individuos con desnutrición, vegetarianos o veganos, adultos mayores, mujeres embarazadas, individuos con consumo problemático de alcohol); cuando está disminuida la absorción intestinal (gastritis atrófica, síndrome de malabsorción, cirugía gastrointestinal); y por otras causas como las que se encuentran vinculadas a la ingesta de fármacos (antiácidos, metformina) (2,5).

Durante el embarazo, se transfiere al feto a través de la placenta. Una madre sin deficiencia de vitamina B12 tendrá un hijo con una buena reserva hepática al nacer de hasta 25 mg. En cambio, en madres con deficiencia, las reservas hepáticas de sus hijos al nacer son mucho menores (6). Los mecanismos de transferencia materno fetal de vitamina B12 no se conocen por completo, pero el transporte parece ser activo hacia el feto y facilitado por la transcobalamina. Aproximadamente el 70% de la vitamina B12 transportada a través de la placenta está unida a la transcobalamina, en contraste con los niveles en la sangre materna que son cercanos al 30%. Las concentraciones más altas de transcobalamina placentaria se correlacionan con niveles más altos de vitamina B12 en la sangre del cordón umbilical (5).

Al igual que los mecanismos de transferencia, los cambios metabólicos de la vitamina B12 durante el embarazo tampoco son por completo comprendidos. Los datos recopilados son previos a la disponibilidad de ensayos que midan biológicamente la vitamina. La mayor información se obtuvo de modelos animales. A partir de la absorción intestinal en el embarazo, se observó que en ratones hembras gestantes hay un aumento de receptores de cobalamina, del factor intrínseco y en la cantidad de vitamina unida a la mucosa ileal. El factor limitante que determina la cantidad de cobalamina absorbida está vinculado al número de receptores, que pueden explicar la mayor absorción de cobalamina oral por mujeres embarazadas y ratones (3).

Los efectos del déficit de vitamina B12 sobre el neurodesarrollo incluyen la afectación del tubo neural, retraso o regresión del desarrollo global, hipotonía, irritabilidad, apatía, anorexia, rechazo a los alimentos, epilepsia y trastornos

del movimiento (7). Múltiples ensayos lo comprueban. En el año 2021 se publica un caso clínico denominado "Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature" donde se estudió el caso de un lactante de 10 meses que presentó antecedentes de hipotonía progresiva, palidez y retraso en el crecimiento. Nacido a término tras un embarazo y parto sin complicaciones, hijo de una madre que siguió una dieta vegetariana durante varios años, que recibió lactancia materna exclusiva y tuvo un neurodesarrollo normal hasta los 6 meses de vida. Luego de los 6 meses, sus padres notaron que el lactante dejó de ganar peso y se volvió menos activo; se veía pálido, letárgico, no sonreía y no podía seguir objetos visualmente. Su peso se encontraba por debajo del percentil 3. De los resultados del laboratorio se desprendió que el lactante presentaba anemia macrocítica, hipoalbuminemia, bajos niveles de cobalamina, mientras que el nivel de folato se encontraba en rangos normales. Los niveles de Vitamina B12 de su madre también eran muy bajos. Luego de múltiples estudios se concluyó que la regresión psicomotora se debía a la deficiencia de vitamina B12 (8). Se realizó tratamiento con 1 mg de cobalamina intramuscular y mostró una pronta recuperación psicomotora-neurológica (8).

En el estudio "Maternal plasma vitamin B12 concentrations during pregnancy and infant cognitive outcomes at 2 years of age" realizado en Singapur, se analizó la asociación entre concentración de vitamina B12 plasmática materna entre las semanas 26 y 28 de gestación, y desarrollo cognitivo en los niños de hasta 24 meses; que fue evaluado por la escala de Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III para los 24 meses. Se analizaron un total de 443 madres e hijos. El mismo concluyó que la deficiencia materna de vitamina B12 se asoció a una peor cognición en niños de hasta 2 años comparado con niños de madres sin dicha deficiencia (9).

Al igual que en el anterior, durante el estudio "Maternal Vitamin B12 Status during Pregnancy and Early Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study" realizado en España en el año 2023, se realizó una comparación entre los niveles de vitamina B12 en madres e hijos y su posible repercusión a nivel del neurodesarrollo. Fue un estudio de cohorte prospectivo de 434 madres e hijos

donde se examinó el nivel de vitamina B12 al comienzo y final del embarazo, y el posible impacto en el neurodesarrollo de sus hijos a los 40 días de nacidos, a través de Bayley Scales of Infant Development-III. Se clasificaron en terciles según los niveles de vitamina B12, como resultado arrojó que los hijos de madres con niveles medios de vitamina B12 (tercil 2) durante el primer trimestre tuvieron puntuaciones más altas que los hijos de madres en el tercil más bajo, no vieron diferencias significativas entre los niveles de vitamina B12 del primer y el tercer trimestre. También concluyeron que los hijos de madres con niveles medios de vitamina B12 tienen más probabilidad de obtener una puntuación mayor a 75 en la escala de Bayley que los hijos de madres con bajos niveles (10).

En el estudio "Pre-conceptual Maternal Vitamin B12 Supplementation Improves Offspring Neurodevelopment at 2 Years of Age" publicado en 2021, se compararon las variables que fueron nombradas anteriormente. Este estudio se basa en un ensayo de intervención rural en adolescentes de aproximadamente 17 años de Pune, a los cuales se les proporcionó vitamina B12 (2 µg/día) desde la etapa preconcepcional hasta el momento del parto. Se utilizó la Escala de desarrollo infantil de Bayley a los 24-42 meses de edad para indagar acerca de los posibles efectos sobre el desarrollo neurológico de los niños (11). Se observó que los niveles en aquellos grupos de mujeres que fueron suplementados con vitamina B12 mejoraron durante la preconcepción y el embarazo (11). Por lo que la suplementación con vitamina B12 antes de la concepción, con una dosis similar a la recomendada diariamente, de 2 µg/día, mejoró las reservas de vitamina B12 de la madre y por consiguiente se expuso a sus hijos a presentar niveles más elevados de vitamina B12 durante el embarazo. El desarrollo neurológico de los niños a los 2 años de edad mostró mejor desempeño en el área del lenguaje y mayor desempeño cognitivo (11).

En Bhaktapur se estudió el efecto de la suplementación de vitamina B12 diaria en un estudio denominado "The effect of vitamin B12 supplementation during pregnancy on infant growth and development in Nepal: a community-based, double-blind, randomised, placebo-controlled trial", en este estudio se tomó de forma aleatoria a 800 mujeres que se encontraban embarazadas, de 20 a 40

años de edad que tenían hasta 15 semanas de embarazo y se las incluyó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego para medir el efecto de la suplementación diaria con 50 µg de vitamina B12 desde que comenzaron el embarazo hasta 6 meses posteriores al parto, con relación al neurodesarrollo y crecimiento infantil. El desarrollo neurológico fue evaluado por la escala de Bayley-III: Scales of Infant and Toddler Development-III a los 6 y a los 12 meses de edad. El crecimiento infantil fue evaluado mediante datos antropométricos a los 6 y a los 12 meses de edad. Se concluyó que no hubo ningún efecto beneficioso en la suplementación con vitamina B12 desde el comienzo del embarazo hasta los 6 meses posteriores al parto sobre el neurodesarrollo y el crecimiento infantil. Se encontró un posible efecto negativo sobre el rendimiento motor del lactante entre los 8 y 12 meses de edad. Por lo que los hallazgos del estudio respaldan las recomendaciones de la OMS actuales de no consumir vitamina B12 de forma rutinaria durante el embarazo a modo de suplementación (12).

Como vemos, se han realizado múltiples esfuerzos a nivel mundial para intentar determinar la eventual necesidad de suplementar con vitamina B12 durante el embarazo a madres con déficit. También, para determinar la posible repercusión a nivel del neurodesarrollo en sus hijos cuando el déficit fue durante el embarazo y/o lactancia. Queda, así entonces, demostrada la importancia de la vitamina B12 como factor vital en el neurodesarrollo de niños y niñas.

En Uruguay, en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en el año 2021, se evaluó la prevalencia de déficit de vitamina B12 en madres durante el puerperio inmediato. Incluyó 133 mujeres en el tercer trimestre de embarazo; se obtuvieron muestras de sangre periférica en el puerperio inmediato y se encontró que el 39.1% de las participantes presentaban déficit de vitamina B12, a pesar de tener una dieta omnívora, excepto en el caso de una participante vegana que recibía suplementación. Los autores plantean la necesidad de implementar políticas de salud pública para prevenir la deficiencia de vitamina B12 en embarazadas y madres lactantes debido a su

crucial importancia para la salud materno fetal y el posterior neurodesarrollo de los niños (3).

También en el estudio transversal "Prevalence and Indicators of Vitamin B12 Insufficiency among Young Women of Childbearing Age", llevado a cabo en Arabia Saudita, que incluyó a 346 mujeres de entre 19 y 30 años de edad. Se recomienda la suplementación de vitamina B12 junto con la realización de ejercicio diario en aquellas mujeres jóvenes que se encuentran en edad fértil y que presentan un nivel socioeconómico bajo, ya que la misma logró mejorar los niveles de Vitamina B12 en sangre. En este, se aplicó un cuestionario que incluía preguntas sobre la dieta diaria, el nivel socioeconómico, la realización de actividad física y antecedentes médicos relevantes. Se tomaron medidas antropométricas y muestras de sangre en ayunas. Se observó que el 6% de las participantes presentó deficiencia de vitamina B12. Fueron identificados algunos factores de riesgo para desarrollar dicha deficiencia, como lo son la edad avanzada, los bajos niveles de ingresos y el tiempo diario sentado ≥ 7 hs. (13).

Objetivos

Objetivo general:

- Describir las diferencias en el desarrollo en hijos de madres con deficiencia de vitamina B12 e hijos de madre sin deficiencia.

Específicos:

- Analizar el neurodesarrollo en lo motor, social, coordinación y lenguaje entre ambas cohortes, a través de la historia clínica en el control de los 18 meses.
- Describir si existe asociación entre la presencia de anemia y el déficit de vitamina B12.
- Comparar las medidas antropométricas entre ambas cohortes.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, dirigido a niños cursando la primera infancia que fueron participantes en el estudio denominado "Relación entre la nutrición en el embarazo y los niveles de ferritina y vitamina B12 en el cordón umbilical" y que tenían completa la valoración del desarrollo a los 18 meses de edad en el control pediátrico.

Se realizó un reclutamiento retrospectivo de una cohorte previamente estudiada.

Los datos obtenidos a partir del análisis de la historia clínica electrónica de cada participante fueron: la evaluación del neurodesarrollo a los 18 meses de vida, datos antropométricos, nutricionales, la presencia de anemia y de patologías postnatales.

Los niveles de vitamina B12 al nacimiento se obtuvieron a partir de una base de datos anonimizada, derivada de la lista de pacientes que participaron en el estudio ya mencionado anteriormente.

Los criterios de exclusión definidos fueron no tener documentados los niveles de vitamina B12 al nacimiento, la presencia de patologías que interfieren con la absorción y metabolismo de la vitamina B12 y no contar con una historia clínica electrónica completa.

La evaluación del neurodesarrollo se realizó analizando sus cuatro áreas: motora, social, coordinación y lenguaje. Los participantes de este estudio fueron clasificados en 'cumple' si cumplían con todos los criterios evaluados para esa categoría, o 'no cumple' si no cumplían al menos uno de los criterios.

La variable anemia fue clasificada como valores de hemoglobina en muestras de sangre periférica por debajo de 11 g/dL (14).

Las variables nutricionales se clasificaron de acuerdo a la Guía nacional para la vigilancia del desarrollo del niño y la niña menores de 5 años. El índice nutricional peso/estatura fue clasificado como normopeso para aquellos

participantes que se encontraban entre el percentil 15 y el 85, sobrepeso/obesidad para los participantes con percentiles mayores a 85, y riesgo de emaciación/emaciación para los participantes con percentiles iguales o inferiores a 15 (15).

Los datos fueron importados a una planilla de Microsoft Excel donde se codificaron y anonimizaron. Posteriormente, se exportaron al programa JASP, versión 0.19.01, para realizar el análisis estadístico.

Con el fin de valorar la asociación entre las variables cualitativas, se utilizó la prueba de Chi Cuadrado para comparar el resultado en las diferentes áreas de la evaluación del desarrollo, se consideró un nivel de significación del 5%. Fueron comparados los resultados para los grupos según la deficiencia de vitamina B12.

Las variables dicotómicas 'neurodesarrollo' y 'déficit de vitamina B12' se analizaron mediante un modelo de regresión logística, tomando como variable dependiente el neurodesarrollo y como independiente el déficit de vitamina B12.

Consideraciones éticas

Los datos recabados fueron manejados de forma confidencial y con fines académicos. La información fue registrada en una planilla de Excel, de forma anonimizada.

Se cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

El estudio se encuentra registrado en el Ministerio de Salud Pública bajo el ID: 9074915.

Resultados

De los 146 participantes reclutados para el estudio "Prevalencia de déficit de vitamina B12 en sangre periférica de madres cursando el puerperio inmediato en el Centro Hospitalario Pereira Rossell", se incluyeron 87. Fueron excluidos 59 pacientes, 40 de ellos no contaban con registro de los datos de evaluación del desarrollo a los 18 meses; 18 no contaban con el valor correspondiente a la medición del nivel de vitamina B12 al momento del nacimiento y uno falleció.

Un 85% no presentaban déficit de vitamina B12 al nacer, mientras que 15% sí lo presentaban.

En cuanto a la variable neurodesarrollo, un 73.6% de los participantes lograron cumplir todos los criterios, y un 26.4% no cumplieron alguno de los criterios evaluados.

De la variable anemia, se observó que 66% del total no tenían anemia, mientras que 24% presentaban esta condición; 10% fueron excluidos por no contar con la información.

Las medidas antropométricas fueron registradas de acuerdo con los percentiles establecidos en el carné de control pediátrico del Ministerio de Salud Pública de Uruguay. En cuanto al estado nutricional, se identificaron tres categorías: 17.2% fueron clasificados con sobrepeso u obesidad, 69% presentaron normopeso, y 13.8% mostraron riesgo de emaciación.

La distribución de características de los niños evaluados se encuentra en la Tabla I.

Tabla I. Características de la Población Estudiada

Características Estadísticas		
Edad 18 meses	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Masculino	48	55.2%
Feminino	39	44.8%
Déficit de Vitamina B12		
No	74	85%
Si	13	15%
Anemia		
No	57	66%
Si	21	24%
Sin datos	9	10%
Neurodesarrollo		
Cumple todo	64	73.6%
No cumple	23	26.4%
Estado Nutricional		
Riesgo E./Emancipación	12	13.8%
Normopeso	60	69%
Sobrepeso/Obesidad	15	17.2%
N total	87	100%

Para analizar la asociación entre el déficit de vitamina B12 y neurodesarrollo fue utilizado un abordaje cualitativo donde se compararon las proporciones de participantes con déficit de vitamina B12 y su neurodesarrollo. Se aplicó el test de Chi Cuadrado, con un nivel de significación del 5%, según lo presentado en la tabla II. Los resultados mostraron un valor de $p=0.080$ para la prueba de Chi Cuadrado.

Tabla II. Asociaciones entre el déficit de vitamina B12 y Neurodesarrollo

Déficit de B12	Neurodesarrollo		
	No cumple	Cumple todo	Total
NO	17	57	74
% dentro de la fila	23%	77%	100%
SI	6	7	13
% dentro de la fila	46.2%	53.8%	100%
Total	23	64	87
% dentro de la fila	26.4%	73.6%	100%
	Valor	gl	p
X²	3.055	1	0,08
N	87		

Se propuso un modelo de regresión logística simple con el objetivo de evaluar si el déficit de vitamina B12 podría predecir la alteración en el neurodesarrollo (Tabla III).

El coeficiente de regresión para el déficit de vitamina B12 fue de -1.056, con un error típico de 0.621 y una razón de probabilidades de 0.348.

Tabla III. Regresión logística déficit de vitamina B12 vs Neurodesarrollo

Modelo	Desviación	AIC	BIC	gl	ΔX^2	p	R ² de McFadden	R ² de Nagelkerke	R ² de Tjur	R ² de Cox & Snell
M ₀	100.498	102.498	104.964	86			0,000		0,000	
M ₁	97.709	101.709	106.641	85	2.789	0,095	0,028	0,046	0,035	0,032
Coeficientes										
Wald Test										
Modelo		Estimar	Error Típico	Razón de Probabilidades	z	Estadístico de Wald	gl	p		
M ₀	(Constante)	1.023	0,243	2.783	4.210	17.720	1	2.559×10 ⁻⁵		
M ₁	(Constante)	1.210	0,276	3.353	4.378	19.167	1	1.198×10 ⁻⁵		
	Deficit de B12 (SI)	-1.056	0,621	0,348	-1.699	2.888	1	0,089		

Con base en esto, fue realizado una gráfica de probabilidad predicha del no cumplimiento de todos los criterios en el neurodesarrollo en función del déficit de vitamina B12, con el objetivo de facilitar la observación de la tendencia y las modificaciones de las probabilidades (Figura 1).

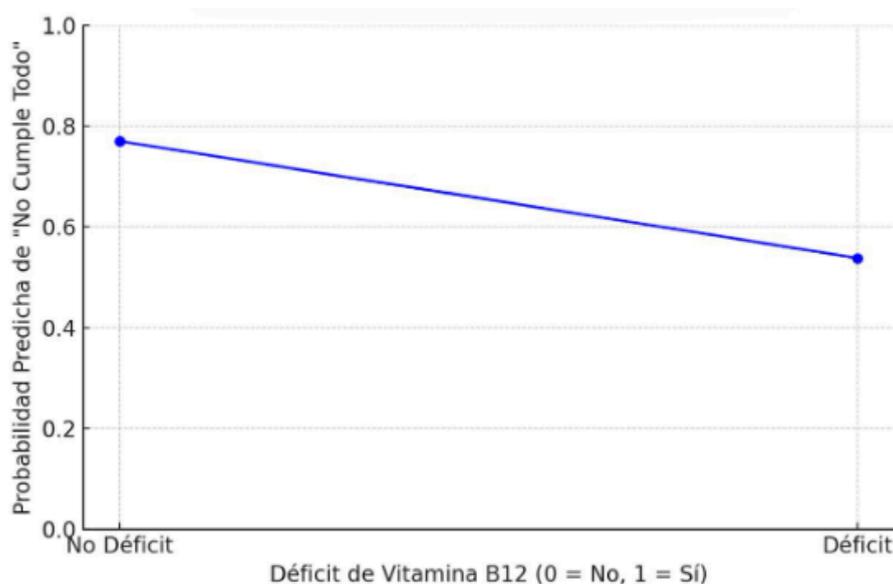


Figura 1. Gráfico de Tendencia de las Probabilidades de No Cumplir con los Criterios de Neurodesarrollo Según los Niveles de Vitamina B12

El parámetro anemia fue analizado en asociación con el déficit de vitamina B12 (Tabla IV). El total de niños en dicha evaluación fue de 78 niños, 9 de los niños fueron excluidos dado que no contaban con registro del valor de hemoglobina en los primeros 18 meses.

Al analizar la asociación de anemia y déficit de vitamina B12, en el grupo sin déficit, 23,9% de los participantes presentaron anemia, y el grupo con déficit representaba un 45,5% del total.

Se evaluó la asociación entre el déficit de vitamina B12 y anemia, el valor obtenido para X^2 fue 2.235 con 1 grado de libertad (df) y un valor $p=0.135$.

Tabla IV. Asociación entre el déficit de vitamina B12 y Anemia hasta los 18 meses

Déficit B12		Anemia		
		Si	No	Total
NO	Recuentos	16	51	67
	% fila	23.9 %	76.1 %	100%
SI	Recuentos	5	6	11
	% fila	45.5 %	54.5 %	100%
Total	Recuentos	21	57	78
	% fila	26.9 %	73.1 %	100%
		Valor	df	p
X^2		2.235	1	0,135
N		78		

Para analizar la asociación de las medidas antropométricas y el déficit de vitamina B12, fueron utilizadas tablas de contingencia de forma separada (Tabla V).

De los participantes sin déficit de vitamina B12, 14,9% fueron clasificados con sobrepeso/obesidad y 12,6% con riesgo de emaciación/emaciación. En el grupo con déficit, 2,2% fueron clasificados con sobrepeso/obesidad y 1,1% con riesgo de emaciación/ emaciación. Fueron analizadas las proporciones, y el test de Chi Cuadrado, que mostró un valor $p=0.747$.

Tabla V. Asociaciones entre el déficit de vitamina B12 y Parámetros de Antropometría

P/E resultado		Deficit de B12		
		NO	SI	Total
		50	10	60
Normopeso	% dentro de la columna	67.6 %	76.9 %	69 %
		13	2	15
Sobrepeso/obesidad	% dentro de la columna	17.6 %	15.4 %	17.2 %
		11	1	12
Riesgo emaciación/emaciación	% dentro de la columna	14.8 %	7.7 %	13.8 %
		74	13	87
Total	Columna	100%	100%	100%
Contrastes Chi-cuadrado				
		Valor	gl	p
X ²		0,583	2	0,747
N		87		

Al comparar las variables dicotómicas vitamina B12, neurodesarrollo y presencia de anemia tomando únicamente el déficit de vitamina B12 como criterio, la tabla de frecuencia demuestra que los niños que tuvieron déficit de vitamina B12 al nacer, que no cumplen todos los criterios de neurodesarrollo y que hayan tenido anemia en los primeros 18 meses suman un total de 27% de los niños con déficit de vitamina B12 (Tabla VI). Al excluir a los niños que no cumplen los criterios de desarrollo con el déficit de vitamina B12, sumando un total de 4, se demostró que 3 de ellos presentaron anemia, lo que corresponde a un 75%.

Tabla VI . Asociaciones entre el Déficit de Vitamina B12, Neurodesarrollo y la presencia de Anemia

Deficit de B12		Anemia primeros 18 meses	Desarrollo		
			No cumple	Cumple todo	Total
SI	Si		3	2	5
		% dentro de la colum	75%	29%	45%
		% del total	27%	18%	45%
	No		1	5	6
		% dentro de la colum	25%	71%	55%
		% del total	9%	46%	55%
Total			4	7	11
		% dentro de la colum	100%	100%	100%
		% del total	36%	64%	100%

Discusión

La vitamina B12 cumple un rol fundamental en diferentes sistemas del cuerpo humano, desde la etapa fetal hasta la vida adulta. Durante el embarazo, la recomendación de los requerimientos diarios de vitamina B12 aumentan, para promover el correcto desarrollo neurológico del fetal (1). Si bien esta relación está comprobada, distintos estudios que se han llevado a cabo apoyan la recomendación de la OMS de no suplementar en forma rutinaria a las embarazadas con vitamina B12.

Durante este estudio, no se encontró una diferencia significativa con relación al neurodesarrollo a los 18 meses de edad entre el grupo con deficiencia de vitamina B12 (valor $p=0.080$ para test de Chi Cuadrado) así como tampoco con el desarrollo de anemia durante este período de tiempo (valor $p=0.135$).

La bibliografía consultada a nivel internacional utiliza para la evaluación detallada del neurodesarrollo un test estandarizado como es el Test de Bayley, el cual debe ser aplicado por evaluadores certificados y en condiciones controladas(16); en esta investigación, la evaluación del mismo fue realizado según lo propuesto por la guía del desarrollo de los menores de 5 años de UNICEF y MSP de Uruguay Guía nacional para la vigilancia del desarrollo del niño y la niña menores de 5 años, con el objetivo de identificar signos de alerta para detectar desvíos del desarrollo y así realizar una oportuna intervención o derivación a especialista, según corresponda. A pesar de las diferencias en las metodologías de evaluación, todo parece indicar una concordancia respecto a que la evidencia presentada es insuficiente para establecer una relación entre el déficit de vitamina B12 durante el embarazo con un retraso del desarrollo durante la lactancia y etapa preescolar (14,15).

Tanto el presente estudio, como los otros consultados de la bibliografía, utilizan como población niños menores de 2 años de edad, a diferencia del estudio llevado a cabo en India durante el año 2019, donde se evaluó el neurodesarrollo en hijos de madres que recibieron suplementación con vitamina B12 en comparación con los que recibieron placebo a los 30 meses de vida. En este caso, sí se logró demostrar que, aquellos que recibieron

suplementación presentaron diferencias significativas con respecto al habla y lenguaje expresivo, evaluado mediante el Test de Bayley (17).

Sobre el estado nutricional de la población a los 18 meses, el 31% se encontraba en alguna categoría de malnutrición (riesgo de emaciación/emaciación o sobrepeso/obesidad). Un ensayo clínico realizado en China, con participantes procedentes de áreas rurales pobres de este país, encontró que la deficiencia de vitamina B12 en niños pequeños es común y está asociada con una baja ingesta dietética de este nutriente. La población estudiada se dividió en 3 grupos, donde a uno se le proporcionó una dieta basada en carne, a otro cereal fortificado y al último grupo cereal sin fortificar. Tanto el grupo que consumió carne como el grupo que consumió cereal fortificado tuvieron una mejoría en los niveles séricos de vitamina B12 (18).

Tomando en cuenta la bibliografía consultada, se observó que la nutrición con alimentos de origen animal y fortificados proporcionan la vitamina B12, así como también otros micronutrientes, que pueden contribuir a mejorar el estado nutricional e incluso favorecer el neurodesarrollo.

Consideramos importante hacer especial énfasis en el porcentaje de participantes sin déficit que presentaron anemia (23.88%) y aquellos con déficit que también presentaron anemia (45.46%). Si bien no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, el test de regresión logística aplicado posteriormente muestra una tendencia hacia un peor desarrollo en aquellos participantes con déficit de vitamina B12 en comparación a los que no tuvieron déficit.

Consideramos interesante ampliar el tamaño muestral para confirmar si el número de participantes en el presente estudio fue insuficiente para encontrar una asociación significativa.

En cuanto a las limitaciones de este estudio, es importante señalar que una de las principales limitantes radica en el tamaño de la muestra, que, aunque es representativa dentro de los criterios de inclusión, no necesariamente permite generalizar los resultados a una población más amplia. Es decir, el número

limitado de participantes con áreas del desarrollo afectadas podría haber influido en la capacidad del estudio para identificar diferencias no tan marcadas en las cohortes que se compararon. Esto reduce la significancia estadística del análisis.

Otro aspecto que debe considerarse es la limitación del instrumento usado para la evaluación del desarrollo. Aunque es una herramienta de pesquisa ampliamente utilizada en nuestro país, y de carácter obligatorio dentro del control del crecimiento a los 18 meses de edad, presenta ciertas restricciones en cuanto a su capacidad para captar todas las dimensiones del desarrollo infantil. La evaluación de las diferentes áreas, especialmente en casos donde las alteraciones son sutiles, podrían no estar correctamente representadas por limitaciones que el personal de salud tiene a la hora de evaluar, como la falta de tiempo durante la consulta, la presencia de factores externos que dificulten su aplicación y la experiencia del profesional que la realice. Estas limitaciones metodológicas pueden haber afectado la precisión de las mediciones y, en consecuencia, los resultados obtenidos.

Conclusiones

En este estudio no se logró encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre el déficit de vitamina B 12 al nacer y el desarrollo a los 18 meses. Sin embargo, se observó que los niños que no cumplen con alguno de los hitos del neurodesarrollo en el grupo con déficit de vitamina B12 46,2% son el doble que los niños sin dicho déficit 23%.

Asimismo, tampoco se evidenció una relación estadísticamente significativa entre el déficit de vitamina B12 y el riesgo de tener anemia en los primeros 18 meses de vida. No obstante, los que tuvieron dicho déficit presentaron un porcentaje mayor de anemia, creemos que este resultado puede haber estado influenciado por el tamaño pequeño de la muestra.

Consideramos de interés realizar un estudio con un número mayor de participantes y un seguimiento mayor en el tiempo, para de este modo poder

evaluar en forma más extensa el impacto del déficit de vitamina B12 en el desarrollo de los niños.

Referencias bibliográficas

1. Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. Vitamin B-12 and Perinatal Health. *Adv Nutr.* 1 de septiembre de 2015;6(5):552-63.
2. Moraes M, Sobrero H, Castedo F, Vaz Ferreira C, De los Santos JDL, Borbonet D, et al. Revisión bibliográfica: vitamina B12. 2022;
3. Sobrero H, Castedo F, Ceriani F, Cavalleri F, Santos JDL, Sosa C, et al. Prevalencia de déficit de vitamina B12 en sangre periférica de madres cursando el puerperio inmediato en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev Médica Urug.* 18 de diciembre de 2023;39(4):e204-e204.
4. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Puche-Cañas E. Vitamin B12: For more than just the treatment of megaloblastic anemia? *Rev Clínica Esp Engl Ed.* 1 de febrero de 2023;223(2):114-9.
5. Wirthensohn M, Wehrli S, Ljungblad UW, Huemer M. Biochemical, Nutritional, and Clinical Parameters of Vitamin B12 Deficiency in Infants: A Systematic Review and Analysis of 292 Cases Published between 1962 and 2022. *Nutrients.* enero de 2023;15(23):4960.
6. Casella EB, Valente M, de Navarro JM, Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Dev.* diciembre de 2005;27(8):592-4.
7. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr.* 1 de diciembre de 2018;148(suppl_4):1995S-2027S.
8. Hasbaoui BE, Mebrouk N, Saghir S, Yajouri AE, Abilkassem R, Agadr A. Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. *Pan Afr Med J.*

4 de marzo de 2021;38:237.

9. Lai JS, Mohamad Ayob MN, Cai S, Quah PL, Gluckman PD, Shek LP, et al. Maternal plasma vitamin B12 concentrations during pregnancy and infant cognitive outcomes at 2 years of age. *Br J Nutr.* junio de 2019;121(11):1303-12.
10. Cruz-Rodríguez J, Díaz-López A, Canals-Sans J, Arija V. Maternal Vitamin B12 Status during Pregnancy and Early Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients.* enero de 2023;15(6):1529.
11. D'souza N, Behere RV, Patni B, Deshpande M, Bhat D, Bhalerao A, et al. Pre-conceptional Maternal Vitamin B12 Supplementation Improves Offspring Neurodevelopment at 2 Years of Age: PRIYA Trial. *Front Pediatr.* 2021;9:755977.
12. Chandyo RK, Kvestad I, Ulak M, Ranjitkar S, Hysing M, Shrestha M, et al. The effect of vitamin B12 supplementation during pregnancy on infant growth and development in Nepal: a community-based, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 6 de mayo de 2023;401(10387):1508-17.
13. Al-Musharaf S, McTernan PG, Hussain SD, Aleisa KA, Alnaami AM, Wani K, et al. Prevalence and Indicators of Vitamin B12 Insufficiency among Young Women of Childbearing Age. *Int J Environ Res Public Health.* 22 de diciembre de 2020;18(1):1.
14. Atención pediátrica normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 9º Edición. Vol. 1. Montevideo, Avda. Gral. Venancio Flores 2125: Oficina del Libro; 2021. 851 p.
15. Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2024]. Guía nacional para la vigilancia del desarrollo del niño y la niña menores de 5 años. Disponible en:

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-para-vigilancia-del-desarrollo-del-nino-nina-menores-5>

16. Bayley N. Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III. 3. ed. San Antonio: Harcourt Assessment, Psych.Corp; 2006.
17. Thomas S, Thomas T, Bosch RJ, Ramthal A, Bellinger DC, Kurpad AV, et al. Effect of Maternal Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Outcomes in South Indian Children: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Matern Child Health J.* febrero de 2019;23(2):155-63.
18. Sheng X, Wang J, Li F, Ouyang F, Ma J. Effects of dietary intervention on vitamin B12 status and cognitive level of 18-month-old toddlers in high-poverty areas: a cluster-randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 13 de septiembre de 2019;19(1):334.

Carballo RH, Campistol Plana J, González Rabelino G. *Neuropediatría: fundamentos prácticos.* 1.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2023. 1380 p.

Department of Health. Obstetrics and Gynaecology. Clinical Practice Guidelines: Vitamin B12 deficiency: management during pregnancy. Canberra, 2021. Disponible en: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/HSPs/NMHS/Hospitals/WNHS/Documents/Clinical-guidelines/Obs-Gyn-Guidelines/Vitamin-B12-Deficiency-Management.pdf?thn=0>

Finkelstein JL, Fothergill A, Venkatramanan S, Layden AJ, Williams JL, Crider KS, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 8 de enero de 2024 ;2024(1).

JASP Team (2024). JASP (Version 0.19.1) [Computer software].

Srinivasan K, Thomas T, Kapanee ARM, Ramthal A, Bellinger DC, Bosch RJ, et al. Effects of maternal vitamin B12 supplementation on early infant neurocognitive outcomes: a randomized controlled clinical trial. *Maternal & Child Nutrition*. abril de 2017;13(2):e12325.

Agradecimientos

A quienes realizaron el estudio "Prevalencia de déficit de vitamina B12 en sangre periférica de madres cursando el puerperio inmediato en el Centro Hospitalario Pereira Rossell" a los cuales agradecemos profundamente, ya que gracias a su trabajo y a los datos recabados en dicho estudio, pudimos llevar a cabo el nuestro.

A nuestros orientadores Dr. Moraes, Dra. Sobrero, Dra. Castedo, Dra. Vezzano, Dra. Rivera por darnos la atención y el soporte necesario para realizar este estudio, y en especial agradecemos a la Dra. Ghione, la cual nos acogió con entusiasmo y comprensión, impulsándonos a superar los retos de este estudio. A todo el equipo de la Unidad de Atención Temprana en la Primera Infancia, del Hospital de la Mujer, en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, que nos recibieron con hospitalidad y disposición, brindándonos el espacio para poder desarrollar el trabajo.

A la Unidad de Neonatología del Centro Hospitalario Pereira Rossell y a la Facultad de Medicina de la UdelaR por brindarnos la oportunidad de realizar este estudio y poder crecer tanto académica como profesionalmente.

A la Unidad de Neuropediatría del Centro Hospitalario Pereira Rossell, los cuales brindaron apoyo para confeccionar el trabajo.

A los departamentos de Métodos Cuantitativos, Bioética y Medicina Preventiva y Social de la Facultad de Medicina UdelaR, por brindarnos las herramientas necesarias para la realización de este estudio.

No menos importante, queremos agradecer a nuestras familias y seres queridos que nos brindan su apoyo y amor diario para poder llegar hasta acá, contar con su aliento incondicional en cada paso de este proceso fue muy importante para nosotros, ya que nos impulsa a seguir y no rendirnos. Sin ustedes, nada de esto sería posible.

Anexo

Evaluación del neurodesarrollo a los 18 meses		
Motor	Se para solo	Sí/No
	Camina bien, solo, sin ayuda	
	Trepa muebles o escalones	
Coordinación	Introduce objetos grandes en otros	
	Introduce objetos pequeños en frascos o botella	
Social	Imita gestos con las manos	
	Bebe de la taza	
	Juega solo	
Lenguaje	Palabra, frase, nombra objetos	
	Señala dos partes de su cuerpo	
	Cumple órdenes sencillas	
	Señala dos partes de su cuerpo	
	Garabatea espontáneamente	