

“Blue boy syndrome” what are the main causes of congenital and acquired methemoglobinemia in neonates

“Síndrome del niño azul” cuáles son las principales causas de la metahemoglobinemia congénita y adquirida en neonatos

Gisela Vanesa Cuesta¹ ✉, Eliana Denise Campagnale¹ ✉

¹Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

Received: 08-10-2024

Revised: 04-01-2025

Accepted: 19-04-2025

Published: 20-04-2025

How to Cite: Cuesta GV, Campagnale ED. “Blue boy syndrome” what are the main causes of congenital and acquired methemoglobinemia in neonates. Interamerican Journal of Health Sciences. 2025; 5:215. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2025215>

Corresponding author: Gisela Vanesa Cuesta ✉

ABSTRACT

Introduction: the term “blue baby” refers mainly to a medical condition known as methemoglobinemia, in which an abnormal amount of methemoglobin is produced that cannot transport oxygen effectively, leading to a decrease in tissue oxygenation and a bluish appearance in the skin, lips and nail beds, known as cyanosis.

Objective: to analyze the causes of congenital methemoglobinemia acquired in newborns, focusing on genetic, environmental and lifestyle aspects.

Method: a systemic review was carried out in virtual bibliographic databases, based on evidence presented in scientific articles and journals, reviews and meta-analyses. The databases used were: Google Scholar, PubMed, Wikipedia, Scielo, National Library of Medicine, Regional Portal of the VHL, MedlinePlus, Open Athens, Tripdatabase.

KEYWORDS

Blue Boy; Methemoglobinemia; Cyanosis; Congenital and Acquired.

RESUMEN

Introducción: el término utilizado “niño azul” se refiere principalmente a una condición médica conocida como metahemoglobinemia, en la cual se produce una cantidad anormal de metahemoglobina que no puede transportar oxígeno de manera efectiva, lo que conlleva a una disminución de la oxigenación de los tejidos, y una apariencia azulada en la piel, labios y lechos ungueales, conocido como cianosis.

Objetivo: analizar las causas de la metahemoglobinemia congénita, adquirida en neonatos, centrándose en aspectos genéticos, ambientales, y estilo de vida.

Método: se efectuó una revisión sistémica en bases bibliográficas virtuales, basadas en evidencias expuestas en artículos y revistas científicas, revisiones y metanálisis, Las bases de datos utilizadas fueron: Google Académico, PudMed, Wikipedia, Scielo, National Library of Medicine, Portal Regional de la BVS, MedlinePlus, Open Athens, Tripdatabase.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto; Posición Prona; Metaanálisis.

INTRODUCCIÓN

La metahemoglobinemia es un trastorno en el cual la hemoglobina en los glóbulos rojos se convierte en metahemoglobina, una variante que no libera oxígeno a los tejidos de manera efectiva. Este trastorno puede ser hereditario o adquirido. En la forma hereditaria, las deficiencias en la enzima citocromo b5 reductasa o las mutaciones en la hemoglobina (como en la hemoglobina M) limitan la reducción de la metahemoglobina a niveles seguros, generando síntomas como cianosis persistente y, en los casos graves, discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. La forma adquirida, más frecuente, se desencadena tras la exposición a agentes externos como ciertos medicamentos (benzocaína, nitrobenzeno, nitritos) o a contaminantes en el agua, como los nitratos, especialmente peligrosos para los lactantes y niños pequeños.⁽¹⁾

El síndrome del "bebé azul" describe la cianosis característica de esta condición en lactantes, muchas veces asociada a la ingesta de agua contaminada con nitratos, lo cual provoca una disminución en la capacidad de transporte de oxígeno en la hemoglobina. Este fenómeno es frecuente en áreas rurales con acceso a aguas de pozo contaminadas por fertilizantes. Los síntomas de la metahemoglobinemia incluyen cianosis, fatiga, dolor de cabeza y, en casos graves, alteraciones neurológicas. En los casos leves, la condición puede no requerir tratamiento, mientras que los casos graves pueden precisar azul de metileno, oxigenoterapia, o transfusiones de sangre.^(2,3)

La importancia de un diagnóstico temprano, especialmente en la metahemoglobinemia congénita, radica en el pronóstico y la prevención de complicaciones graves. La identificación de variantes genéticas y los antecedentes de exposición a agentes de riesgo son fundamentales para una intervención adecuada. Este trabajo busca analizar la incidencia, las características clínicas y los factores de riesgo de la metahemoglobinemia en la población pediátrica, con énfasis en las medidas preventivas y terapéuticas más eficaces para su control y tratamiento.^(4,5)

¿Cuáles son los factores de riesgo, manifestaciones clínicas y medidas preventivo-terapéuticas más eficaces para el control de la metahemoglobinemia en la población pediátrica?

Objetivo

Analizar la incidencia, características clínicas y factores de riesgo de la metahemoglobinemia en la población pediátrica, con énfasis en las estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces para su control y tratamiento.

MÉTODO

Se efectuó una revisión sistemática de literatura del tipo retrospectivo, observacional mediante análisis de documentos científicos/biomédicos extraídos de la base de datos de los siguientes buscadores como PubMed, Epistemonikos, Google académico, Open Athens, National Library of Medicine, Scielo, Portal Regional BVC, Tripdatabase, artículos y revistas científicas.^(6,7)

Estrategia de búsqueda

Se analizaron revisiones sistemáticas, sin restricción de idioma, se seleccionó la población de Pediatría (de 0 meses a 12 meses).^(8,9,10)

Se realizó una búsqueda exhaustiva en Pubmed, basada en términos MESH (Medical Subject Heading): "Síndrome del niño azul", "Metahemoglobinemia en Neonatos", "Causas de Metahemoglobinemia en niños", "Niño azul".

La búsqueda fue complementada con artículos referenciados previamente.

En una segunda fase se restringió un número de artículos que fueron encontrados tanto por criterio de inclusión como de exclusión.

Criterios de Exclusión

- Población Adolescente y Adulta.
- No hayan nacido con cardiopatías, o deficiencia del citocromo b5 reductasa.
- No fueron alimentados con verduras de alto porcentaje en Nitrato.
- Niños sin coloración Azulada en su piel.
- Madres que en el periodo del embarazo o de amamantamiento no tomaron drogas y/o fármacos (dapsona, cloroquina, benzocaína).

Criterios de Inclusión

- Se incluyen aquellas publicaciones en las cuales los pacientes son Neonatos.
- Hayan nacido con cardiopatías, o deficiencia del citocromo b5 reductasa.
- Fueron alimentados con verduras de alto contenido en Nitrato.
- Embarazadas que bebieron aguas contaminadas.
- Madres que durante el embarazo o en el periodo de amamantamiento consumieron drogas y/o fármacos como dapsona, cloroquina, benzocaína.

Para evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se analizaron todos títulos, abstract, artículos que fueron seleccionados en la estrategia de búsqueda.^(11,12)

En total de búsquedas entre la fase I y II arrojó 260 resultados donde se seleccionaron 26 artículos de los cuales 19 fueron considerados para dicha revisión sistemática. Los artículos seleccionados fueron descargados, impresos, leídos, subrayados e incorporados en el gestor de referencias bibliográficas Zotero.^(13,14,15)

Luego se realizó una 3ra Fase que consistió nuevamente en la búsqueda de más trabajos científicos mediante las páginas mencionadas anteriormente, donde arrojó un total de 250 resultados, en los cuales 24 artículos fueron considerados para ampliar la revisión sistemática, donde 14 quedaron finalmente seleccionados para este trabajo. Ver figura 1.

En la primera y segunda fase los criterios de inclusión estaban relacionados con: literatura exclusivamente sobre Síndrome del Niño Azul. En la tercera fase de búsqueda lo que varió fue en cuando a los criterios de inclusión donde se incluyeron búsquedas de pacientes con Metahemoglobinemia en neonatos y causas de Metahemoglobinemia.^(16,17,18)

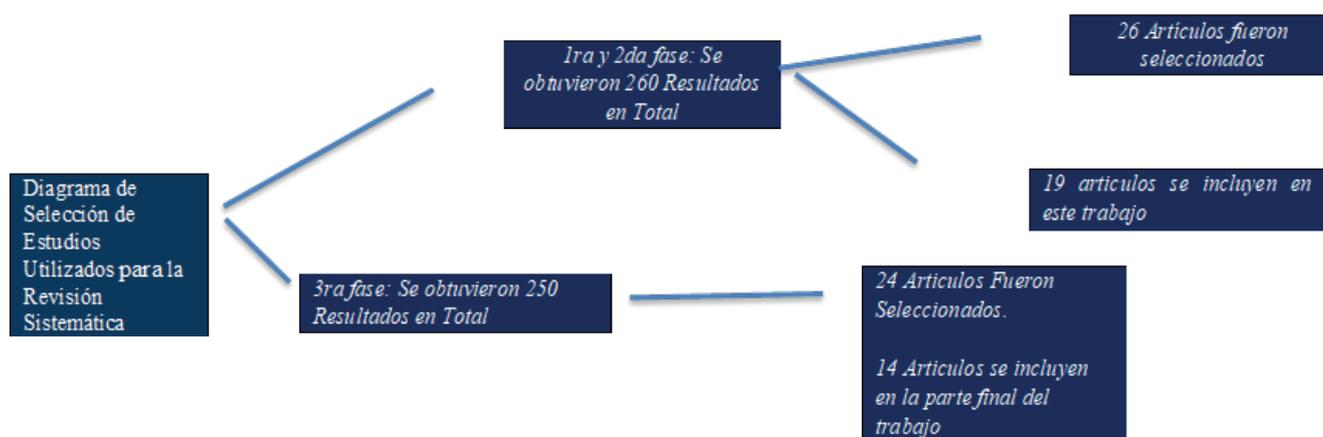


Figura 1. Diagrama de Flujo de Selección de Estudios

RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo que revisó los análisis de gases en sangre de recién nacidos hospitalizados durante un período de 2 años. Los pacientes con MetHb positivo (MetHb >1,8 %) fueron emparejados con un grupo de control en cuanto a edad gestacional, peso, enfermedad y gravedad de la enfermedad al momento del ingreso. Se recogieron y analizaron parámetros maternos, neonatales, clínicos y de laboratorio en ambos grupos.^(19,20,21) La incidencia de MetHb fue del 6 %. La MetHb media en el grupo de casos fue del 7,2 % y las primeras muestras positivas se observaron a los 22 días de vida en promedio, 6 días antes de la sepsis clínica o comprobada por cultivo. Identificamos la baja edad materna (31 vs. 34 años; $p = 0,038$), la sepsis (90 vs. 45 %; $p = 0,022$) y la nutrición parenteral prolongada (46 vs. 23 días; $p = 0,013$) como factores de riesgo para MetHb. y alimentación enteral mínima temprana como factor protector (día 12 vs. 9; $p = 0,038$).⁽²⁷⁾

La diarrea infantil se asocia con metahemoglobinemia. La importancia de la infección o el crecimiento excesivo de bacterias intestinales y otros factores predisponentes en esta entidad, se evaluaron prospectivamente a 45 pacientes consecutivos que ingresaron por gastroenteritis y metahemoglobinemia entre marzo de 1980 y septiembre de 1992. Todos los pacientes eran menores de 3 meses de edad. En el 95 % de ellos, la metahemoglobinemia ocurrió entre los 15 días y los 2 meses de edad. La concentración media máxima de metahemoglobina fue del 9,4 % (rango, 2,4-57 %). Aunque los cultivos de heces fueron positivos en sólo el 22 % de los neonatos, los datos epidemiológicos sugirieron fuertemente una etiología bacteriana o viral en nuestra población de estudio durante 12 años, hubo una disminución significativa en la incidencia anual de metahemoglobinemia asociada con diarrea en paralelo a la disminución. en diarrea infantil por patógenos conocidos en todo el país en el mismo período. También hubo una marcada variación estacional en la incidencia de la enfermedad, con dos picos en enero y los meses de verano, cuando prevalecen las infecciones virales y bacterianas, respectivamente. El retraso del crecimiento y los percentiles de bajo peso al ingreso se asociaron con metahemoglobinemia en la mayoría de los pacientes y diarrea que duró > 7 días en 22 (49 %) pacientes. El pH sanguíneo y el grado de acidosis no se correlacionaron con la gravedad de la metahemoglobinemia. Todos los pacientes fueron alimentados con fórmula. En la etiología de la metahemoglobinemia en neonatos con enteritis, los patógenos virales y bacterianos parecen desempeñar un papel importante al alterar la flora intestinal. La lactancia materna parece proteger contra esta entidad.⁽²⁸⁾

Los niños menores de 6-12 meses son particularmente susceptibles a la metahemoglobinemia causada por diferentes causas: la ingestión de nitratos en el agua potable,⁽²⁹⁾ (el llamado síndrome del bebé azul), la deshidratación por

gastroenteritis con diarrea, la septicemia y los anestésicos que contienen benzocaína o prilocaína. Los nitratos utilizados en fertilizantes agrícolas pueden penetrar en la tierra y contaminar los acuíferos. El nivel estándar marcado por la EPA (US Environmental Protection Agency) es de 10 ppm nitrato-nitrógeno en el agua potable y está específicamente diseñado para proteger a los niños.⁽²⁹⁾ La benzocaína aplicada a las encías o en la garganta (utilizada comúnmente en la pasta de dientes de los bebés) puede causar metahemoglobinemia.⁽³⁰⁾

La metahemoglobinemia puede ser tratada con suplementos de oxígeno y azul de metileno en solución al 1 % (10 mg/ml) que se administra de 1 a 2 mg/kg por vía intravenosa. El azul de metileno restaura el hierro de la hemoglobina a su estado transportador de oxígeno normal (reducido).⁽³¹⁾

Esto se consigue proporcionando un receptor artificial de electrones (como azul de metileno o flavina) por la NADPH metahemoglobina reductasa. Los glóbulos rojos normalmente no tienen ningún receptor de electrones y la presencia del azul de metileno permite a la enzima funcionar a un nivel cinco veces superior al normal. El NADPH es generado a través de la vía de derivación de la hexosa monofosfato.⁽³²⁾

El azul de metileno es el tratamiento de elección ante clínica aguda. Se administra a dosis entre 1 y 2 mg/kg en 5 minutos, y la dosis se puede repetir en una hora si los niveles de metahemoglobina persisten por encima del 20 %. Es por tanto necesario realizar mediciones seriadas de metahemoglobina, que junto con la clínica nos aportaran información de la efectividad del fármaco. En dosis elevadas (>7 mg/kg) puede producir síntomas de disnea, dolor torácico o hemólisis, así como síndrome serotoninérgico. En los pacientes que asocian un déficit de G6PD se desaconseja su uso, ya que, además de resultar inefectivo, potencia la hemólisis e interrumpe el adecuado transporte de oxígeno a los tejidos. Además, se contraindica su uso durante el embarazo por su poder teratogénico.⁽³³⁾

El reconocimiento clínico temprano de la metahemoglobinemia es esencial. El tratamiento se determina según los síntomas. La metahemoglobinemia grave puede poner en peligro la vida y requerir tratamiento de emergencia, y la metahemoglobinemia leve crónica puede ser completamente asintomática y no requerir tratamiento específico. . Clínica en función de los niveles de metahemoglobina en sangre.

No existe tratamiento farmacológico para las formas hereditarias de metahemoglobinemia.

La atención inicial incluye lo siguiente:

- Administración de oxígeno suplementario
- Determinación de la etiología subyacente (por ejemplo, toxina o fármaco)
- Eliminación de la sustancia oxidante causante de la lesión

El tratamiento es aconsejable para pacientes que han sufrido una exposición aguda a un agente oxidante y tienen niveles de metahemoglobina del 20 % o más, así como para aquellos con niveles de metahemoglobina más bajos que tienen comorbilidades significativas (por ejemplo, enfermedad cardíaca, pulmonar o hematológica), especialmente en presencia de disfunción de órganos diana.

Las modalidades de tratamiento incluyen las siguientes:⁽³⁴⁾

- Azul de metileno: el principal tratamiento de emergencia para la metahemoglobinemia sintomática documentada (contraindicado en la deficiencia de G6PD e ineficaz con la hemoglobina M)
- Transfusión de intercambio: se puede considerar para pacientes que no responden al azul de metileno o personas con deficiencia de G6PD que presentan síntomas graves.
- Tratamiento con oxígeno hiperbárico, otra opción cuando la terapia con azul de metileno es ineficaz o está contraindicada
- Hidratación intravenosa y bicarbonato (para acidosis metabólica)
- Otros medicamentos: estos incluyen ácido ascórbico, riboflavina y cimetidina.
- Medidas dietéticas: evitar precipitantes en alimentos o bebidas.

Los bebés de 6 meses o menos tienen más probabilidades de desarrollar metahemoglobinemia. Por lo tanto, se deben de evitar los alimentos para bebés hechos en casa con vegetales que contienen altos niveles de nitratos naturales, como las zanahorias, las remolachas o la espinaca.⁽³⁵⁾

Para medir la MetHb es diagnosticar pacientes con cianosis inexplicada, y pacientes que se sospecha sufren los efectos toxicológicos de una gran variedad de sustancias químicas/ medicamentos recetados.⁽³⁶⁾

<i>Metahemoglobina >10%: cianosis</i>
<i>Metahemoglobina: cefalea, cansancio, mareo disnea</i>
<i>Metahemoglobina: arritmias, convulsiones, letargo o coma</i>
<i>Metahemoglobina >70%: colapso cardiovascular y muerte</i>

Figura 2. MetHb

Todos los pacientes con casos de formas congénitas, deberían evitar la exposición a sustancias que inducen la producción de metahemoglobina como los derivados de la anilina o los nitratos.⁽³⁷⁾

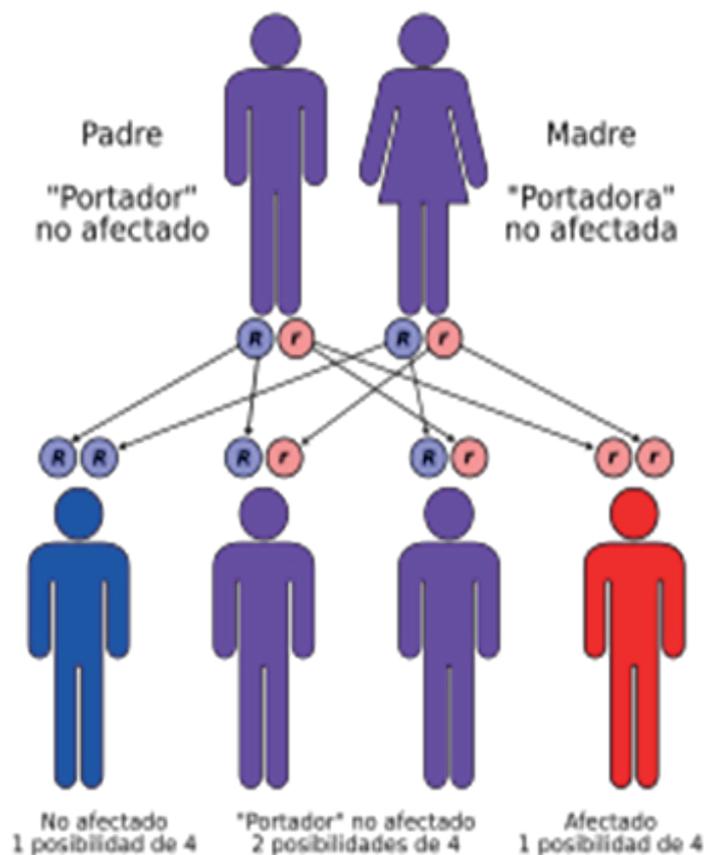


Figura 3. Metahemoglobinemia congénita

Tabla 1. Niveles de nitratos (mg/kg) en verduras

Hortaliza	Nivel medio de nitratos (mg/kg)
Acelga	1690
Remolacha	1379
Lechuga	1324
Apio	1103
Espinaca*	1066
Calabaza	894
Lechuga iceberg	875
Nabo	663
Calabacín	416
Puerro	345
Judía verde	323
Zanahoria	296
Pepino	185
Patata	168
Cebolla	164
Pimiento	108
Tomate	43
Guisantes	30

Lista no exhaustiva de fármacos/sustancias químicas que tienen la capacidad de inducir la metahemoglobinemia: ^(38,39,40)

- Dapsona
- Nitrato de amilo
- Anilina
- Benzocaína
- Cloroquinona
- Lidocaína
- Acetato de mafenida
- Naftaleno
- Óxido nítrico /li>
- Nitrobencina
- Nitroglicerina
- Paraquat
- Primaquina
- Valproato de sodio
- Sulfonamidas

DISCUSIÓN

El Síndrome del niño Azul “Metahemoglobinemia en neonatos”, es una patología poco frecuente de ver en el área pediátrica, pero representa un desafío en la comunidad médica y requiere un alto nivel de vigilancia para establecer un diagnóstico temprano, así como un seguimiento adecuado.

En base a los artículos científicos obtenidos y la lectura de los mismos, se señala que la metahemoglobinemia en neonatos es una patología de gran trascendencia en el área médica y en los padres, ya que si no es diagnosticada y tratada a su tiempo puede ocasionar consecuencias graves, y poner en riesgo la vida del infante.

A razón de ello, el personal de salud tiene que prevenir, difundir y dar recomendaciones, como así también sanitaria a padres, cuidadores sobre de no introducir verduras de hojas verdes a menores de 12 meses, a los niños mayores de 12 meses los pure conviene administrar recién preparados, y en poca porción, estas son algunas de las medidas a tener en cuenta. Los médicos como las enfermera/os que trabajan en el área de urgencias pediátricas, es necesario que reúnan los conocimientos y experiencia precisa para poder identificar, evaluar y responder con eficacia ante situaciones clínica que supone un riesgo viral para el niño.

La MetHb tiene una alta incidencia en la UCIN y puede ser un indicador pronóstico útil de un proceso infeccioso. La comprensión y la pronta identificación de MetHb pueden permitir a los pediatras implementar una terapia que salve vidas.

Los pediatras deben recordar que la metahemoglobinemia es una causa rara pero importante de saturaciones persistentemente bajas, y la exanguinotransfusión es un tratamiento fiable para esta afección.

Se debe resaltar la importancia de la prevención de esta entidad en lactantes y niños pequeños sanos. la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición y las Asociaciones de Pediatría Españolas propusieron una serie de recomendaciones de consumo con el objetivo de disminuir la exposición a nitratos:

- No incluir verduras de hoja verde (espinacas, acelgas, borraja) en los purés antes de los 12 meses de edad. En caso de incluirlas, no deben constituir más del 20 % del contenido del puré.
- No dar más de una ración al día de verduras de hoja verde hasta los 3 años.
- No dar verduras de hoja verde a niños que presenten infecciones bacterianas gastrointestinales.
- No mantener a temperatura ambiente las verduras cocinadas. Conservar en el frigorífico si van a ser consumidas en el mismo día y en el congelador si van a pasar más horas.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de metahemoglobinemia requiere un alto índice de sospecha. Se debe considerar ante la rápida aparición de cianosis y signos de hipoxia, sin clínica cardiorespiratoria, provocada por alguno de los agentes facilitadores, que pueden ser tanto medicamentos como sustancias químicas o ambientales.

La prevención es el papel más importante en la aparición de la metahemoglobinemia adquirida. Se debe insistir en limitar el consumo de verduras de hoja verde en menores de doce meses y en la correcta conservación de los purés de verduras, ya que si no se realiza de forma adecuada puede conllevar a la formación de nitritos ocasionando metahemoglobinemia e hipoxemia.

Se recomienda la asesoría genética para las parejas con antecedentes familiares de metahemoglobinemia que estén pensando en tener hijos.

REFERENCIAS

1. Benz EJ, Ebert BL. Hemoglobin variants associated with hemolytic anemia, altered oxygen affinity, and methemoglobinemias. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. Chapter 43.
2. Letterio J, Pateva I, Petrosiute A, Ahuja S. Hematologic and oncologic problems in the fetus and neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. Chapter 79.
3. Means RT. Approach to the anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. Chapter 149.
4. Prchal JT, Schrier SL, Mahoney DH, Burns MM, Tirnauer JS, Armsby C. Clinical features, diagnosis, and treatment of methemoglobinemia. UpToDate [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 17]. Available from: <https://www.uptodate.com>
5. Rogeau S, Wils J, Balguerie X, Brunel V, Bekri S. A 9-year-old child with methemoglobinemia. *Clin Chem*. 2014;60(9):1126–35.
6. Ponce Ríos JD, Yong R, Calner P. Code Blue: life-threatening methemoglobinemia. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2019;3(1):95–9.
7. Choy YC, Park CW, Kim HO. Seizures and methemoglobinemia after topical application of eutectic mixture of lidocaine and prilocaine on a 3.5-year-old child with molluscum contagiosum and atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(6):e284–5.
8. Martínez A, Sánchez-Valverde F, Gil F, Clerigué N, Aznal E, Etayo V, et al. 78 cases of methemoglobinemia induced by vegetable intake in infants in North Spain: a case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):573–7.
9. National Geographic Society. Agua Limpia, Conciencia Limpia. Green Guide. 2007 Mar-Apr. [Archived 2007 Oct 11; cited 2008 Mar 11].
10. Thomas V. *Partners of the Heart: Vivien Thomas and His Work with Alfred Blalock*. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press; 1985.
11. Larios Ortiz L. Metahemoglobinemia. *Rev Archivo Médico de Camagüey*. 2008;12(4).
12. Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. Methemoglobinemia. 2023 Jan. QxMD [Internet]. Available from: <https://qxmd.com>
13. Iolascon A, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *Am J Hematol*. 2021;96(12):1666–78.
14. McQueen CA, editor. *Comprehensive Toxicology*. 3rd ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2017. Vol 12.
15. *Revista Hematología*. Congenital recessive methemoglobinemia. Case report. *Hematol*. 2022;26(2):1–4.
16. *Med J Malaysia*. 2021 Nov;76(6):924–6.
17. *Pediatrics*. 2019 Mar;143(3):e20182814. doi:10.1542/peds.2018-2814.
18. “Hopkins fue pionero en cirugía ‘baby blue’ hace 50 años”. *El Tiempo*. 2008 Mar 24. [cited 2008 Mar 24].
19. “Bebé azul enlases”. *New Scientist*. 2006 Feb 11. [cited 2008 Mar 24].
20. “Síndrome del bebé azul”. [cited 2008 Mar 24].

21. Síndrome del bebé azul [Internet]. Solo para Madres. [citado 2025 abr 3]. Disponible en: <https://www.soloparamadres.com/2538-s%C3%ADndrome-del-beb%C3%A9-azul>
22. Síndrome del bebé azul [Internet]. Maternidad Serena. [citado 2025 abr 3]. Disponible en: <https://maternidadserena.com/sindrome-del-bebe-azul>
23. Hospital Mariano y Luciano de la Vega. Unidad de Semiología Pediátrica. Manual del Residente de Primer Año. Servicio de Pediatría; julio 2013.
24. Carreira R, Palaré MJ, Prior AR, Garcia P, Abrantes M. BMJ Case Rep. 2015;2015:pii: bcr2014208010.
25. Titheradge H, Nolan K, Sivakumar S, Bandi S. Anaemia and cyanosis in a 4-week-old infant. Acta Paediatr. 2011 Jul;100(7):e47–e48.
26. Greenberg R, Berkovitch M, Paret G, Atias Y, Barr J. Methemoglobinemia due to topical benzocaine. Harefuah. 2004 Apr;143(4):261–5, 319.
27. Schierz IAM, Pinello G, Piro E, Giuffrè M, Corsello G. Congenital methemoglobinemia: two cases with different etiology. Am J Perinatol. 2019 Dec;36(14):1510–1513.
28. Hanukoglu A, Danon PN. Methemoglobinemia caused by ingestion of nitrate in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996 Jul;23(1):1–7.
29. United States Environmental Protection Agency. Basic Information about Nitrate in Drinking Water [Internet]. 2014 Feb 5 [citado 2014 abr 26]. Disponible en: <https://www.epa.gov/>
30. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Reports of a rare, but serious and potentially fatal adverse effect with the use of OTC benzocaine gels and liquids [Internet]. 2012 Aug 6 [citado 2014 abr 26]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
31. Yusim Y, Livingstone D, Sidi A. Blue dyes, blue people: the systemic effects of blue dyes when administered via different routes. J Clin Anesth. 2007;19(4):315–21. doi:10.1016/j.jclinane.2007.01.006. PMID: 17572332.
32. Yubisui T, Takeshita M, Yoneyama Y. Reduction of methemoglobin through flavin at the physiological concentration by NADPH-flavin reductase of human erythrocytes. J Biochem (Tokyo). 1980 Jun;87(6):1715–20. PMID: 7400118.
33. Goodnough R, Chin R. Methemoglobinemia - emergency management [Internet]. En: DynaMed Plus. [citado 2019 sep 17]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T908624>
34. Khanapara DB. Fellow in Hematology and Oncology, University of Cincinnati College of Medicine.
35. Means RT. Approach to the anemias. En: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine. 26a ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2020. p. cap. 149.
36. Manzano S, Bailey B, Gervais A, Cousineau J, Delvin E, Girodias JB. Markers for bacterial infection in children with fever without source. Arch Dis Child. 2011;96:440–6.
37. Herranz M, Clerigué N. Intoxicación en niños: metahemoglobinemia.
38. Price DP. Methemoglobin inducers. En: Goldfrank's Toxicological Emergencies. 9a ed. New York: McGraw Hill; 2011. p. 1698–1707.
39. Choi A, Sarang A. Drug-induced methaemoglobinaemia following elective coronary artery bypass grafting. Anaesthesia. 2007;62:737–40.
40. Rehman H. Methemoglobinemia. West J Med. 2001;175:193–6.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Curación de datos: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Análisis formal: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Investigación: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Metodología: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Administración del proyecto: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Recursos: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Software: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Supervisión: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Validación: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Visualización: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Redacción – borrador original: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.

Redacción – revisión y edición: Gisela Vanesa Cuesta, Eliana Denise Campagnale.