



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



CASO CLÍNICO

Metahemoglobinemia adquirida en el recién nacido asociada con benzocaína y paracetamol



José L. Lepe-Zúñiga^{a,*}, Luis E. Aguilar-Gómez^b y Noemí C. Godínez-Téllez^b

^a Subdirector de Servicios Clínicos, Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México

^b Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México

Recibido el 2 de junio de 2015; aceptado el 17 de julio de 2015

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Recién nacido;
Metahemoglobinemia;
Benzocaína;
Caínas;
Paracetamol;
Efectos adversos

Resumen

Introducción: La metahemoglobinemia adquirida inducida por medicamentos es un trastorno raro en el recién nacido que, de no diagnosticarse y tratarse oportuna y adecuadamente, puede ser particularmente grave y determinar daño cerebral permanente o la muerte del paciente.

Caso clínico: Se reporta un caso metahemoglobinemia clínica severa que desarrolló un recién nacido después de la aplicación de una cantidad mínima de crema con benzocaína en una herida quirúrgica anal cuando al mismo tiempo recibía paracetamol. Además de considerar la benzocaína como agente causal primario de la metahemoglobinemia, se analiza y sustenta la posibilidad de que el paracetamol haya aumentado la susceptibilidad del paciente a las caínas debido a la inmadurez enzimática de los sistemas involucrados en la depuración de los agentes oxidantes, en particular de caínas y de paracetamol.

Conclusiones: Se alerta sobre la posibilidad de metahemoglobinemia en el recién nacido al emplear caínas solas o junto con otros medicamentos oxidantes en esta época del desarrollo humano, cuando es más susceptible a los efectos oxidantes de químicos incluyendo medicamentos. Se revisa el tratamiento y se propone etiquetar debidamente los productos farmacológicos que contienen caínas, prohibiendo su empleo en recién nacidos para evitar la metahemoglobinemia iatrogénica.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joselepe36@hotmail.com (J.L. Lepe-Zúñiga).

KEYWORDS

Newborn;
Methemoglobinemia;
Benzocaine;
Acetaminophen;
Caines;
Drug induced

Association of benzocaine and paracetamol with neonatal-acquired methemoglobinemia

Abstract

Background: Drug-induced acquired methemoglobinemia in the newborn is a rare event; however, when it develops, early diagnosis and proper treatment become paramount because it can evolve rapidly into a particularly serious disease causing permanent brain damage or death.

Case report: We report a unique case of severe methemoglobinemia that developed in a newborn associated with a minimal application of a benzocaine healing cream to an anal surgical wound while on acetaminophen. In addition to benzocaine as the primary cause in this case, we raise the possibility that acetaminophen—a mild oxidant—increased the susceptibility of the patient to benzocaine, leading to severe clinical methemoglobinemia based on the known immaturity of the enzymatic systems involved in caines and acetaminophen clearance in the newborn. Treatment of methemoglobinemia is reviewed.

Conclusions: Methemoglobinemia is a serious condition that can be easily induced by the use of oxidant medications in the newborn like local anesthetics. The possibility of unexpected drug to drug interactions, particularly between commonly used medications such as acetaminophen with other methemoglobin-causing agents, must always be kept in mind. Because of the possible deleterious consequences, mandatory labelling of caine-containing local anesthetic creams, gels and sprays with a warning for the likelihood of causing severe methemoglobinemia in children is recommended. Also, prohibiting their use in the newborn becomes mandatory.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

La metahemoglobinemia es un síndrome clínico de severidad variable caracterizado por la presencia en la sangre de hemoglobina oxidada (metahemoglobina) que es incapaz de transportar y liberar el oxígeno en los tejidos, dando como resultado cianosis e hipoxia tisular proporcional que puede llevar a la muerte. En los recién nacidos, la hipoxia resultante de la metahemoglobinemia puede tener, además, consecuencias importantes en el desarrollo cerebral.

Este trastorno puede ser de naturaleza hereditaria o adquirida. Los primeros están asociados con anomalías en la estructura primaria/terciaria de la hemoglobina, como es el caso de las llamadas hemoglobinas M o con defectos moleculares o funcionales de la reductasa del citocromo 5b, la enzima que reduce la metahemoglobina a hemoglobina funcional. Estos casos se manifiestan desde el nacimiento. Los casos adquiridos son más frecuentes y están asociados con la ingesta o contacto con una variedad de agentes químicos oxidantes, ya sea de la industria química, alimenticia, agrícola, farmacéutica o presentes en el ambiente en forma natural¹. Los casos de metahemoglobinemia adquirida en recién nacidos fueron, en algún tiempo, relativamente frecuentes y estaban asociados con el empleo de agua de pozo (con exceso de nitratos) en la preparación de su alimento^{1,2}. Una vez reconocida dicha fuente, los casos adquiridos en recién nacidos dejaron de ser frecuentes, y en la actualidad son muy raros.

En el presente reporte se informa de un caso único de metahemoglobinemia adquirida en un recién nacido, en el cual la sola aplicación de una pequeña cantidad de crema

con benzocaína a la herida quirúrgica indujo metahemoglobinemia clínica importante que puso en riesgo su vida. El paciente recibía, al mismo tiempo, paracetamol como medicación postoperatoria habitual, por lo que se revisa y sustenta la posibilidad de que el paracetamol —un oxidante leve— haya contribuido, de forma aditiva, con la benzocaína a la formación importante de metahemoglobina. Se revisa el tratamiento y se proponen medidas para evitar la metahemoglobinemia asociada con caínas en el recién nacido.

2. Caso clínico

Se trata de un recién nacido de término de sexo masculino, producto de primera gesta, sin antecedentes familiares ni personales de cianosis, a quien se le diagnosticó malformación anorrectal con fístula recto-perineal al nacimiento, sin otras malformaciones ni alteraciones funcionales. El fondo de saco rectal se encontró a 1 cm de la piel por lo que el segundo día de internamiento, previa valoración por anestesiología, se procedió a realizar una anorrectoplastia sagital posterior primaria (sin colostomía derivativa). Se inició tratamiento con ampicilina, amikacina y paracetamol (10 mg/kg/dosis c/8 h IV) el mismo día. La evolución postoperatoria inmediata, incluyendo gases arteriales, fue satisfactoria. Al tercer día postoperatorio (PO) se observó dehiscencia de dos puntos de la sutura, y el paciente lloraba constantemente. Se agregó fentanilo (2 µg/kg/dosis c/6 h IV por 2 días). En la noche del quinto día PO se indicó la aplicación local de una crema conteniendo 20% de benzocaína y 2% de ketaserina (Sufrexal P®, Janssen-Cilag, México) en la herida quirúrgica. Durante la noche, enfermería reportó la aplicación de dos dosis en la herida del tamaño de la

mitad de un chicharo. Durante la visita matutina el paciente se encontró en muy mal estado general, polipneico, irritable y con cianosis generalizada, con llenado capilar de 4 s, pulso 151/min, presión arterial de 107/61 mmHg, la oximetría de pulso con el 75% de saturación de O₂. La gasometría arterial mostró pH 7.54, PaO₂ 156 mmHg, PaCO₂ 14 mmHg, HCO₃ 12 mEq/l y lactato 7.0 mmol/l. La hemoglobina fue de 13.2 g/dl. Se decidió la intubación para verificar permeabilidad de vías aéreas e iniciar respiración asistida con ventilador con FiO₂ al 100%. La oximetría de pulso mostró incremento al 81% de saturación de O₂. Las gasometrías arteriales durante la ventilación mostraron pH de 7.41 a 7.42, PaO₂ de 178 a 405 mmHg y PaCO₂ de 30 a 32 mmHg; HCO₃ de 19 a 21 mEq/l y lactato de 1.7 a 2.1 mmol/l. La sangre se observó de color chocolate en todas las determinaciones.

Debido a la disociación entre la oximetría de pulso y la pO₂ con acidosis láctica, la cianosis profunda sin evidencia de obstrucción de las vías aéreas, el color de la sangre, la ausencia de cardiopatía o neumopatía que explicara la cianosis y el antecedente del empleo de una crema conteniendo benzocaína —un conocido oxidante de la hemoglobina— al mismo tiempo que el paciente recibía paracetamol entre otros medicamentos, se realizó el diagnóstico clínico de metahemoglobinemia adquirida. La determinación de metahemoglobina por el laboratorio no se encontraba disponible a corto plazo, por lo que se suspendieron todos los medicamentos y se decidió la aplicación de azul de metileno sin más retrasos. El paciente recibió una dosis única de azul de 1.5 mg/kg (IV) seguida de 200 mg de ácido ascórbico (IV) para el resto del día. La cianosis desapareció rápidamente. Una hora después de la aplicación del azul de metileno la oximetría de pulso mostró 100% de saturación de oxígeno y los gases arteriales regresaron a valores normales. El paciente se extubó el séptimo día PO y se dio de alta en buenas condiciones generales. El paciente ha sido revisado posteriormente en la consulta externa evolucionando satisfactoriamente sin que haya vuelto a presentar cianosis.

3. Discusión

Los glóbulos rojos poseen una maquinaria enzimática que constantemente reduce la hemoglobina que se oxida (metahemoglobina), manteniendo su concentración alrededor del 1% en forma constante a cualquier edad³. La principal enzima que interviene en este proceso es la reductasa del citocromo 5b (anteriormente conocida como reductasa de metahemoglobina).

En el recién nacido y en el lactante de menos de cuatro meses de edad existen condiciones fisiológicas que facilitan la formación de metahemoglobina. Por un lado, la actividad de la reductasa del citocromo 5b es menor que en otras edades³; por otro, la hemoglobina fetal —forma dominante de hemoglobina en esta edad— es más susceptible de oxidarse que la hemoglobina del adulto, y en sí misma posee una capacidad oxidante que presiona la reductora del glóbulo rojo^{4,5}. Debido a esto, ante una sobrecarga de agentes oxidantes exógenos en el recién nacido se produce fácilmente metahemoglobina en cantidades por encima de la capacidad fisiológica de revertirla, dando lugar al cuadro clínico de metahemoglobinemia³. Esta realidad hace que la prescripción de caínas (en cualquier presentación)

constituya un riesgo para el recién nacido, ya que el uso de cremas o aerosoles que contengan benzocaína, lidocaína u otras caínas (solas o en combinación con otros medicamentos) se ha asociado ampliamente con metahemoglobinemia tanto en niños como en adultos^{1,6-10}. Sin embargo, dada su alta eficacia, los anestésicos locales se emplean ampliamente en la práctica pediátrica a pesar de que en su ficha técnica tengan una advertencia sobre la posibilidad de inducir metahemoglobinemia en infantes.

En el presente caso, el uso de una crema analgésica con el 20% de benzocaína explica *per se* la mayor parte del cuadro clínico, probablemente debido a la inmadurez de la reductasa del citocromo 5b a esta edad. Sin embargo, fue muy notable la rapidez e intensidad con la que se desarrolló la metahemoglobinemia después de la aplicación de una cantidad relativamente pequeña de la crema. Esto llevó a sospechar que podían existir factores adicionales contribuyentes a la misma.

De la lista adicional de medicamentos administrados a este paciente, solamente el paracetamol —un oxidante leve— tiene el potencial de producir metahemoglobinemia. Por vía oral, este medicamento se absorbe rápidamente en el duodeno y es glucuronizado o sulfatado en el hígado y luego excretado en la orina¹¹. Una pequeña fracción (del 5 al 15%) se elimina por la vía del sistema oxidativo del citocromo 450, formando N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI), una molécula altamente reactiva que se une al glutatión reducido y se elimina por la bilis¹². La NAPQI es la molécula a la que se le atribuye el daño hepático que produce el paracetamol a través del estrés oxidativo de la mitocondrias¹². En los humanos, la depuración del paracetamol muestra, además, un «efecto de maduración», ya que los recién nacidos depuran cerca de la mitad de lo observado desde la lactancia hasta la vida adulta. Este hecho determina que, en el recién nacido, la vida media del paracetamol en plasma sea del doble que a otras edades, lo que incrementa la posibilidad de efectos adversos en una edad crítica¹³.

Se han reportado casos de metahemoglobinemia en adultos atribuidos directamente al paracetamol, ya sea como agente único o asociado con otros oxidantes, por ejemplo el nitrato de sodio que se agrega a la carne como conservador¹⁴⁻¹⁶. Por otro lado, los perros, gatos y otros mamíferos son especialmente susceptibles a sufrir metahemoglobinemia por paracetamol. Se ha propuesto que esta susceptibilidad depende de la acumulación metabólica del p-aminofenol —un metabolito menor del paracetamol— debido a la baja actividad en estas especies de las arilamina N-acetil transferasas (NAT) que forman el sistema enzimático responsable de la depuración del p-aminofenol¹⁷. En humanos existen dos isoenzimas del mismo sistema (NAT1 y NAT2). Ambos sistemas acetilan y depuran el p-aminofenol y otros medicamentos y carcinógenos aminados¹⁸. Estos sistemas exhiben gran polimorfismo (NAT2 > NAT1), lo que determina que en humanos existan cuando menos tres fenotipos acetiladores (lento, medio y rápido), y por lo tanto tres patrones de depuración y de susceptibilidad a los efectos tóxicos de los químicos aminados que se eliminan por esta vía¹⁸⁻²⁰. El sistema NAT también presenta inmadurez al nacimiento y decae en la vejez, aumentando en estos grupos la susceptibilidad a los medicamentos²¹. Estos hechos y las variaciones farmacogenéticas observadas en la población general, relacionadas con la herencia, estado nutricional y

otros factores, agregan elementos a la posibilidad de una tolerancia anormalmente baja a la acción oxidante, usualmente leve, del paracetamol²². Estudios posteriores podrán dilucidar si el presente caso tiene alguna deficiencia, cuantitativa o funcional, de alguna de las enzimas involucradas en la reducción de la metahemoglobina —de naturaleza hereditaria— o en la depuración del paracetamol que haya facilitado el cuadro clínico, o si el paracetamol induce en la generalidad de los recién nacidos niveles subclínicos de metahemoglobinemia que se amplifican cuando se asocian a otros oxidantes como las caínas.

Ante la posibilidad de metahemoglobinemia severa en un recién nacido se debe actuar con premura ya que la hipoxia aguda derivada del cuadro puede tener consecuencias neurológicas importantes. Idealmente, para poder tomar decisiones acertadas con oportunidad, se debe contar con un «co-oxímetro» de pulso con capacidad para determinar metahemoglobina en tiempo real en las unidades de cuidados intensivos de recién nacidos, ya que la «oximetría» de pulso empleada habitualmente no la detecta. De hecho tiende a sobrestimar la saturación de O₂ en presencia de metahemoglobina (la «co-oximetría» mide la absorción de luz en cuatro diferentes longitudes de onda para detectar oxi-, desoxi-, carboxi- y metahemoglobina mientras que la «oximetría» solamente emplea dos longitudes de onda correspondientes a la oxi- y desoxihemoglobina²³). Alternativamente, el laboratorio hospitalario debe tener montada una técnica que proporcione el resultado de metahemoglobina en minutos. Desafortunadamente, en la mayor parte de los laboratorios hospitalarios del nuestro país no se tiene implementada una prueba diagnóstica de metahemoglobinemia que sea rápida, y tampoco se cuenta con co-oxímetros capaces de determinarla en tiempo real en las unidades de cuidados intensivos. Por ello, frecuentemente la presunción diagnóstica y la decisión terapéutica deben hacerse primariamente con base en elementos clínicos. Para ello, en todo recién nacido, bien oxigenado, en quien no se haya diagnosticado una cardiopatía o neumopatía previamente, que desarrolla cianosis en forma súbita mientras recibe algún medicamento, se deberá asegurar primero la permeabilidad de las vías aéreas, y luego asegurar el suministro de oxígeno, ya sea directo o a través de una cánula de intubación conectada al ventilador. De no mejorar en minutos, se deberá sospechar metahemoglobinemia secundaria a los medicamentos que esté recibiendo, los cuales deberán de suspenderse y se deberá tomar una gasometría arterial de emergencia. El patrón discordante de pO₂ normal o elevada con oximetría de pulso por debajo de lo normal y acidosis metabólica progresiva es sugestivo de una falta de entrega de oxígeno a los tejidos debida a un problema de funcionamiento de la hemoglobina, lo que contribuirá fuertemente al diagnóstico de metahemoglobinemia. Adicionalmente, si estuviera reportada la asociación de alguno de los medicamentos que recibiera con metahemoglobinemia, además de los datos anteriores, se reforzaría dicha posibilidad diagnóstica permitiendo tomar la decisión terapéutica adecuada con oportunidad.

Afortunadamente, la metahemoglobinemia se puede tratar de forma segura y efectiva desde 1939 mediante el empleo de una sola dosis de azul de metileno de 1 a 2 mg/kg IV, y el efecto es casi inmediato. La dosis puede repetirse una sola vez, 24 h más tarde, si la metahemoglobina en ese

momento es superior al 5%²⁴. El azul de metileno permite la utilización de la nicotinamida adenina dinucleótido de fosfato (NADPH) —generada en el metabolismo de la glucosa por la vía de la hexosa monofosfato— como donador de electrones, para reducir el hierro en la metahemoglobina y regenerar la hemoglobina. Sin el azul de metileno como intermediario, el NADPH no puede interaccionar eficientemente con la reductasa del citocromo 5b^{1,25,26}. Los pacientes que tienen deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa 6-fosfato (G6PD) no producen eficientemente NADPH, y en ellos el azul de metileno no es útil; de hecho, agrava el cuadro²⁶. Para estos casos se ha propuesto el empleo de ácido ascórbico como una alternativa razonable²⁷. Dependiendo de la prevalencia local de la deficiencia de G6PD, el ácido ascórbico puede adicionarse de inicio al tratamiento. El ácido ascórbico se le proporcionó a este paciente para cubrir dicha posibilidad. Los casos de metahemoglobinemia siempre deben atenderse como una emergencia ya que no se conocen de antemano los niveles que alcanzará la metahemoglobina y, por ende, la hipoxia, y puede resultar en el deceso del paciente o en daño cerebral permanente. Por ello, es recomendable que en las unidades médicas se disponga siempre de, cuando menos, tres frascos ampola de 10 ml de azul de metileno al 1% de reserva.

El presente caso enfatiza la necesidad de estar alerta a la presencia de efectos secundarios de medicaciones usadas comúnmente en el recién nacido, como el paracetamol y las caínas, ya que pueden interaccionar en formas impredecibles en esta edad debido a inmadurez enzimática.

Este caso sustenta, además, la necesidad de colocar una advertencia en las etiquetas de todos los medicamentos que contienen caínas, manifestando que pueden producir metahemoglobinemia a cualquier edad, y la de ponderar el prohibir su empleo en el recién nacido.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Recursos propios, Hospital de Especialidades Pediátricas, Chiapas, México.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Beutler E. Methemoglobinemia and other causes of cyanosis. En: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editores. *Williams Hematology*. New York: McGraw Hill; 2001. p. 611–8.
2. Lukens JN. Landmark perspective: the legacy of well-water methemoglobinemia. *JAMA*. 1987;257:2793–5.
3. Lo SC, Agar NS. NADH-methemoglobin reductase activity in the erythrocytes of newborn and adult mammals. *Experientia*. 1986;42:1264–5.
4. Wind M, Stern A. Comparison of human adult and fetal hemoglobin: aminophenol-induced methemoglobin formation. *Experientia*. 1977;33:1500–1.
5. Valenzuela A, Guerra R, Lazcano L, Cañas P. Differential prooxidative effect of adult and fetal hemoglobin. *FEBS Lett*. 1986;196:353–6.
6. Afzal A, Collazo R, Fenves AZ, Schwartz J. Methemoglobinemia precipitated by benzocaine during intubation. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2014;27:133–5.
7. Moos DD, Cuddeford JD. Methemoglobinemia and benzocaine. *Gastroenterol Nurs*. 2007;30:342–5, quiz 346–7.
8. Kane GC, Hoehn SM, Behrenbeck TR, Mulvagh SL. Benzocaine-induced methemoglobinemia based on the Mayo Clinic experience from 28,478 transesophageal echocardiograms: incidence, outcomes, and predisposing factors. *Arch Intern Med*. 2007;167:1977–82.
9. Chowdhary S, Bukoye B, Bhansali AM, Carbo AR, Adra M, Barnett S, et al. Risk of topical anesthetic-induced methemoglobinemia: a 10-year retrospective case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:771–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.75>.
10. Bouziri A, Khaldi A, Menif K, Ben Jaballah N. Unusual cause of severe toxic methemoglobinemia in an infant: a case report. *Int J Emerg Med*. 2010;27:57–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s12245-009-0149-0>.
11. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013;30:2174–87, <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-013-1007-6>.
12. Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*. 2012;44:88–106, <http://dx.doi.org/10.3109/03602532.2011.602688>.
13. Zuppa AF, Hammer GB, Barrett JS, Kenney BF, Kassir N, Mouksassi S, et al. Safety and population pharmacokinetic analysis of intravenous acetaminophen in neonates, infants, children, and adolescents with pain or fever. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2011;16:246–61, <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-16.4.246>.
14. Kanji HD, Mithani S, Boucher P, Dias VC, Yarema MC. Coma, metabolic acidosis, and methemoglobinemia in a patient with acetaminophen toxicity. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20:e207–11.
15. MacLean D, Robertson PGC, Bain S. Methaemoglobinaemia and paracetamol. *Brit Med J*. 1968;4:390.
16. Kobayashi T, Kawabata M, Tanaka S, Maehara M, Mishima A, Murase T. Methemoglobinemia induced by combined use of sodium nitrate and acetaminophen. *Intern Med*. 2000;39:860.
17. McConkey SE, Grant DM, Cribb AE. The role of para-aminophenol in acetaminophen-induced methemoglobinemia in dogs and cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 2009;32:585–95, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01080.x>.
18. Butcher NJ, Boukouvala S, Sim E, Minchin RF. Pharmacogenetics of the arylamine N-acetyltransferases. *Pharmacogenomics J*. 2002;2:30–42.
19. Walker K, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. Genetic polymorphism in N-Acetyltransferase (NAT): population distribution of NAT1 and NAT2 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009;12(5-6):440–72. doi: 10.1080/10937400903158383.
20. Sim E, Abuhammad A, Ryan A. Arylamine N-acetyltransferases: from drug metabolism and pharmacogenetics to drug discovery. *Br J Pharmacol*. 2014;171:2705–25, <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12598>.
21. Hein DW, McQueen CA, Grant DM, Goodfellow GH, Kadlubar FF, Weber WW. Pharmacogenetics of the arylamine N-acetyltransferases: a symposium in honor of Wendell W. Weber. *Drug Metab Dispos*. 2000;28:1425–32.
22. Krasniak AE, Knipp GT, Svensson CK, Liu W. Pharmacogenomics of acetaminophen in pediatric populations: a moving target. *Front Genet*. 2014;5:314, <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2014.00314>.
23. Ashurst J, Wasson M. Methemoglobinemia: a systematic review of the pathophysiology, detection, and treatment. *Del Med J*. 2011;83:203–8.
24. Wendel WB. The control of methemoglobinemia with methylene blue. *J Clin Invest*. 1939;18:179–85.
25. Bradberry SM. Occupational methaemoglobinaemia. Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. *Toxicol Rev*. 2003;22:13–27.
26. McDonagh EM, Bautista JM, Youngster I, Altman RB, Kleina TE. PharmGKB summary: methylene blue pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23:498–508, <http://dx.doi.org/10.1097/FPC.0b013e32836498f4>.
27. Topal H, Topal Y. Toxic methemoglobinemia treated with ascorbic acid: case report. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15:e12718, <http://dx.doi.org/10.5812/ircmj.12718>.