

11237
20/99



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

METAHEMOGLOBINEMIAS DE PEDIATRIA
Revisión Bibliográfica

[Handwritten signatures]

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. ESTHER RAQUEL MORAN MARUSSICH**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. ABEL BÉLLO GÓNZALEZ**

[Handwritten signature]

México, D. F.

Febrero de 1989.



FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

INTRODUCCION	Pag 1
CONCEPTO Y CLASIFICACION	Pag 3
FISIOPATOGENIA	Pag 4
METAHEMOGLOBINEMIAS	
CONGENITAS	Pag 9
METAHEMOGLOBINEMIAS	
ADQUIRIDAS	Pag 13
DIAGNOSTICO	Pag 17
TRATAMIENTO	Pag 19
CONCLUSIONES	Pag 20
BIBLIOGRAFIA	Pag 22

INTRODUCCION

=====

La cianosis no explicada por enfermedades cardiacas o pulmonares, ha sido reconocida por lo menos desde principios del Siglo XIX, y, aunque la metahemoglobina se la relacionaba con coloraciones anormales de la piel, las causas de esta, eran solo especulación.

Poco después del advenimiento de este siglo, se aplicaron en animales de experimentación, técnicas espectrofotométricas permitiendo diferenciar químicos y drogas que selectivamente producían la enfermedad.

Gibson y sus colaboradores describieron las formas familiares de metahemoglobinemia (1947), la misma que luego sería estudiada por otros como Jaffé (1966), Wilson (1955), Kravitz (1956), Scott (1960) y Walley (1963). Estos estudios llevaron a diferenciar las vías normales de reducción de la metahemoglobina, y al conocimiento exacto de la fisiopatología de la metahemoglobinemia.

Desde entonces el estudio de la enfermedad desde el punto de vista congénito o adquirido ha sido enfocado por diferentes autores.

Considerando que esta es una emergencia pediátrica de la que no se escribe con la frecuencia que se enfocan otros

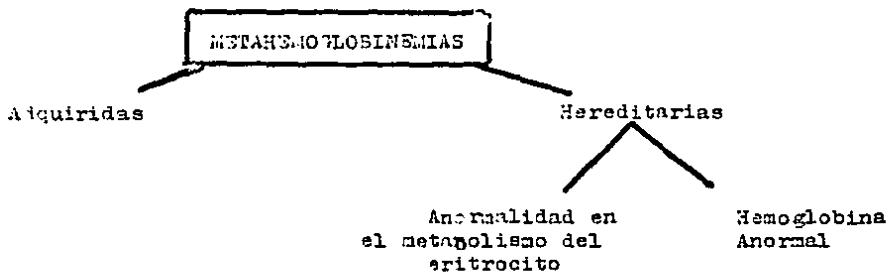
tears en medicina, surge la inquietud de revisar lo que se ha publicado respecto a la metahemoglobinemia, en los últimos años en la literatura mundial.

CONCEPTO Y CLASIFICACION

La metahemoglobinemia es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por cianosis generalizada, la cual es producida por niveles elevados de hemoglobina férrica en la sangre circulante.

En la actualidad está bien establecido que la elevación de metahemoglobina en la sangre puede deberse a uno de tres mecanismos patogénicos:

- a) Agresión tóxica o acción de una droga oxidante sobre eritrocitos sanos.
- b) Deficiencia enzimática congénita.
- c) Presencia de hemoglobina M.



FISIOPATOGENIA DE LA METAHEMOGLOBINEMIA

La hemoglobina es una proteína conjugada que consta de una fracción globina y 4 anillos porfirínicos, 4 grupos heme.

Su estructura es tetramérica, es decir está constituida por cuatro cadenas peptídicas cada una de las cuales posee un grupo heme, formado por una porfirina que en su parte central contiene un átomo de hierro en forma de ferrosa.

La metahemoglobina se forma cuando la hemoglobina reducida, es oxidada a la forma férrica. En este estado el hierro no puede combinarse con el oxígeno, y se produce metahemoglobina en cantidades elevadas, y esta presencia de una hemoglobina anormal hace que la curva de disociación de oxihemoglobina residual pierda su forma en S, y se haga hiperbólica, es decir hay desviación hacia la izquierda. El efecto global consiste en una menor capacidad de transportar oxígeno a los tejidos, y de una mayor susceptibilidad histica a la anoxia. (5)

Normalmente existen mecanismos que reducen la metahemoglobina a hemoglobina, existen dos principales:

- 1) La más importante depende de la generación de NADH (Identificada como diaforasa I Eritrocitaria, metahemoglobina reductasa, o NADH deshidrogenasa) que es ahora designada como NADH citocromo b 5 re-

tasa. La transferencia de un electrón de NADH al hemo se realiza en dos pasos: a) la reducción enzimática del citocromo b5, seguida de b) la transferencia no enzimática de un electrón del citocromo b5 reducido a hemoglobina.

2) La segunda vía utiliza a la enzima dinucleótido fosfato nicotinamida adenina (NADPH). Esta carece de un electrón aceptor endógeno y es fisiológicamente inerte, por lo que para activarse requiere de un aceptor exógeno como el azul de metileno, que será reducido a azul de leuconitileno el cual reduce en forma rápida y no enzimática la metahemoglobina. (6).

La actividad media de la diaforasa I en el cordón umbilical es del 50% en relación a eritrocitos de adultos (30). La capacidad de reducción de metahemoglobina al nacimiento está por lo tanto comprometida.

En los glóbulos rojos de los adultos la diaforasa I se distribuye por igual entre la forma soluble y la forma ligada a la membrana. Aunque la actividad de la enzima ligada a la membrana es la misma en el neonato que en el adulto, la de la enzima soluble es 50% menor.

(6)

Se adquiere la capacidad del adulto a los seis meses por esta razón la susceptibilidad de los lactante y recién nacidos a la metahemoglobinemia adquirida, se limita a los primeros meses de vida. (7, 23)

TABLA I

Concentración de metahemoglobina, glutatión reducido, y actividad de Diaforasa Eritrocitaria en recién nacidos prematuros:

	Días de edad				
	2	5	8	14	21
DIAFORASA I	2,53	3,27	2,19	2,46	2,28
Desv.St.	0,79	1,54	0,61	1,05	0,81
DIAFORASA II (NADPH)	1,05	1,67	1,04	1,45	1,23
Desv.St.	1,10	2,50	0,88	2,13	1,26
GLUTATION REDUCIDO; mg/100 ml	54,36	54,48	56,72	59,02	62,96
Desv.St.	11,25	13,16	10,89	7,63	16,06
METAHEMOGLOBINA; mg/100 ml	0,41	0,52	0,44	0,50	0,10
Desv. St.	0,56	0,50	0,51	1,05	0,28

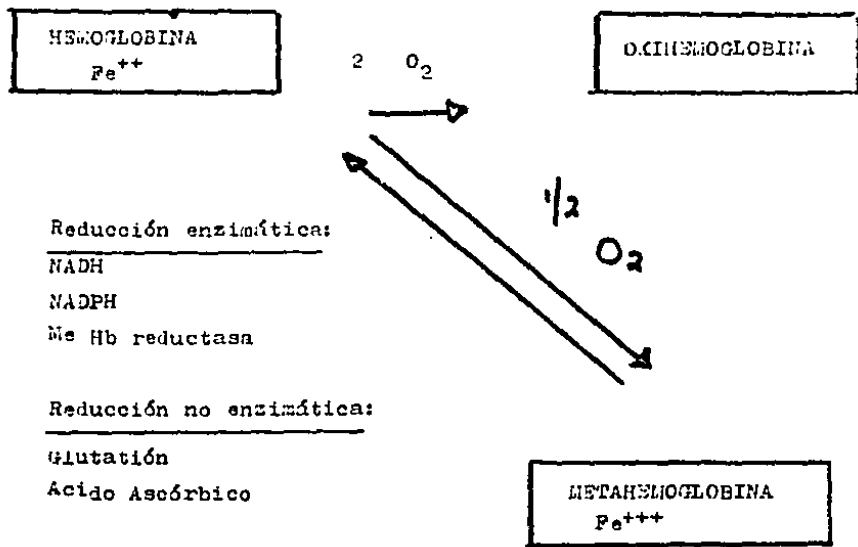
Ref:Loaiza C,Bello A,Murado E: Mecanismos de oxidorreducción de células sanguíneas. XXXVII Reunión Reglamentaria de Asociación de Investigación Pediátrica. 1973.

El valor medio de la metahemoglobina se considera es un 2,2% en los recién nacidos prematuros; De 1 a 1,5% en los recién nacidos a término y lactantes menores de 1 año de edad; y por debajo del 1% en los periodos posteriores.(19)

La metahemoglobina y la cianosis consecuente pueden desarrollarse por causas etiológicas distintas: Formación endógena anormal de sustancias oxidantes, alteración hereditaria del sistema enzimático normal, y transmisión dominante de una anomalía hemoglobínica.

TABLA II

INTERACCION DE LA HEMOGLOBINA CON EL OXIGENO CON FORMACION DE OXIHEMOGLOBINA Y METAHEMOGLOBINA:



Ref. 3

METHEMOGLOBINEMIAS CONGENITAS:

Existe un grupo de errores congénitos del metabolismo cuya expresión clínica es la presencia de cianosis en relación con metahemoglobinemia, la cual puede iniciarse desde el nacimiento o en los primeros meses de la lactancia y con frecuencia se asocia a policitemia compensadora de grado variable.

Las anomalías genéticas que determinan estas condiciones clínicas pueden dividirse en dos grupos.

1.- Incluye a las metahemoglobinemias debidas a deficiencia de Diaforasa I eritrocitaria, que requiere como cofactor NADH.

Gibson y sus asociados(11), demostraron que la vía más importante para la reducción de la metahemoglobina depende de la generación glicolítica del DPNH y en la reducción depende de éste que él demostró tenía actividad de diaforasa. Los glóbulos rojos de los pacientes que él estudió eran capaces de generar DPNH por vía de glicólisis anaeróbica normalmente, pero tenían una deficiencia en la diaforasa. Estos hallazgos fueron confirmados por otros autores como Scott y Griffith quienes además aislaron la enzima(11). Se reporta además distribución heterogénea de la metahemoglobina en pacientes con de-

ficiencia congénita de DPNH o NADPH reductasa, la mayor parte de la cual se halló en góbulos rojos envejecidos. (18)

Jaffé y Scott estudiaron los eritrocitos de pacientes acianóticos y de algunos de sus familiares, reportando que estos tenían esencialmente concentraciones normales de metahemoglobina, los niveles de diaforasa I en hemolisados preparados de eritrocitos de parientes aparentemente normales, tuvieron valores intermedios entre aquellos observados entre los eritrocitos del grupo control y los de los pacientes (14, 32).

Estos eritrocitos intactos con niveles intermedios de diaforasa I, tiene debilitada la capacidad para reducir metahemoglobina. Estos hallazgos son compatibles con herencia autosómica recesiva; los sujetos homocigotos tienen cianosis, sus eritrocitos son gravemente deficientes en actividad de diaforasa I, y tiene habilidad reducida para reducir la metahemoglobina inducida por nitritos in vitro. Los sujetos heterocigotos no tienen cianosis, sus eritrocitos contienen concentraciones normales de metahemoglobina pero tienen niveles intermedios de reductasa, debilitada la capacidad de reducir metahemoglobina y aumentada la susceptibilidad para producir metahemoglobinemia por drogas y químicos.

2.-En segundo lugar se encuentra un grupo de entidades en que la cianosis se asocia a metahemoglobinemia determinada por la presencia de hemoglobinas anormales ya sea porque tienen mutaciones cercanas al grupo heme, como es el caso de las hemoglobinas M, u otras variantes estructurales. Horlein y Weber describieron por primera vez un metahemoglobina espectroscópicamente anormal en una familia poseedora de una metahemoglobinemia hereditaria. A este pigmento se ha dado la designación de hemoglobina M. (42)

Se han descrito algunos tipos de hemoglobina M que se diferencian por que en su composición entran aminoácidos diferentes y son: HbM (Boston), HbM (Saskatoon), HbM (Milwaukee). La primera presenta una anomalía en la cadena alfa y la alteración de las otras dos se halla en la cadena beta. En la Boston la tirosina reemplaza a la histidina en la posición 58, en la Saskatoon la tirosina reemplaza a la histidina en la posición 63, y el ácido glutámico reemplaza a la valina en la posición 67 en la Milwaukee.

Los cambios en la hemoglobina adulta del tipo A, a una de las diferentes variantes produce metahemoglobinemia por herencia dominante; una deficiencia de NADH metahemoglobina reductasa es la causa de herencia recesiva reportada en por lo menos 150 pacientes de todo el mundo. (12)

En ocasiones la metahemoglobinemia congénita puede ir asociada a otros cuadros:

Musumeci(26) reporta el caso de un niño de 10 años con deficiencia de NADH metahemoglobina reductasa asociada a aspartilglucosaminidasa .Aunque ambos defectos enzimáticos recesivos cursan con retraso mental, el paciente era menos retrasado que una hermana que solo tenía aspartilglucosaminuria.

Jabonska(16) describe una presentación rara de deficiencia generalizada de NADH metahemoglobina reductasa en una niña de dos años con retraso psicomotor.

Hirono(13) estudió la composición de ácidos grasos en casos de deficiencia generalizada de NADH citocromo b5 reductasa ,halló que las proporciones de ácido linoleico y ácido araquidónico se hallaban reducidos a menos de la mitad del rango normal, había una disminución en los ácidos grasos insaturados y aumento en el ácido palmítico.

Actualmente se habla de anomalías hereditarias a partir de un sistema de transferencia de electrones de NADH a metahemoglobina y que da desórdenes moleculares que resultan en metahemoglobinemia hereditaria: Enfermedad de metahemoglobinemia M, con deficiencia de NADH, metahemoglobin reductasa y metahemoglobinemia con lesión intereritrocítica por generación deficiente de NADH.

Otro mecanismo congénito que se postula actualmente es la formación inadecuada de NADH resultante de una disminuida síntesis de glutatión.

METAHEMOGLOBINEMIAS ADQUIRIDAS

Un gran número de compuestos activan la oxidación de hemoglobina desde el estado ferroso al estado férrico formando metahemoglobina.

En una revisión alemana(37) 745 casos de metahemoglobinemia infantil, de 1956 a 1964 fueron atribuidos a nitritos en el agua; de estos 98% tenían menos de 3 meses, 53% tenían diarrea y 8,6% fallecieron.

Walley(39) describe tres casos de pacientes que desarrollaron la enfermedad posterior a la ingestión de carne contaminada con exceso de nitritos.

Los niños que son alimentados a pecho probablemente reciben nitritos o nitratos de la leche materna, pero el envenenamiento usualmente ocurre cuando el biberón u otros alimentos se preparan con agua contaminada. Cuando se hierve el agua de pozo esto concentra mercedemente el nitrato; los nitratos no pueden reducir directamente la hemoglobina a metahemoglobina pero puede ser convertida por la microflora intestinal a nitrito que si causa metahemoglobinemia. (23). Algunos estudios epidemiológicos han sugerido asociación entre ingesta de nitratos y efectos teratogénicos; un estudio realizado en animales con este propósito encontró estos efectos en dosis mil veces mayor que la ingesta humana estimada, y concluyen además que el nivel máximo contaminante en el agua corriente es de 45 ppm ion nitrato

o 10 ppm nitrógeno nitrato protege de toxicidad pre y post natal. (10,38).

El nivel tóxico del agua se considera si es mayor de 44 mg por decilitro(17).

DROGAS:

a) Nitroglicerina: Pazch T(29) reporta el estudio de 46 pacientes en quienes se usó la droga a dosis media de 3,5 mcg/k/minuto. Posterior a la administración del fármaco la metahemoglobinemia aumentó en 1 % independiente de la dosis administrada. El estudio concluye que dosis máxima de 10 mcg/k/minuto no produce riesgo para manifestaciones clínicas importantes de metahemoglobinemia.

b) Metoclopramida: Kearns(20) y Wilson(40) entre otros describen metahemoglobinemia posterior a la administración de metoclopramida en niños a dosis de 1 mg/kilo; desconocen el mecanismo de acción.

c) Naftalina y Menadiona(Vit K 3)(23)

d) Dapsona: Que se usa en casos de lepra y dermatitis herpética(24), se desconoce el mecanismo de acción.

e) Anestésicos: Sobre todo los derivados de la prilocaina. (3,15,22). Sin embargo hay un reporte de Engberg(3), quien lo contradice. También se la ha relacionado con la cetocaina(34), pancuronio y fentanilo(4).

f) Oxidantes catalíticos: Quinonas, p-aminofenol, fenilhidrazina, naftoquinonas. (3,41).

g)Otros:Subnitrate de bismuto, pyritium, antimaláricos(3), trimetropin sulfametoxazol(15), resorcinol(1).

QUIMICOS:

La forma más frecuente de metahemoglobinemia adquiridas en México es el uso de anilinas contenidas en la tintura de zapatos, a través de la piel, mucosas o aun por inhalación.(27)

b)Azul de metileno:Se ha presentado metahemoglobinemia en recién nacidos a cuyas madres se les administró éste, por rotura de membranas.Se ha comprobado que no condiciona problemas en la madre , pero en el recién nacido puede condicionar efectos indeseables tales como anemia hemolítica, neumonitis química y metahemoglobinemia.(17,35,2,25).

EN EL CURSO DE OTRAS ENFERMEDADES:

Gastroenteritis:Se describen alrededor de 45 casos en la literatura mundial, el mecanismo no es claro.En cuanto al germen en 54 casos reportados en Francia se menciona la E coli(17,41,42).

Sepsis y acidosis(m) también se ha hallado en pacientes en quienes no se logra otra justificación para la metahemoglobinemia.

ALIMENTOS:

La Asafetida (21) es un latex de la Ferula, planta que

crece en Irán y Afganistán, la misma que en el pasado se usó por vía rectal como antiespasmódico, por vía rectal como expectorante, su uso idióstático es como especie y como preservante de comidas, hay libre expendio en supermercados y es ingrediente de la salsa Worcestershire. Kevin(21) reporta el caso de pacientes con metahemoglobinemia en quienes se demostró la asafetida como la causante del problema. Se reporta también en la sopa de zanahorias(17).

DIAGNOSTICO:

La metahemoglobinemia se sospechará siempre que exista cianosis en ausencia de signos de alteración cardíaca o respiratoria.

Los niños presentan una coloración típica lavanda. En los casos benignos los niños afectados se hallan concientes y sin molestias, si el nivel de metahemoglobina alcanza un 50% el paciente puede sufrir colapso, caer en coma y fallecer.

Un aspecto poco estudiado del problema de las metahemoglobinemias lo constituye la repercusión hemodinámica que produce la hipoxia tisular crónica consecutiva a la presencia de niveles elevados de hemoglobina no transportadora de oxígeno. Molina Zapata realizó un estudio hemodinámico en un lactante con deficiencia de diaforasa I eritrocitaria y encontró aumento de las presiones diastólica y sistólica en la arteria pulmonar y en el ventrículo derecho y aumento del trabajo ventricular derecho(3).

Kiftory(28) describe el caso de un diagnóstico de metahemoglobinemia prenatal, en la segunda gesta de una madre de alto riesgo, el cual se realizó mediante cultivo de las células del líquido amniótico por medición y por tinción de gel de electroforesis. La ausencia de citocromo b5 reductasa en la sangre del feto abortado, confirmó el

diagnóstico. El autor sugiere que en embarazos de alto riesgo de metahemoglobinemia enzimocónica severa, el diagnóstico prenatal puede ser garantizado.

La metahemoglobina posee una banda de absorción espectroscópica a 534 um que desaparece mediante la adición de una solución de cianuro potásico al 5%.

El diagnóstico puede confirmarse rápidamente si al extraer una muestra de sangre y agitarla en el aire por 15 minutos no cambia, sino que persiste con coloración pardochocolatada.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

TRATAMIENTO:

El tratamiento de la metahemoglobinemia aguda adquirida es la administración de azul de metileno a dosis de 1 mg por kilo de peso en adultos y de 2 mg por kilo de peso en niños. Debe administrarse por inyección endovenosa lenta de 10 minutos de duración. Dosis altas de 500 mg producen reacciones colaterales como náuseas, dolor abdominal, acúfenos, cefalea, confusión mental, y en algunos pacientes anemia hemolítica.

En los enfermos con metahemoglobinemia hereditaria puede darse azul de metileno o ácido ascórbico por vía oral durante periodos prolongados a fin de combatir la cianosis y particularmente cuando la enfermedad cursa con síntomas como cefalea.

El tratamiento de sostén de la adquirida será con azul de metileno 3-5 mg/kilo de peso por vía oral, o 200-500 mg de ácido ascórbico cada día(23)

La metahemoglobinemia debida a la hemoglobina M, en contraste con la forma congénita y la inducida por medicamentos no acusa el efecto terapéutico del azul de metileno y del ácido ascórbico; los enfermos presentan 15-20% de metahemoglobina sin manifestación de enfermedad.

CONCLUSIONES:

Se ha presentado un resumen sobre lo que se ha escrito en los últimos años en la literatura mundial sobre Matahemoglobinasias: congénita y adquirida.

Se conocen ya las vías para la producción de esta, el cuadro clínico, los métodos de diagnóstico y el tratamiento. Sin embargo cada día son más conocidos los tóxicos que pueden desencadenarla, y muchos de ellos están al alcance del público en tiendas o supermercados.

A pesar de ser una urgencia pediátrica el manejo a tiempo suele tener una evolución satisfactoria, desde este punto de vista es imprescindible que se conozca del problema a diferentes niveles: considerando que el consumo de agua de pozo con contaminación química o bacteriana puede tener serias consecuencias en embarazadas y lactantes, personal médico y empleados de salud que trabajan con esta población deben alertar sobre este problema. La comunidad se halla en el derecho de conocer el riesgo del uso de anilinas, y otros químicos; de preservantes artificiales, especies, y de las drogas que podrían condicionar la enfermedad, la mayoría de las cuales se venden sin receta médica.

Es necesario que se revisen las técnicas de diagnóstico en ginecología, que sugieren el uso del azul de metileno.

Sería además muy conveniente que se lograra retirar del mercado los preservantes que condicionan la enfermedad, y que todos los tóxicos o agente químico productor potencial de metahemoglobinemia, llevaran etiquetas con la advertencia respectiva.

Ninguna de las soluciones es fácil de llevar a cabo en la práctica, pero conocemos la enfermedad, está entre nosotros, sabemos como la causamos y solo en nuestras manos está la solución.

REFERENCIAS

- 1.=Alvarez C:Metahemoglobinemia causada por resorcinol.An Esp Pediatr 1985;23(4):305-7.
- 2.=Blass N,Fung D:Dyed but not dead methylene blue overiose.Anaesthesiology 1976;45:458-9.
- 3.=Bello A:3d Med Hosp Infant Mex:Hamatología Básica 1er ed;1983:106-9.
- 4.=Bedrick A,Banner W:Perioperative neonatal Methemoglobinemia.ADJC 1984;138:889-90.
- 5.=Bodansky O:Metahemoglobinemia and Methemoglobin producing compounds.Pharmacol Rev 1957;3:144-9.
- 6.=Choury D,Leroux A:Membrane bound cytochrome b 5 reductase in human erythrocytes:study in normal and methemoglobinemic subjects.J Clin Invest 1981;67:149-55.
- 7.=Choury D,Reghis A,Pichard AL:Endogenous proteolysis of Membrane bound red cell cytochrome b5 reductase in adults and new borns.Blood 1983
- 8.=Duncan PG:Prilocaine induced methemoglobinemia in a newborn infant.Anaesthesiology 1983;59(1):75-6.
- 9.=Engberg G,Danielson B:Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine, and methemoglobinemia in infants after epicutaneous application of a 5% EMLA:Acta Anaesthesiol Scand 1987;7:624-8.

- 10.=Fan AH: Evaluation of the nitrate drinking water standard with reference to infant methemoglobinemia and potential reproductive toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 1987; 7(2):135-48.
- 11.=Gibson S: Familial idiopathic methemoglobinemia: five cases in one family. *Lancet* 1947; 2:941-3.
- 12.=Hegesh E, Hegesh J, Keftony T: Congenital methemoglobinemia with a deficiency of cytochrome b5 reductase. *N Eng J Med* 1986; 344(12):756-64.
- 13.=Hirono H, Tohoku J: Adipose fatty acid composition in a case of generalized deficiency of cytochrome b5 reductase in congenital methemoglobinemia with mental retardation. *J Exp Med* 1983; 140(4):301-4.
- 14.=Jaffé L, Rothberg T, Wilson, Wolff: Hereditary methemoglobinemia with and without mental retardation. *Am J Med* 1966; 41:42-56.
- 15.=Jakobson B, Wilson R: Methemoglobinemia associated with a prilocaine lidocaine cream and EMT SMC. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 22(2):210-1.
- 16.=Jabonska L: Generalized deficiency of the NADH methemoglobin reductase in congenital methemoglobinemia with neurological symptoms. *Biomed Acta* 1984; 43(6):98-100.
- 17.=Jimenez E, Gomez M: Intoxicación por azul de metileno en un recién nacido. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1984; 41: 341-4.
- 18.=Keith L, Smith R: Red cell Pseudotoxicism in congenital methemoglobinemia. *N Eng J Med* 1966; 275:397-405.

- 19.=Krawitt S:Metahemoglobinemia values in premature and mature infants and children.Amer J Dis Child 1956;91:15-8.
- 20.=Kearns GL,Fisher DH:Metoclopramide induced methemoglobinemia:Pediatrics 1988 Sep;82(3):364-6.
- 21.=Kevin T,Kelly :Methemoglobinemia in a infant treated with the folk remedy glycerated Asafoetida.Pediatrics 1984 May;73(5):36-9.
- 22.=Klos GP,Hays GL:Prilocaine induced methemoglobinemia in a child with Schwachman Syndrome.J Oral Maxillofac Surg 1985 Aug;43(8):621-3.
- 23.=Lukens J:The legacy of well water methemoglobinemia. Jamal 1987 May;257(20):2793-97.
- 24.=Mayo W,Leighton K:Intraoperative cyanosis:a case of Dapsone induced methemoglobinemia.Can J Anaesth 1987 Jan;34(1):79-82.
- 25.=Mc Sney JK:Unfavorable neonatal outcome after intramniotic injection of methylene blue.Obst Gynecoll 1983 Mar; 61(3 Suppl):355-75.
- 26.=Musumeci S,Salvati A:Homozygous NADH methemoglobinemia and Aspartylglucosaminidase deficiencies in a Sicilian child.Am J Med Genet 1984 Dec;13(4):443-50.
- 27.=Monyoya EA:Metahemoglobinemia por inhalación de vapores de anilina en un lactante.Bol Med Hosp Infant Mex 1980; 37:1021-5.
- 28.=Manaster J,Kaftory A:Prenatal diagnosis of congenital methemoglobinemia with mental retardation.Isr J Med Sci 1986 Nov;22(11):837-40.
- 29.=Pasch T,Hoppelshueser G:Methemoglobine levels during nitroglycerine infusion for the intraoperative induction of controlled hypotension.Arzneimittelforschung 1983;

- 33(6):879-82.
- 30.=Ross JD, Deficient activity of DPNH dependent methemoglobinemia diaphorase in cord blood erythrocytes .Blood 1963; 21:51-62.
- 31.=Scott Y, Griffith T: Enzymic deficit of hereditary methemoglobinemia diaphorase: Biochem et Biophys Acta 1960; 34:584-586.
- 32.=Scott EM: The relation of diaphorase of human erythrocytes to inheritance of methemoglobinemia .J Clin Invest 1960; 39:1176-8.
- 33.=Schwartz JW, Reiss AL, Jaffé: Hereditary methemoglobinemia with deficiency of NADH cytochrome b 5 reductase in the metabolic basis of inherited disease. 5th ed New York McGraw Hill 1983; 1654-5.
- 34.=Seibert RV: Infantile methemoglobinemia induced by a topical anesthetic Cetracaine. Laryngoscope 1984 Jun; 94(6): 816-7.
- 35.=Sphar RC, Salsbury: Intramniotic injection of methylene blue leading to methemoglobinemia in one of twins. Int J Gynecol Obst 1980; 17:477-8.
- 36.=Smith C: 2da ed Salvat Editores 1979; 470-9.
- 37.=Simon C, Manske H: Über Vorkommen Pathogenese und Möglichkeiten zur prophylaxe der durch nitrit verursachten methemoglobinemie. Z Kinderheik 1964; 91:124-30.
- 38.=Farburton JP, Metcalf WK: Kinetics of amyl nitrite induced hemoglobine oxidation in cord and adult blood. Toxicology 1985 Jul; 36(1):15-21.

39.=Vallby T; Nitrite induced methemoglobinemia. Postgrad Med J 1987 Aug; 63(742):642-4.

40.=Wilson CM, Bird SG; Methemoglobinemia following metoclopramide therapy in an infant. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987 Jul Aug; 6(4):640-2.

41.=Yanos, Danish M; Transient methemoglobinemia with acidosis in infants. Pediatrics 1982 Mar; 100(3):415-7.

42.=Zaltzstein E, Dagan R; Methemoglobinemia in young infants with diarrhoea. Eur J Pediatr 1988 Jan; 147(1):87-9.