

Cianosis como manifestación de metahemoglobinemia

**Jesús
de Rubens-Figueroa,
Miriam E.
Jiménez-González,
Estivill Nuria
Francisco-Revilla**

Instituto Nacional de
Pediatria,
Secretaría de Salud,
Distrito Federal, México

RESUMEN

Objetivo: presentar las características clínicas y de laboratorio para el diagnóstico de metahemoglobinemia.

Material y métodos: estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional de los pacientes con diagnóstico de metahemoglobinemia, mediante revisión de los expedientes de los últimos 28 años, en el Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud. Se analizó ingestión de medicamentos, manifestaciones clínicas, oximetría de pulso, gasometría, niveles séricos de metahemoglobina, tratamiento y evolución de los pacientes.

Resultados: cinco pacientes masculinos y uno femenino, con edades entre cinco meses y 15 años de edad (media de nueve años). Cinco casos fueron adquiridos y uno congénito. La cianosis predominó como manifestación clínica. Los niveles séricos de metahemoglobina iniciales variaron entre 25 y 50 %. El tratamiento se llevó a cabo con azul de metileno intravenoso, exitoso en todos los casos.

Conclusiones: en los niños con cianosis en quienes se descarta enfermedad cardíaca y o pulmonar, debe sospecharse metahemoglobinemia. Para verificar el diagnóstico, evitar la enfermedad y dar el tratamiento oportuno, es necesario conocer los medicamentos que pueden provocar metahemoglobinemia, y sospechar enfermedad congénita.

SUMMARY

Objective: to present clinical and laboratory characteristics for diagnosing methemoglobinemia.

Methods: a retrospective revision of last 28 years medical records at the Pediatric National Institute in patients with diagnosis of methemoglobinemia. We review medical drug ingestion, symptoms, oxymetry, gasometry, blood levels of methemoglobin, treatment and evolution.

Results: five male patients and one female aged five months to 15 years were studied. Five cases were acquired and one was congenital. Cyanosis was the predominant clinical manifestation. Methemoglobin blood level was between 25 and 50 %. The treatment was with intravenous methylene blue with good results in all cases.

Conclusions: children with cyanosis who do not have cardiac or pulmonary disease, may have methemoglobinemia. It is necessary to know which drugs develop methemoglobinemia to make the diagnosis of congenital disease in children in order to give the early treatment.

Comunicación con:

Jesús
de Rubens-Figueroa.
Tel: (55) 1084 0900,
extensión 1228.
Fax: (55) 5568 8326.
Correo electrónico:
derubens@hotmail.com

Recibido: 30 de octubre de 2006

Aceptado: 23 de julio de 2007

Introducción

El concepto de metahemoglobinemia se acuñó desde 1845, cuando se describió un paciente con cianosis y sin cardiopatía.¹

La cianosis como signo clínico en pediatría se presenta con relativa frecuencia en los servicios de urgencias, y se manifiesta en gran variedad de enfermedades cardiopulmonares y sistémicas.

Palabras clave

- ✓ metahemoglobina
- ✓ cianosis
- ✓ intoxicación

Key words

- ✓ methemoglobin
- ✓ cyanosis
- ✓ poisoning

Al descartar alteraciones cardíacas o pulmonares como motivo de la cianosis debe sospecharse otras causas sistémicas, entre ellas metahemoglobinemia. La falta de respuesta a la administración de oxígeno y el examen cardiopulmonar normal sugieren transporte anormal de oxígeno por la hemoglobina. La metahemoglobina no tiene la capacidad de acarrear oxígeno, por lo que valores mayores de 1 o 2 % provocan hipoxia tisular, aun ante valores altos de presión de oxígeno.²⁻⁴

La metahemoglobinemia en la infancia puede ser congénita o adquirida y la etiología puede ser genética, nutricional, idiopática y tóxica.⁵

El objetivo de este trabajo es presentar la experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Distrito Federal, México, en niños con diagnóstico de metahemoglobinemia. Se revisaron los expedientes clínicos de seis pacientes con metahemoglobinemia, atendidos entre 1978 y 2006. Se registraron características clínicas (cuadro I), causas que provocaron la enfermedad, resultados de laboratorio, tratamiento y evolución. El diagnóstico fue efectuado con base en la observación clínica, por eliminación diagnóstica de otras causas de cianosis, determinación de niveles séricos de metahemoglobina y mejoría clínica inmediata posterior al tratamiento específico.

Casos clínicos

Paciente 1: niño de 10 años de edad, el cual un año antes del ingreso hospitalario tenía contacto diario con anilinas (tinte para zapatos). Tres meses antes de su ingreso presentó cianosis en labios y uñas de forma persistente. A la hospitalización, con cólico abdominal de un año de evolución y cianosis periférica ocasional. Exploración física: peso corporal de 45 kg, frecuencia cardíaca de 75 por minuto, cianosis periférica y dolor abdominal generalizado a la palpación profunda. Se descartó abdomen agudo y posibilidad de cardiopatía o neumopatía, por lo que se sospechó metahemoglobinemia.

Los niveles de hemoglobina fueron de 14 g/dL y los de metahemoglobina mayores de 15 %.

Se decidió tratamiento con azul de metileno a 1 mg/kg en solución glucosada a 5 %, 50 mL a pasar en 20 minutos, con control posterior de metahemoglobina de 8 %. Después de dos horas se administró una segunda dosis, con la cual los niveles de metahemoglobina descendieron a 6 % y desapareció la sintomatología.

Paciente 2: niño de cinco años tres meses de edad, cuyo padre ejercía la hojalatería. Posterior a la ingesta de solvente (dimetil amino benzeno) en cantidad no determinada, fue lle-

Cuadro I
Características de los seis niños con metahemoglobinemia

Pacientes	1	2	3	4	5	6
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad (años)	10	5	13	12	15	5 meses
Ingreso	1978	1992	1995	1999	2001	2004
Origen	Aye	Aye	Aye	Aye	Aye	Cyde
Síntomas	Dolor abdominal Acrocianosis	Cianosis Irritabilidad Vómito Taquicardia	Acrocianosis Taquicardia Irritabilidad Disnea	Cianosis	Cefalea Taquicardia Cianosis	Cianosis Hipotonía RPM Fatiga
Frecuencia cardíaca	75	120	115	80	106	140
Exposición	Anilinas	Dab	Dapsone	Dapsone	Anilinas	
Hemoglobina (g/dL)	14	13	14	12	15	16
Niveles de MHb	> 15 %	10-25 %	49 %	24 %	32 %	25 %

Aye = adquirida y exógena, Cyde = congénita y deficiencia enzimática, RPM = retraso psicomotor, Dab = dimetil-amino-benzeno, FC = frecuencia cardíaca por minuto, Hb = hemoglobina, MHb = metahemoglobina

vado seis horas después al servicio de urgencias con cianosis, irritabilidad, vómito e imposibilidad para caminar. A la exploración física, peso corporal de 22 kg, cianosis generalizada, irritabilidad, taquicardia de 140 por minuto, marcha atáxica.

Coloración “chocolate pardo” en la muestra sanguínea. La gasometría con aporte de oxígeno a 40 % por mascarilla mostró pH 7.29, PO₂ 120 mm Hg, PCO₂ 27.8 mm Hg, HCO₃ 13.6 mEq/L, CO₂T 14.5, con saturación de 82 %, hemoglobina de 12.9 g/dL. La concentración de metahemoglobina fue de 25 %. Se realizó broncoscopia, encontrando endobronquitis sin lesión en tubo digestivo.

El tratamiento fue a base de azul de metileno a 1 %, 25 mg diluidos en dos litros de solución fisiológica (1 mg/kg/dosis) en una sola dosis, y oximetazolina para el manejo de la endobronquitis. Hubo mejoría clínica en las siguientes horas, por lo que el paciente fue egresado.

Paciente 3: adolescente masculino autista de 13 años de edad. Once horas antes de su ingreso a urgencias ingirió 20 tabletas de 100 mg de dapsona. A la exploración física, peso corporal de 50 kg, frecuencia cardíaca de 115 por minuto, cianosis peribucal, irritabilidad y disnea. La coloración de la muestra sanguínea fue “achocolatada”: hemoglobina de 14 g/dL y concentración de metahemoglobina de 49.7 %.

El tratamiento fue lavado gástrico, administración de carbón activado a 20 % (1 g/kg/dosis), azul de metileno a 1 mg/kg/dosis para una hora, en una sola dosis, remitiendo la sintomatología en 12 horas. El paciente fue dado de alta por mejoría clínica en las siguientes horas.

Paciente 4: adolescente femenina de 12 años de edad, sin antecedente de importancia aparente para el padecimiento actual, que inició tres semanas previas a su ingreso con hipotermia, náusea, vómito, cefalea, dolor abdominal, dificultad respiratoria y acrocianosis.

A la exploración física, frecuencia cardíaca de 80 por minuto, peso de 48 kg, hipotermia, color azulado intenso peribucal, sin respuesta al oxígeno, dolor abdominal a la palpación.

La gasometría arterial inicial con oxígeno al medio ambiente (21 %) indicó pH 7.45 y PO₂ 131 mm Hg con saturación de 77 %; con aporte de oxígeno a 100 % saturó 84 %. Coloración “chocolate pardo” de la muestra sanguínea, ni-

veles de hemoglobina de 12 g/dL y de metahemoglobina de 24.2 %. Se decidió administrar azul de metileno (2 mg/kg) en forma intravenosa, con lo cual la saturación con oxígeno se incrementó a 93 %, desapareciendo la cianosis peribucal. Los niveles de metahemoglobina descendieron a 8.7 %. En forma posterior se administró ácido ascórbico (1 g/día), vía oral, y la saturación sin oxígeno fue de 94 % con oxígeno de 98 % y niveles de metahemoglobinemia de 1.6 %; la mejoría clínica fue notable, por lo que se decidió alta del servicio. Posterior al tratamiento se encontró que hubo ingesta de sulfona dapsona, medicamento usado por otro familiar para el acné.

Paciente 5: adolescente masculino de 15 años de edad. Antecedentes sin importancia para el padecimiento aquí referido, que se inició 20 horas antes del ingreso a urgencias al haber inhalado pintura en aerosol (tinte para cabello). Cefalea como única sintomatología. A la exploración física, peso corporal de 77 kg, frecuencia cardíaca de 106 por minuto, cianosis central.

Muestra sanguínea de color “chocolate pardo”, con nivel de metahemoglobinemia de 32 %. La gasometría arterial inicial mostró pH 7.45, PO₂ 61.3 mm Hg, PCO₂ 29.6 mm Hg, HCO₃ 20.3 mEq/L y saturación de 82 %, sin aporte de oxígeno complementario. Con oxígeno por mascarilla, 10 L/minuto, la gasometría no tuvo cambios significativos: pH 7.43, PO₂ 68 mm Hg, PCO₂ 31 mm Hg, HCO₃ 20 mEq/L y saturación de 86 %. El tratamiento fue con azul de metileno a 1 mg/kg/dosis a pasar en una hora, con lo que remitió la sintomatología una hora después.

Paciente 6: niño de cinco meses de edad. Desde el nacimiento presentó cianosis distal, cuatro meses después se generalizó la cianosis, la cual predominaba al esfuerzo. A la exploración física, frecuencia cardíaca de 140 por minuto, talla y peso bajos, cianosis ligera generalizada, retraso psicomotor, hipotónico, microtia unilateral. A la auscultación cardíaca, segundo ruido intenso. Saturación de 82 % que subió a 94 % al administrar oxígeno a altas dosis, persistiendo la cianosis.

Con ecocardiograma se encontró sin cardiopatía y con presión sistólica pulmonar de 44 mm Hg. La gasometría mostró PO₂ de 140 mm Hg y hemoglobina de 16 %. El nivel de metahemoglobina fue de 25 %, que disminuyó a 5 %

con la administración de azul de metileno a dosis de 1 mg/kg/dosis. Se aplicó una segunda dosis del medicamento (una hora después) y los niveles descendieron a 1.6 %, por lo que el paciente fue dado de alta a su domicilio.

A los 15 meses ingresó al servicio de urgencias con cianosis y fatiga, con PO₂ de 39 mm Hg y saturación de 64 % y niveles de metahemoglobina de 17 %. Mediante tratamiento con oxígeno desapareció la cianosis; se proporcionó 200 mg/día de ácido ascórbico. Se sospechó que la enfermedad fuera de origen congénito, por lo que se cuantificó hemoglobina M y deficiencia enzimática, resultando deficiencia de citocromo b5 reductasa tipo II. Actualmente se mantiene tratamiento con 100 mg/día de ácido ascórbico y oxígeno en forma ocasional, y vigilancia en consulta externa.

Discusión

La metahemoglobina se forma de la oxidación del hierro de la hemoglobina, con cambio de estado ferroso a férrico y desvió de la curva de la oxihemoglobina a la izquierda. La disminución de la afinidad de la hemoglobina al oxígeno se da con pH ácidos, en presencia de bióxido de carbono y 2-3 difosfoglicerato. Normalmente 2 a 3 % de la hemoglobina es oxidada diariamente a metahemoglobina. La metahemoglobina reductasa (NADH citocromo b5 reductasa) y la glutatión reductasa son las enzimas de mayor eficacia para reducir la metahemoglobina. La formación de metahemoglobinemia en forma adquirida se produce por drogas oxidantes o toxinas, y en la forma congénita por hemoglobinas anormales como la hemoglobina M (sustitución de histadina por tirosina), que se hereda en forma autosómica dominante, o por deficiencia en reductasas de forma autosómica recesiva.⁶⁻⁸

El gen regulador de la síntesis del citocromo b5 reductasa ha sido localizado en el cromosoma 22q 13. La deficiencia de la enzima reductasa ha sido clasificada en tipo I, generalizada, y tipo II, eritrocitaria. La última se dio en el paciente y se debe a deficiencia en la enzima de la membrana mitocondrial y en las células somáticas del retículo endoplásmico, manifestándose principalmente por desarrollo anormal y retardo mental severo.⁹

Las formas congénitas son inusitadas; la cianosis al nacimiento se asocia a trastorno neurológico y retraso mental.¹⁰

La forma adquirida es más común y puede ser endógena o exógena.^{6,11-13} Los efectos tóxicos (exógena) son resultado de la inhalación o ingestión de algún agente oxidante.^{7,11,13-16} La exposición a medicamentos es la causa más común de metahemoglobinemia (cuadro II). También la enfermedad puede ser de origen endógeno y las causas son múltiples: diarrea, infección, intolerancia a las proteínas de la leche, infección de vías urinarias, sepsis y acidemias orgánicas.^{6,10,17-21}

Los recién nacidos y lactantes menores son más sensibles que los adultos a agentes que producen metahemoglobinemia, debido a que la metahemoglobina fetal es más fácil de oxidar que la hemoglobina A, y el recién nacido tiene niveles más bajos de actividad de NADH-metahemoglobina reductasa, catalasa y gluta-

Cuadro II
Medicamentos que causan metahemoglobinemia^{5, 23, 26, 34-40}

Ácido acético (T)	Metilprednisolona (S)
Ácido nalidixico (O)	Miconazol (T)
Ácido benzoico (O)	Nitritos y nitratos (O)
Ácido pipemídico (O)	Noepinefrina (S)
Anilinas (T)	Norfloxacin (O)
Benzocaína (O) (T)	Oxitetraciclina (O)
Bismuto subsalicilato (O)	Prilocaína (S)
Bromclorofeno (O)	Primaquina (O)
Bupivacaína (S)	Procaína (S)
Cafeína (S)	Quinina (S)
Cefadroxilo (S)	Resorcinol (T)
Cefazolina (S)	Rifampicina (O)
Cloroprocaína (S)	Silicato de magnesio y aluminio (T)
Clorotimol (T)	Sulfacarbamida (O)
Cloroquina-primaquina (O)	Sulfacetamida (T)
Cianocobalamina (S)	Sulfadiazina (O)
Dapsone (O)	Sulfalene (O)
Dexametasona (S)	Sulfamerazina (O)
Dexpantenol (T)	Sulfametizole (O)
Difenhidramina (T)	Sulfametoxasole (S)
Etil-alcohol (T)	Sulfametrole (O)
Etidocaína (S)	Sulfamoxole (O)
Flutamida (O)	Sulfato cúprico (T)
Felipresina (S)	Sulfato de cobre (T)
Fenazopiridina (O)	Sulfisoxasole (O)
Fenilefrina (T)	Terizidone (O)
Hamamelis (T)	Tetracaína (S)
Hidroxocobalamina (S)	Tetraciclina (O)
Isoniazida (O)	Tiosulfato de sodio (T)
Levonordefrina (S)	Trimetoprim (S)
Lidocaína (S)	Valproato (O)
Magnesio (S)	Veratrol (T)
Mepivacaína (S)	Zinc (T)
Metenamine (O)	

T = tópico, O = oral, S = sistémico

tion-peroxidasa; también porque el pH gástrico elevado, causado por secreción ácida (debido a proliferación bacteriana) incrementa la conversión de nitratos de la dieta a nitritos, el producto tóxico.^{14,22}

En la infancia, la metahemoglobinemia debe ser sospechada en pacientes cianóticos que no responden al tratamiento con oxígeno y que no presentan alteraciones pulmonares o cardíacas. La coloración “achocolatada” de la muestra sanguínea es orientadora, además de determinar los niveles de metahemoglobina, saturación de oxígeno y gasometría arterial. En estos pacientes, la PO₂ es baja y no correlaciona con la saturación de oxígeno de la hemoglobina, la cual se encuentra normal en numerosas ocasiones.^{10,23-25}

La vida media de eliminación de la metahemoglobina es de 15 a 20 horas y los signos clínicos se normalizan en 24 a 72 horas. Los pacientes que cursan con niveles de metahemoglobina de 15 a 20 % presentan coloración azul violácea y coloración sanguínea “chocolate pardo” (la cual no cambia ante la exposición de oxígeno). Niveles de 20 a 50 % producen hipoxemia, peso bajo (por debajo de percentil 10 para la edad), letargia, cefalea, irritabilidad, taquipnea, disnea, debilidad, vómito, diarrea y síncope. Cifras entre 50 y 70 % ocasionan alteraciones sensoriales, depresión respiratoria, arritmias cardíacas, crisis convulsivas y coma. Las concentraciones mayores de 70 % son letales.²⁶⁻²⁸

El abordaje diagnóstico adecuado permite un tratamiento oportuno y un mejor pronóstico en la evolución de la enfermedad.

El tratamiento inicial debido a causa exógena comprende medidas de sostén: mantener la vía aérea permeable, oxígeno complementario y eliminación del agente causal. En ocasiones cuando la metahemoglobinemia no tienen consecuencias clínicas adversas, no necesita ser tratada. Ante exposición de grandes cantidades de oxidante o en niños pequeños, el tratamiento debe iniciarse de inmediato.

A los pacientes con exposición oral de oxidante y que cursan con metahemoglobina de 25 a 30 % o que presentan manifestaciones de hipoxia o acidosis, se debe realizar lavado gástrico, administración de carbón activado (0.25 a 0.5 g/kg/hora) y azul de metileno con dosis inicial de 1 a 2 mg/kg en solución intravenosa a 1 %, durante cinco minutos, con lo cual deberá

mejorar la saturación por arriba de 85 %.²⁸ Si la metahemoglobinemia persiste, se recomienda repetir el medicamento en una hora con dosis de 3.5 mg/kg cada cuatro horas (dosis tope de 300 mg) (puede haber pobre respuesta al tratamiento en los pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa).

Es necesario vigilar los efectos colaterales del azul de metileno: depresión del miocardio ventricular, anemia hemolítica, dolor, sensación de ardor local e incluso metahemoglobinemia en pacientes con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.^{14,29} Los pacientes que tienen más de 70 % de metahemoglobina o que no responden al manejo con azul de metileno, son candidatos a exsanguíneo-transfusión u oxigenación hiperbárica.^{6,30} Se ha observado que el ácido ascórbico reduce la cianosis, debido a que previene la oxidación de mioglobina y hemoglobina, favoreciendo el color rosado. Se recomienda utilizar 300 a 400 mg por día en el neonato.^{7,31} También las dosis bajas de riboflavina (60-120 mg/día, la cual reacciona con metahemoglobinemia) protegen de una lesión al corazón del conejo y de isquemia al pulmón y cerebro de la rata (resultado de actividad del sistema de complemento), por lo tanto este tratamiento en el humano promete la protección tisular de lesiones oxidativas en el infarto del miocardio, en lesión aguda pulmonar, paro cardíaco y algunas otras condiciones clínicas.^{6,32,33}

Referencias

1. Francois. Cas de cyanoose. Congénitale sans cause apparence. Bull Acad R Med Belg 1845;4:698.
2. Warcha FM, Connor TM, Hing VA. Pulse oximetry in methemoglobinemia. Am J Dis Children 1989;143:845-847.
3. Cher I. Methaemoglobinemia out of the wash comes a blue baby. Med J Aust 2006;185:645.
4. Cher I. Little baby blue. Med J Aust 2006;184:256.
5. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology and clinical management. Ann Emerg Med 1999;34:646-56.
6. Mansouri A, Lurie AA. Concise review: methemoglobinemia. Am J Hematology 1993;42:7-12.
7. Carbajal LR, De Luna I, Loredó AA, Clavijo FU, Vidales CB. Metahemoglobinemia. Informe de un caso de intoxicación por anilinas. Acta Pediatr Mex 1981;2:23-26.

8. Desselle CB. Index of suspicion. Patient 3. *Pediatr in Rev* 1997;18:379-381.
9. Rehman UH. Methemoglobinemia. *West J Med* 2001;175:193-196.
10. Gebara BM, Goeting MG. Life threatening methemoglobinemia in infants with diarrhea and acidosis. *Clinical Ped* 1994; p. 370-303.
11. Avner JR, Henretig FM, Mc Ananey CM. Acquired methemoglobinemia. *Am J Dis Child* 1990; 144:1229-1230.
12. Henretig FM. Cyanosis unresponsive to oxygen administration in three children. *Pediatr Emerg Care* 1985;1:205-207.
13. Dolan MA, Luban NL. Methemoglobinemia in two children. Disparate etiology and treatment. *Pediatr Emerg Care* 1987;3:171-175.
14. Herranz M, Clerigué N. Intoxicación en niños. Metahemoglobinemia. *An Sist Sanit Nar* 2003;26 (Suppl 1):209-223.
15. Gentile DA. Severe methemoglobinemia induced by a tropical teething preparation. *Pediatr Emerg Care* 1987;3:176-178.
16. Wilson CM, Bird SG, Bocash W, Yang LL, Meritt RS. Methemoglobinemia following metoclopramide therapy in an infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:640-642.
17. Kay MA, O'Brien W, Kessler B. Transient organic aciduria and methemoglobinemia with acute gastroenteritis. *Pediatrics* 1990;85:589-592.
18. Dagan R, Zaltstein E, Gorodisher R. Methemoglobinemia in young infants with diarrhea. *Eur J Pediatr* 1988;147:87-89.
19. Dagan R. Transient methemoglobinemia diarrhea and dietary protein intolerance. *J Pediatr* 1993; 123:667.
20. May RB. An infant with sepsis and methemoglobinemia. *J Emerg Med* 1985;3:261-264.
21. Luk G, Riggs D, Luque M. Severe methemoglobinemia in a 3 week old infant with urinary tract infection. *Crit Care Med* 1991;19:1325-1327.
22. Lebby T, Roco JJ, Arcionue EL. Infantile methemoglobinemia associated with acute diarrheal illness. *Am J Emerg Med* 1993;11:471-472.
23. Eldadah M, Fitzgerald M. Methemoglobinemia due to skin application of benzocaine. *Clin Pediatr* 1993;32(11): 687-688.
24. Quentín GH. Historical note: methemoglobinemia-long ago and for Hawaii. *Am J Hematology* 1993;42:3-6.
25. Dahshan A, Donovan GK. Severe methemoglobinemia complicating topical benzocaine use during endoscopy in a toddler: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 2006;117:e806-e809.
26. Wilburn-GD, Lloyd LM. When patients become cyanotic: acquired methemoglobinemia. *J Am Dent Assoc* 1999;130:826-831.
27. Osterhauadt KC, Wiley CC, Dudley R, Sheen S, Henretig FM. Rebound severe methemoglobinemia from ingestion of a nitroethane artificial-finger nail remover. *J Pediatr* 1995;126:819-821.
28. Lynch A, Tobías JD. Acute valproate ingestion induces symptomatic methemoglobinemia. *Pediatr Emerg Care* 1998;14:205-207.
29. Wendel BW. The control of methemoglobinemia with methylene blue. *J Clin Invest* 1939;18:179-185.
30. Erickson T, Zell-Kanter. Metahemoglobinemia. En: Strange GR, editor. *Medicina de urgencias pediátricas*. USA: Mc Graw Hill-Interamericana; 1998. p. 596-597.
31. Clifton J, Leikin JB. Methylene blue. *Am J Ther* 2003;10:289-291.
32. Kaplan JC, Chirouze M. Therapy of recessive congenital methemoglobinemia by oral riboflavin. *Lancet* 1978;2:1043.
33. Hultquist DE, Xu F, Quaudt KS, Shlafer M, Mack CP, Till GO, et al. Evidence that NADPH-dependent methemoglobin reductase and administered riboflavin protect tissues from oxidative injury. *Am J Hematol* 1993;42:13-18.
34. Kem K, Langevin PB, Dun BM. Methemoglobinemia after topical anesthesia with lidocaine and benzocaine for a difficult intubation. *J Clin Anesth* 2000;12:167-172.
35. Sánchez JE, Benito JF, Mintegui SR. Methemoglobinemia and consumption of vegetables in infants. *Pediatrics* 2001;107:1024-1028.
36. Donnelly BG, Raudlett D. Methemoglobinemia. *N Engl J Med* 2000;343:337.
37. <http://www.medscape.com/druginfo>
38. Greer FR, Shannon M. Infant methemoglobinemia: the role of dietary nitrate in food and water. *Pediatrics* 2005;111:784-786.
39. Dashan A. Endoscopy blues. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:449-50.
40. Vidyarthi V, Mauda R, Ahmed A, Khosla S, Lubell DL. Severe methemoglobinemia after transesophageal echocardiography. *Am J Ther* 2003;10: 225-227. **rm**