

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i2.2434>

SARS-CoV-2 y metahemoglobinemia en el periodo neonatal. Reporte de casos

SARS-CoV-2 and methemoglobinemia in the neonatal period. Case report.

Dillan D. Izaguirre-Alcántara,¹ Héctor A. Baptista-González,² Diana V. Reyes-García,¹ Yahaira G. Zapiain-Merino¹

Resumen

INTRODUCCIÓN: La metahemoglobinemia (MetaHb) es una condición donde el eritrocito es incapaz de liberar oxígeno hacia los tejidos, causando de manera secundaria hipoxia tisular y acidosis metabólica con lactato elevado. En pacientes adultos con infección por SARS-CoV2 se han reportado algunos casos de coexistencia de MetaHb e hipoxemia refractaria; aunque no hay reportes de esta asociación en la etapa neonatal.

CASOS CLÍNICOS: Presentamos dos casos en recién nacidos prematuros con infección por SARS-CoV-2, que presentaron deterioro multisistémico y MetaHb en la segunda a tercera semana de vida, sin aislamiento microbiológico, ni relación temporal con desencadenantes conocidos de MetaHb, niveles normales de G6PD y con respuesta parcial a la exanguinotransfusión o infusión de azul de metileno.

CONCLUSIONES: La relación de MetaHb e infección por SARS-CoV-2 es aún desconocida, pero se ha documentado recientemente su actividad proinflamatoria, que puede incrementar la tormenta de citocinas y empeorar la evolución y el pronóstico del paciente con infección moderada a severa. Por lo anterior, son necesarios más estudios de dichas asociaciones para poder realizar intervenciones oportunas.

PALABRAS CLAVE: SARS-Cov2, COVID-19 neonatal, Recién nacido, metahemoglobinemia neonatal

Abstract

INTRODUCTION: Methemoglobinemia (MetaHb) is a condition where the erythrocyte is unable to release oxygen into tissues causing tissue hypoxia and metabolic acidosis with high lactate. In adult patients with SARS-CoV2 infection, some cases of coexistence of MetaHb and refractory hypoxemia have been reported; although there are no reports of this association in the neonatal stage.

CLINICAL CASES: We show two cases of premature newborns with SARS-CoV-2 infection who had multisystemic deterioration and MetaHb in the second to the third week of life, without microbiological isolation, or temporary relationship with known MetaHb triggers, normal G6PD levels, and partial response to exchange transfusion or infusion of methylene blue.

CONCLUSION: The relationship between MetaHb and SARS-CoV-2 infection is still unknown, but its pro-inflammatory activity has recently been documented, which can increase cytokine storm and worsen the evolution and prognosis of the patient with moderate to severe infection. Further studies of these associations are therefore necessary to enable timely interventions.

KEYWORDS: SARS-Cov2, Neonatal COVID-19, Newborn, Neonatal Methemoglobinemia

¹Departamento de Cuidados intensivos neonatales

²Coordinación de Hematología Perinatal.

Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa Reyes, CDMX, México.

Recibido: 01 de diciembre de 2021

Aceptado: 31 de enero de 2023

Correspondencia

Dillan David Izaguirre-Alcántara
dillan161@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Acta Pediatr Mex 2023; 44 (2): 131-137.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por la infección por SARS-CoV-2 en el periodo neonatal muestra amplia variabilidad en su expresión clínica, desde asintomática, en la mayoría de los casos, hasta afección severa en menos del 2% de los recién nacidos afectados, quienes cursan con hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria e inflamación sistémica grave.¹⁻³ El aumento de las concentraciones sanguíneas de metahemoglobina (MHb) ha sido reportada en pacientes con infección por SARS-CoV2, con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD),⁴ aunque en la mayoría de los casos no se ha documentado la deficiencia de esta enzima eritrocitaria.⁵ Así, la MHb es un marcador potencial de gravedad de la enfermedad; aunque la evidencia disponible proviene de reportes de casos y estudios transversales en población adulta.⁶

En individuos sanos, no fumadores, el valor sanguíneo está en el rango de 0.40 a 1.5 % de la hemoglobina total o de 0,06 a 0.24 g/dL o 9.3 a 37.2 $\mu\text{mol/L}$, dependiendo de la unidad de medida⁷ y el método empleado para su medición.⁸⁻¹⁰

Se presentan dos casos clínicos de recién nacidos con infección por SARS-CoV2, en los que hubo deterioro de sus condiciones clínicas con aumento en las concentraciones sanguíneas de MHb y se discute la hipótesis sobre su relevancia en estos pacientes.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Recién nacido femenino de 29 semanas de gestación, con peso al nacimiento de 750 g. Madre de 28 años, con hipertensión arterial sistémica crónica de 5 años de evolución, primigesta con control prenatal adecuado, preeclampsia severa e infección por SARS-CoV-2 en tercer trimestre, membranas amnióticas íntegras.

El nacimiento fue por vía abdominal, con prueba RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 a las 24 horas de vida en muestra orofaríngea y rectal. Cursó con sepsis temprana tratada 7 días con ampicilina y amikacina. A los 16 días de vida cursó con sepsis tardía tratada con piperacilina/tazobactam y vancomicina por 7 días, presentando leucopenia y plaquetopenia (Hb 12.8 g/dl, Hto 34.6%, leucocitos 6,000/mm³, segmentados 44%, linfocitos 42%, monocitos 9%, eosinófilos 4%, sin bandas, neutrófilos totales 2,640/mm³, 43,000 plaquetas), proteína C reactiva negativa.

A los 23 días de vida presentó fiebre e hipoglucemia, mayor requerimiento de soporte ventilatorio y deterioro multisistémico, se cambió antibiótico a meropenem, y fluconazol por presentar factores de riesgo para dicha infección, se documentó: pancitopenia (Hb 12.2 g/dl, Hto 35.3%, leucocitos 4,900/mm³, segmentados 48%, linfocitos 40%, monocitos 6%, eosinófilos 1%, bandas 4%, bandas totales 94, neutrófilos totales 2,352/mm³, índice banda neutrófilo 0.04, 43,000 plaquetas), proteína C reactiva negativa, deshidrogenasa láctica en 483 UI/L, RT-PCR para SARS-CoV-2 semanal persistente positiva, cultivos de orina y sangre sin desarrollo, acidosis metabólica con hiperlactatemia (máximo de 18 mmol/L); además, de hallazgo de MetaHb con cifra máxima en 7.3% sin causa asociada (**Cuadro 1**). El reporte de tamiz metabólico con G6PD normal de 5 U/gHb. Requirió aplicación de paracetamol para control térmico y manejo del dolor a 15 mg/kg/dosis cada 6 horas de los 3 a los 12 días de vida y posteriormente los 21 a 24 días de vida, con un total de 12 días acumulados.

A los 25 días de vida se realizó exanguinotransfusión parcial en 5 horas sin complicaciones, logrando disminuir cifra de MetaHb a 3.2%; por los datos de síndrome inflamatorio multisistémico se aplicó una dosis de gammaglobulina a 1 g/kg/dosis y esteroide con dexametasona 1 mg/kg/día. A los 26 días de vida presentó hemorragia pulmonar con posterior defunción.

Caso 2

Recién nacido masculino de 31.6 semanas de gestación, con peso al nacimiento de 1290 g. Madre de 33 años de edad, gesta 4 (una muerte fetal en 2011 por hipertensión gestacional y desprendimiento placentario, además de dos abortos en 2018 y 2019), control prenatal irregular. Cursó con preeclampsia con datos de severidad, cultivo positivo para *Ureaplasma spp* tratada, diabetes mellitus tipo 2 descontrolada (manejada con dieta de 1,800 kcal e insulina), obesidad e infección por SARS-CoV-2 en el tercer trimestre (31.3 semanas de gestación), cultivos sistémicos negativos, membranas amnióticas íntegras. El nacimiento fue por vía abdominal.

Se realizó prueba RT-PCR para SARS-Cov-2 a las 24 horas de vida en muestra orofaríngea y rectal, con resultado positivo. A los dos días de vida se inició tratamiento antibiótico con ampicilina y amikacina, a los 4 días de vida con datos de sepsis tardía laboratorios con reporte de Hb 11.8 g/dl, Hto 37.9%, leucocitos 14,300/mm³, segmentados 53%, linfocitos 38%, monocitos 8%, eosinófilos 1%, sin bandas, neutrófilos totales 7,579/mm³, 195,000 plaquetas, proteína C reactiva normal, se escaló antibiótico a piperacilina/tazobactam y vancomicina.

Al día 17 de vida presentó dificultad respiratoria y datos de bajo gasto requiriendo uso de aminas. Sin reporte inicial de citopenias Hb 15.9 g/dl, Hto 44.9%, leucocitos 10,300/mm³, segmentados 55%, linfocitos 35%, monocitos 10%, sin bandas, neutrófilos totales 5,665/mm³, 163,000 plaquetas, proteína C reactiva normal, pero con hipofibrinogenemia en 83 mg/dl y dímero D en 32,406 ng/ml, además de deshidrogenasa láctica en 831 UI/L. Se escaló tratamiento antibiótico a meropenem. RT-PCR para SARS-CoV-2 semanal persistentemente positiva, cultivos de orina y sangre sin desarrollo. Por datos de síndrome inflamatorio

multisistémico se administró dexametasona 1 mg/kg/día y una dosis de gamaglobulina a 1 g/kg/dosis. Gasometría con acidosis metabólica hiperlactatémica con lactato máximo reportado en 7.6 mmo/L y MetaHb en 17.8%, sin causa asociada (**Cuadro 1**).

El reporte del tamiz metabólico con G6PD normal de 7.9 U/gHb. Se administró azul de metileno a 2 mg/kg/dosis con disminución progresiva de cifras hasta 9.4%, sin disminución posterior. Requirió paracetamol para control térmico/dolor y cierre de conducto arterioso a 15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 10 días acumulados. A los 28 días de vida presentó nuevamente acidosis metabólica sin respuesta y con posterior defunción.

DISCUSIÓN

La metaHb se forma cuando el hierro ferroso (Fe²⁺) del grupo hem de la hemoglobina (Hb) se oxida a hierro férrico (Fe³⁺). El hierro férrico de MHb no puede unirse al oxígeno (O₂), por lo tanto, la curva de disociación de O₂ se desplaza hacia la izquierda, lo que dificulta la liberación de O₂ y proporciona una oxigenación tisular inadecuada.

La formación de MHb también da como resultado una menor cantidad de Hb disponible para la unión y el transporte de O₂.¹⁰ Lo anterior ocurre principalmente por autooxidación, reacciones de radicales libres endógenos y sustancias químicas exógenas.¹¹ La regulación de los niveles de MHb es necesaria para evitar su acumulación y mantener un equilibrio entre la formación y reducción, lo anterior se logra convirtiendo nuevamente el hierro a su estado ferroso mediante la participación de la enzima citocromo-b5-reductasa (CYBR5).

La MetaHb puede ser un proceso congénito o adquirido.¹² La forma adquirida ha sido reportada en pacientes gravemente enfermos por

Cuadro 1. Variables de laboratorio

Variable	Intervalo de referencia para la edad *	Caso 1	Caso 2
Edad de aparición (días)		23	17
Hemoglobina (g/dL)	13.4-16.6	12.2	15.9
Hematocrito (%)	41-53	35.3	44.9
Cuenta leucocitaria (mm ³)	5000-20000	4900	10300
Neutrófilos totales (mm ³)	2200-4800	2352	5665
Bandas totales (mm ³)	< 1000	94	
Índice bandas/neutrófilos	< 0.2	0.43	
Cuenta de plaquetas (x10 ³)	15000-350000	43000	163000
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	180-430	483	831
pH	7.25-7.35	7.13-7.32	7.19-7.51
pCO ₂ (mmHg)	40-50	20.8-31.1	21.6-79.9
PO ₂ (mmHg)	35-50	33-88.3	25.5-102
HCO ₃ (mmol/L)	18-24	8.3-16.9	11.1-21.1
Valor máximo de Lactato (mmol/L)	< 2	18	7.6
G6PD (u/g Hb)	> 2.6	5.0	7.9
MetaHb basal (%)	0.4 a 1.5	7.3	17.8
MetaHb final (%)	0.4 a 1.5	3.2	9.4

*Lamia M. Soghier, et al. Reference Range Values for Pediatric Care, 2nd Ed. 2019

choque séptico, tanto en edades pediátricas¹³ como en adultos.¹⁴ La MetaHb congénita es debida a una condición autosómica recesiva en la enzima CYB5R y es la forma principal de MetaHb congénita,¹⁵ o bien, por mutaciones autosómicas dominantes en los genes que codifican las proteínas globínicas, en las múltiples variantes de la hemoglobina M, por mutaciones principalmente en las cadenas de alfa-globina¹⁶ y con menos frecuencia en las cadenas beta. En condiciones normales, la MHB se produce continuamente en cantidades limitadas debido a la autooxidación y se convierte rápidamente de nuevo en Hb principalmente por la citocromo-b5-reductasa dependiente de nicotinamidaadenina dinucleótido (NADH) (también conocida como MetaHb reductasa) y en cantidades limitadas también por el efecto del ascorbato y glutatión. La Carboxihemoglobina (COHb) se forma cuando la Hb y el

monóxido de carbono (CO) interactúan; el CO se une a las moléculas de hemo 240 veces más que el O₂. La COHb resultante limita la capacidad de transporte de O₂ de la sangre.¹⁰

El desarrollo de MetaHb en pacientes con deficiencia de G6PD se explica por la existencia de la vía alternativa para la reducción de la MHB mediante la NADPH MHB reductasa. En esta vía, la conversión del grupo hemo se efectúa por el NADPH que es generado por la G6PD.^{11,5} Sin embargo, normalmente no hay un aceptor de electrones presente en los glóbulos rojos para interactuar con NADPH, el método de reducción que ha sido aplicado es mediante el empleo del azul de metileno.¹⁷ Lo anterior explica porque la terapia con azul de metileno puede disminuir la concentración de MHB, siendo una terapia ineficaz en neonatos con deficiencia de G6PD y por el contrario, puede actuar como oxidante

y causar hemólisis grave^{18,19} En su lugar, se puede utilizar ácido ascórbico.²⁰ La MetaHb adquirida neonatal, tiene múltiples causas, que van desde la exposición materna o neonatal a sustancias tóxicas como las perlas de naftaleno,²¹ azul de metileno,²² contenido de nitratos en el agua;²³ diversas complicaciones como la sepsis neonatal tardía,²⁴ así como una amplia lista de medicamentos empleados en la etapa neonatal, varios como la aplicación local de lidoicaina/prilocaina,^{25,26} antibióticos sistémicos como meropenem o vancomicina,²⁷ metoclopramida,²⁸ o es secundaria a la administración de otros medicamentos como el paracetamol, ácido valproico, fenitoína,²⁰ así como procedimientos especializados como la oxigenación extracorpórea transmembrana (ECMO)²⁹ o la terapia con óxido nítrico.³⁰

La asociación de MetaHb en pacientes con infección con SARS-CoV-2 es en su mayoría en adultos,^{5,6,31} incluyendo aquellos con deficiencia de G6PD⁴ que recibieron cloroquina.³² En esos casos, los reportes de MetaHb son de más de 30%, las características de los pacientes son heterogéneas, aunque todos comparten la infección por SARS-CoV-2 con curso moderado a severo.^{6,10} Además, se demostró en un estudio realizado en adultos que los pacientes con COVID-19 presentan valores de MetaHb más altos en comparación con los individuos sanos,³² así mismo se observa que los valores aumentan conforme progresa la enfermedad y la respuesta inflamatoria. Lo anterior, pudiera explicarse por la actividad proinflamatoria de la MetaHb, pues activa la vía NF-κB en las células endoteliales asociada con la producción de IL-8 e IL-6, siendo relevante al considerar la tormenta inflamatoria que se acompaña en la infección por SARS-CoV-2 sobre todo cuando la enfermedad tiene un curso severo.^{33,34}

Una hipótesis de esta asociación sugiere que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan unión de proteínas virales a sitios es-

pecíficos de las cadenas beta de hemoglobina, alterando su estructura y afectando la entrega de oxígeno a los tejidos.^{35,36} Por otro lado, los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) son moléculas endógenas que se originan a partir de células y tejidos dañados con la capacidad de desencadenar o modificar respuestas inmunes innatas. Tras la hemólisis, la hemoglobina (Hb) liberada hacia la circulación da lugar a la producción de diferentes estados redox de la Hb y Hem que pueden actuar como DAMP. El Hem es un DAMP derivado de la Hb y es el mejor caracterizado y se dirige a diferentes células inmunes y no inmunes. El Hem es un quimio atrayente, activa el sistema del complemento, modula los mecanismos de defensa del huésped mediante la activación de los receptores inmunes innatos y el sistema hemo-oxigenasa-1/ferritina e induce la memoria inmunitaria innata. La contribución de las formas oxidadas de Hb se ha estudiado mucho menos, pero podrían desempeñar funciones distintas en las patologías asociadas a la hemólisis intravascular independientemente de la liberación de Hem.³⁶

El riesgo de MetaHb asociado a uso de medicamentos es mayor en pacientes con deficiencia de G6PD, edad avanzada y prematuridad. Los pacientes en los casos presentados cuentan con niveles normales de G6PD, y aunque son prematuros, no se documentó la relación en cuanto a la posología y temporalidad con los medicamentos reportados en la literatura desencadenantes de MetaHb. Se han documentado casos recién nacidos de MetaHb con uso concomitante de benzocaína y paracetamol, en nuestros pacientes no fue utilizado benzocaína.³⁷ Hay reportes en los que se observa disminución de niveles de MetaHb con ciertas medidas terapéuticas, tales como azul de metileno, ácidos ascórbico y exaguiotransfusión.³¹ La respuesta a los manejos habituales de MetaHb fue parcial en ambos pacientes, lo que hace pensar que hay otros mecanismos fisiopatológicos involucrados.

CONCLUSIONES

Se destaca la importancia de la medición de MHB en pacientes que cursan con COVID moderado a severo, por su potencial aplicación como marcador de severidad de la enfermedad,¹⁰ además Vigilancia en las concentraciones de MetaHb, ya que podrían indicar el curso de la enfermedad. Lo anterior indica que se requieren mayores investigaciones para poder justificar intervenciones terapéuticas oportunas. Debido a que la MetaHb es un evento que ocurre en diversas condiciones de gravedad extrema en el recién nacido, se plantea la hipótesis de la existencia de una relación entre la MetaHb y la infección neonatal grave por SARS-Cov-2. Sin embargo, es un tema que deberá evaluarse en el impacto que tiene en la fisiopatología de la enfermedad, así como su posible aplicación como biomarcador blanco terapéutico.

REFERENCIAS

- De Bernardo G, Giordano M, Zollo G, Chiatto F, Sordino D, De Santis R, *et al*. The clinical course of SARS-CoV-2 positive neonates. *J Perinatol*. 2020 Oct;40(10):1462-1469.
- Trevisanuto D, Cavallin F, Cavicchiolo ME, Borellini M, Calgaro S, Baraldi E. Coronavirus infection in neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 May;106(3):330-335.
- Vardhelli V, Pandita A, Pillai A, Badatya SK. Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management. *Eur J Pediatr*. 2021 Apr;180(4):1009-1031.
- Palmer K, Dick J, French W, Floro L, Ford M. Methemoglobinemia in Patient with G6PD Deficiency and SARS-CoV-2 Infection. *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2279-81.
- Faisal H, Bloom A, Gaber AO. Unexplained Methemoglobinemia in Coronavirus Disease 2019: A Case Report. *A A Pract*. 2020 Jul;14(9):e01287.
- Naymagon L, Berwick S, Kessler A, Lancman G, Gidwani U, Troy K. The emergence of methemoglobinemia amidst the COVID-19 pandemic. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):E196-E197.
- Pagana K, Pagana T. *Mosby's diagnostic and laboratory test reference*. 15. ed. 2020, Philadelphia: Elsevier, Inc. pages cm.
- Rechetzki KF, Henneberg R, da Silva PH, do Nascimento AJ. Reference values for methemoglobin concentrations in children. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):14-6.
- Gong AK. Near-patient measurements of methemoglobin, oxygen saturation, and total hemoglobin: evaluation of a new instrument for adult and neonatal intensive care. *Crit Care Med*. 1995 Jan;23(1):193-201.
- Scholkmann F, Restin T, Ferrari M, Quaresima V. The Role of Methemoglobin and Carboxyhemoglobin in COVID-19: A Review. *J Clin Med*. 2020 Dec 25;10(1):50.
- Ludlow JT, Wilkerson RG, Nappe TM. Methemoglobinemia. 2021 Sep 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
- Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Sep;83(5):265-273.
- Krafte-Jacobs B, Brilli R, Szabó C, Denenberg A, Moore L, Salzman AL. Circulating methemoglobin and nitrite/nitrate concentrations as indicators of nitric oxide overproduction in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med*. 1997 Sep;25(9):1588-93.
- Ohashi K, Yukioka H, Hayashi M, Asada A. Elevated methemoglobin in patients with sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998 Jul;42(6):713-6.
- Kugler W, Pekrun A, Laspe P, Erdlenbruch B, Lakomek M. Molecular basis of recessive congenital methemoglobinemia, types I and II: Exon skipping and three novel missense mutations in the NADH-cytochrome b5 reductase (diaphorase 1) gene. *Hum Mutat*. 2001 Apr;17(4):348.
- Shin C, Hong M, Kim M, Lee JH. Exon sequencing of the alpha-2-globin gene for the differential diagnosis of central cyanosis in newborns: a case report. *BMC Pediatr*. 2019 Jul 3;19(1):221.
- McDonagh EM, Bautista JM, Youngster I, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: methylene blue pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Sep;23(9):498-508.
- Gala HC, Madave A. An Unusual Case of Neonatal Methemoglobinemia. *Indian Pediatr*. 2017 Feb 15;54(2):163.
- Zenk KE. Use of methylene blue to treat methemoglobinemia in infancy. *Neonatal Netw*. 2001 Aug;20(5):62-8.
- Skold A, Cosco DL, Klein R. Methemoglobinemia: pathogenesis, diagnosis, and management. *South Med J*. 2011 Nov;104(11):757-61.
- Shafer G, Arunachalam A, Lohmann P. Newborn with Perinatal Naphthalene Toxicity after Maternal Ingestion of Mothballs during Pregnancy. *Neonatology*. 2020;117(1):127-130.
- Allegaert K, Miserez M, Lerut T, Naulaers G, Vanhole C, Devlieger H. Methemoglobinemia and hemolysis after enteral administration of methylene blue in a preterm infant: relevance for pediatric surgeons. *J Pediatr Surg*. 2004 Jan;39(1):E35-7.
- Avery AA. Infantile methemoglobinemia: reexamining the role of drinking water nitrates. *Environ Health Perspect*. 1999 Jul;107(7):583-6.
- Schierz IAM, Pinello G, Piro E, Giuffrè M, Corsello G. Methemoglobinemia Associated with Late-Onset Neonatal

- Sepsis: A Single-Center Experience. *Am J Perinatol*. 2019 Dec;36(14):1510-1513.
25. Kjellgard C, Westphal S, Flisberg A. *[Intoxication with prilocaine/lidocaine can cause serious methemoglobinemia]*. *Lakartidningen*, 2019. 116.
 26. Bayat A, Kosinski RW. Methemoglobinemia in a newborn: a case report. *Pediatr Dent*. 2011 May-Jun;33(3):252-4.
 27. Andrade SJ, Raj KA, Lewis LE, Purkayastha J, Aiyappa G. Neonatal Acquired Methemoglobinemia - Can Broad Spectrum Antibiotics be Implicated? *Indian J Pediatr*. 2019 Jul;86(7):663.
 28. Mérieau E, Suc AL, Beau-Salinas F, Norbert K, Saliba E, Cantagrel S. *[Metoclopramide and neonatal methaemoglobinemia]*. *Arch Pediatr*, 2005. 12(4): p. 438-41.
 29. Lien YH, Lin YC, Chen RJ. A case report of acquired methemoglobinemia rescued by veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 16;100(15):e25522.
 30. Centorrino R, Shankar-Aguilera S, Foligno S, De Luca D. Life-Threatening Extreme Methemoglobinemia during Standard Dose Nitric Oxide Therapy. *Neonatology*. 2019;116(3):295-298.
 31. Choo SY. Rapidly rising methemoglobinemia in a patient with severe COVID-19 treated successfully with red cell exchange transfusion. *Ther Apher Dial*. 2021 Oct;25(5):710-711.
 32. Kuipers MT, van Zwieten R, Heijmans J, Rutten CE, de Heer K, Kater AP, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):E194-E196.
 33. Kreis NN, Ritter A, Louwen F, Yuan J. A Message from the Human Placenta: Structural and Immunomodulatory Defense against SARS-CoV-2. *Cells*. 2020 Jul 25;9(8):1777.
 34. Suratannon N, Dik WA, Chatchatee P, Hagen PMV. COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Sep;38(3):170-177.
 35. Lopes DV, Lazar Neto F, Marques LC, Lima RBO, Brandão AAGS. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after COVID-19 infection without identifiable eliciting drug: A case-report. *IDCases*. 2021;23:e01013.
 36. Bozza MT, Jeney V. Pro-inflammatory Actions of Heme and Other Hemoglobin-Derived DAMPs. *Front Immunol*. 2020 Jun 30;11:1323.
 37. José L. Lepe-Zúñiga, Luis E. Aguilar-Gómez, Noemí C. Godínez-Téllez, Metahemoglobinemia adquirida en el recién nacido asociada con benzocaína y paracetamol, *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2015;72(4): 271-275