



Editado por:

Melanie Joceline Cervantes Sandoval
Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica
Traslacional, Departamento de Biología
Molecular, Universidad de Guadalajara,
México.

***Correspondencia**

Carlos Domínguez-Vargas

Correo:

carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

Recibido: 25 de octubre, 2025.

Aceptado: 05 de noviembre, 2025.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Ramírez-Flores SJ,
Sustaita-Alcaraz SE, Neri-Mendoza S,
Álvarez-Dávalos CM, Robles-Loera DM,
Márquez-González DJ, Aceves-Castillo DH,
García-Hernández JE, Saldaña-Cruz AM.
Farmacogenómica de la Nitrofurantoína:
Variantes genéticas implicadas en la
respuesta y la toxicidad. Universidad de
Guadalajara, México. Ósmosis Revista
Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 82-88.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Farmacogenómica de la Nitrofurantoína: Variantes genéticas implicadas en la respuesta y la toxicidad

Pharmacogenomics of Nitrofurantoin: Genetic Variants Involved in Response and Toxicity

Carlos Domínguez-Vargas¹, Samantha Jonnue Ramírez-Flores¹, Salvador Emiliano Sustaita-Alcaraz², Samuel Neri-Mendoza³, Carina Mariel, Álvarez-Dávalos¹, Diana Margarita Robles-Loera¹, Dante Joel Márquez-González¹, Diego Humberto Aceves-Castillo¹, Jesús Eduardo García-Hernández¹, Ana Miriam Saldaña-Cruz⁴.

Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ¹

Maestría en Microbiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ²

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. ³

Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ⁴

Resumen

La nitrofurantoína es un antimicrobiano de primera línea para infecciones urinarias no complicadas, cuya variabilidad en eficacia y seguridad podría estar influida por factores genéticos. Este estudio tuvo como objetivo describir variantes asociadas a la respuesta a nitrofurantoína reportadas en el GWAS Catalog (rasgo OBA_2040118). Se realizó un análisis secundario de registros hasta octubre de 2025, filtrando el rasgo correspondiente y extrayendo información como rsID, región génica, odds ratio, intervalos de confianza, valor p y tamaño muestral. Se identificaron cuatro asociaciones provenientes de un único estudio en población europea (64 casos y 10,588 controles): rs72696020 (HISLA, OR=7.8; $p=6 \times 10^{-8}$), rs6694270 (PAX7-TAS1R2, OR=2.59; $p=2 \times 10^{-7}$), rs10404821 (C19orf81, OR=2.56; $p=2 \times 10^{-7}$) y rs61858823 (NEK4P3-MYL6P3, OR=5.63; $p=5 \times 10^{-7}$). La evidencia es limitada por la ausencia de replicación y la restricción a población europea. En conclusión, estos loci representan candidatos potenciales que requieren validación adicional.

Palabras clave: Nitrofurantoína; Farmacogenómica; Estudios de Asociación del Genoma Completo; Polimorfismo Genético; Respuesta a Medicamentos

Introducción

La nitrofurantoína (NIT) es un antibiótico perteneciente al grupo de los nitrofuranos, que se utiliza como agente de primera línea en infecciones del tracto urinario no complicadas [1, 2]. Diversas guías la recomiendan como opción de primera línea: la guía IDSA para el manejo de infecciones de vías urinarias de 2025 [3], la guía de la European Association of Urology 2024 [4], la guía de JAMA Network Open [5], el American Journal of Kidney Diseases [6] y la guía NICE [7] la sitúan entre los tratamientos iniciales preferentes; además, la OMS la clasifica en el grupo Access de AWaRe por su utilidad empírica en infecciones urinarias no complicadas [8].

NIT es un profármaco reducido por nitro-reductasas bacterianas (NfsA/NfsB) a metabolitos reactivos que dañan múltiples dianas, lo que explica su acción multiblanco y

Abstract

Nitrofurantoin (NIT) is a first-line treatment for uncomplicated urinary tract infections, although inter-individual variability in efficacy and safety may be influenced by genetic factors. This study aimed to describe genetic associations related to response to nitrofurantoin using data from the GWAS Catalog (trait OBA_2040118). A secondary analysis of records downloaded in October 2025 was conducted, extracting information on rsID, mapped genes, odds ratios, confidence intervals, p-values, and sample sizes, followed by a descriptive summary. Four associations were identified from a single study involving European participants (64 cases and 10,588 controls): rs72696020 (HISLA, OR=7.8; $p=6\times 10^{-8}$), rs6694270 (PAX7-TAS1R2, OR=2.59; $p=2\times 10^{-7}$), rs10404821 (C19orf81, OR=2.56; $p=2\times 10^{-7}$), and rs61858823 (NEK4P3-MYL6P3, OR=5.63; $p=5\times 10^{-7}$). Evidence is limited by the lack of replication and restriction to one population. These loci represent promising candidates but require further validation and functional studies.

Palabras clave: Nitrofurantoin; Pharmacogenomics; Genome-Wide Association Study; Genetic Polymorphism; Drug Response

la baja tasa relativa de resistencia [1-2, 9]. Esta bioactivación depende de cofactores flavínicos y genera especies electrofílicas que inhiben la síntesis proteica y lesionan el material genético bacteriano [9, 10]. Desde el punto de vista de seguridad, la nitrofurantoína se asocia principalmente con efectos adversos gastrointestinales, reacciones pulmonares agudas y crónicas, y, de particular interés farmacogenómico, con lesión hepática inducida por fármacos (drug-induced liver injury, DILI), que puede manifestarse tanto en formas agudas como crónicas, incluyendo cuadros con características autoinmunes. [1-2, 9-10]

NIT es activa frente a los patógenos urinarios más frecuentes: *Escherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus* spp.; la actividad frente a *Klebsiella/Enterobacter* es variable, mientras que presenta no susceptibilidad intrínseca o baja actividad frente al grupo *Proteaeae* (*Proteus*, *Morganella*, *Providencia*) y *Pseudomonas aeruginosa* [1-2, 11-12]. Debido a su escasa penetración tisular, no debe emplearse en

pielonefritis ni cuando se sospecha compromiso prostático [1-7].

En este contexto, la variabilidad interindividual en eficacia y seguridad, como la lesión hepática inducida por fármacos [13] sugiere un componente farmacogenómico. Por ello, sintetizamos la evidencia disponible en el GWAS Catalog para el rasgo "trait in response to nitrofurantoin" (OBA_2040118) [14], con el fin de identificar loci candidatos y orientar estudios de replicación y biología funcional que evalúen su eventual traslación clínica.

Definimos respuesta a NIT conforme a la ontología del rasgo del GWAS Catalog (OBA_2040118), que agrupa fenotipos relacionados con la reacción biológica/ clínica ante NIT, incluida la susceptibilidad a eventos adversos.

Métodos

Se realizó un estudio secundario de base de datos, utilizando la información disponible en el GWAS Catalog. El 24 de octubre de 2025 se descargaron

todos los registros correspondientes al rasgo “trait in response to nitrofurantoin” (OBA_2040118) [14], con el propósito de describir las variantes genéticas previamente asociadas a la respuesta a este fármaco.

Se incluyeron todas las asociaciones listadas para dicho rasgo, sin aplicar criterios de exclusión adicionales. Para cada registro se extrajeron los identificadores de variante (rsID), posición cromosómica, gen o genes mapeados, valor del odds ratio (OR) o BETA, su intervalo de confianza al 95% (IC95%), el valor de p, el tamaño muestral y la referencia bibliográfica correspondiente (año, PubMed ID). La frecuencia del alelo de riesgo se registró cuando estuvo disponible.

Los datos fueron organizados y ordenados de acuerdo con el valor de p para priorizar las asociaciones con mayor significancia estadística. Posteriormente, se construyó un resumen descriptivo de los loci identificados, sus genes adyacentes y el rango de efectos observados.

Dado que el GWAS Catalog es un repositorio curado de resultados primarios, la calidad metodológica depende del estudio original de donde provienen los datos. En este caso, todas las asociaciones correspondieron a un solo estudio realizado en población europea (PMID 28043905), con un tamaño muestral de 64 casos con evento adverso relacionado con nitrofurantoína y 10 588 controles.

El análisis se limitó a la descripción de los valores de OR, IC 95% y p, tal como fueron reportados originalmente, sin realizar ajustes adicionales.

Se reconocen como posibles fuentes de sesgo el tamaño muestral reducido, la homogeneidad étnica y la ausencia de replicación independiente.

Resultados

Al analizar los registros del GWAS Catalog correspondientes al rasgo “trait in response to nitrofurantoin” (OBA_2040118), se identificaron cuatro asociaciones significativas, todas derivadas de un único estudio publicado por Nicoletti et al. en *Gastroenterology* [13]. Este trabajo se realizó en una cohorte de ascendencia europea, compuesta por 64 casos con lesión hepática asociada al uso de nitrofurantoína y 10 588 controles. No se encontraron datos provenientes de otras poblaciones ni cohortes de replicación

independientes [13-14].

Las cuatro variantes genéticas mostraron valores de significancia estadística cercanos o ligeramente superiores al umbral clásico de GWAS ($p < 5 \times 10^{-8}$), con odds ratios (OR) que oscilaron entre 2.56 y 7.8, lo que sugiere una posible contribución de moderada a fuerte en la susceptibilidad individual a reacciones adversas frente al fármaco.

La asociación más sólida correspondió al polimorfismo rs72696020, localizado en el gen HSLA (cromosoma 14, posición 88 105 563), con un OR de 7.8 (IC 95% 3.52–14.66; $p = 6 \times 10^{-8}$). Otras señales relevantes incluyeron rs6694270 en la región PAX7-TAS1R2 (OR 2.59; IC95% 1.81–3.71; $p = 2 \times 10^{-7}$), rs10404821 en C19orf81 (OR 2.56; IC 95% 1.80–3.65; $p = 2 \times 10^{-7}$) y rs61858823 en el locus NEK4P3-MYL6P3 (OR 5.63; IC 95% 2.88–11.02; $p = 5 \times 10^{-7}$).

En ninguno de los registros se reportó la frecuencia del alelo de riesgo, lo que limita la interpretación poblacional de los hallazgos. Asimismo, los autores del estudio original no informaron replicación experimental ni análisis funcionales, por lo que las asociaciones deben considerarse exploratorias.

Discusión

Los hallazgos derivados del GWAS Catalog para el rasgo “trait in response to nitrofurantoin” apuntan a cuatro señales genéticas candidatas, todas procedentes de un único estudio, que, en conjunto, sugieren que la susceptibilidad a eventos asociados a nitrofurantoína (NIT), particularmente la lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés drug-induced liver injury), podría tener un origen poligénico [13-14]. La magnitud de los efectos observados (OR ~2.6–7.8) es coherente con el tamaño de efecto descrito en GWAS de fenotipos de baja frecuencia, pero la ausencia de replicación y de frecuencias alélicas de riesgo limita por ahora la inferencia clínica y la extrapolación a distintas poblaciones.

Dada la baja relación casos:controles y la rareza de estos eventos adversos, los odds ratios elevados observados son consistentes con la posible presencia del fenómeno conocido como winner’s curse, en el cual la magnitud del efecto puede estar sobreestimada en estudios de fase de descubrimiento con bajo poder estadístico. Asimismo, la ausencia de reporte de la frecuencia

del alelo de riesgo impide la estimación de la fracción de riesgo atribuible a la población, lo que limita la evaluación de la carga genética potencial y del impacto clínico real de estas variantes.

Este patrón puede considerarse prometedor, pero no resulta inesperado si se analiza en el contexto más amplio de la DILI: aunque numerosas entidades han mostrado asociaciones robustas con el complejo HLA, la arquitectura genética de esta entidad es heterogénea y dependiente del fármaco [15]. En el caso de la NIT, series clínicas multicéntricas y bien fenotipadas han confirmado su papel como causa relevante de DILI, tanto en formas agudas como en cuadros crónicos tipo hepatitis autoinmune, y han explorado alelos HLA de riesgo, reforzando la hipótesis inmunomediada en una fracción de los casos [15–16].

El único GWAS disponible que nutre el catálogo para NIT incluyó casos atribuibles a NIT y se reportaron las asociaciones que aquí sintetizamos [13–14]. Si bien estas señales no se han replicado de forma independiente, el trabajo encaja con una literatura que, por otra vía, ya ha señalado el rol del HLA en DILI por NIT, incluyendo asociaciones con HLA-A*33:01 reportadas en cohortes de redes especializadas en hepatotoxicidad [15–16]. Esto sugiere que la susceptibilidad podría ser el resultado de mecanismos convergentes: por un lado, respuestas inmunes determinadas por HLA y, por otro, variantes no-HLA que modulan la respuesta biológica a NIT o a sus metabolitos reactivos. La triangulación de ambos tipos de señales —cuando exista— permitiría aproximarnos a un modelo más completo del riesgo individual [17].

En términos de traslación clínica, la relevancia de NIT permanece alta: sigue recomendándose como terapia empírica de primera línea para cistitis no complicada en documentos de referencia [3–7], y las guías más nuevas para infecciones urinarias complicadas no desplazan ese lugar en el escenario de cistitis no complicada. En el contexto mexicano, la guía de práctica clínica de la Secretaría de Salud, respalda el uso de NIT como fármaco de elección para el manejo de esta infección [18]. Esa vigencia refuerza la necesidad de mejorar la estratificación de riesgo y de validar biomarcadores genéticos antes de plantear recomendaciones farmacogenómicas. La población latinoamericana/

mestiza está subrepresentada en los estudios disponibles y debería ser prioritaria para replicación multiétnica, afinamiento de señales (fine-mapping), integración de eQTL/epigenómica y estudios de causalidad para poder integrar estos hallazgos.

Este trabajo presenta limitaciones inherentes a la fuente: dependemos de un único estudio con casos europeos, sin cohortes de verificación y sin reporte de frecuencias alélicas de riesgo en el extracto del catálogo; además, los valores de *p* de varias señales se sitúan cerca del umbral clásico de GWAS, lo que obliga a contemplar winner's curse y la posibilidad de falsos positivos. Aun así, los resultados son coherentes con la evidencia clínica acumulada para NIT-DILI en redes especializadas y repositorios de farmacovigilancia, donde NIT es reconocida de forma consistente como causa de DILI y se han delineado perfiles clínicos y posibles factores HLA. En este sentido, nuestras observaciones operan como punto de partida para hipótesis más finas que exploren la interacción entre genética HLA y no-HLA, exposición (dosis/duración, profilaxis vs tratamiento), comorbilidad y polifarmacia.

El reducido número de casos incluidos en el estudio original constituye una limitación relacionada con la baja potencia estadística, más que un sesgo en sentido estricto, lo que restringe la capacidad para detectar asociaciones genéticas de menor magnitud. Adicionalmente, deben considerarse posibles fuentes de sesgo, incluyendo un sesgo de selección o de representatividad, derivado de la inclusión exclusiva de población de ascendencia europea, así como un sesgo de confirmación, asociado a la ausencia de cohortes de replicación independientes para validar las asociaciones identificadas.

Si bien las asociaciones identificadas carecen aún de validación funcional, algunos de los loci mapeados podrían plausiblemente relacionarse con procesos biológicos relevantes para la respuesta a fármacos y la lesión hepática inducida por medicamentos. En particular, las señales en regiones relacionadas con genes del complejo HLA son consistentes con mecanismos inmunomediados previamente descritos en DILI. Asimismo, otros loci no-HLA podrían influir en vías celulares implicadas en la respuesta al estrés oxidativo, la regulación metabólica o la modulación de la respuesta inmune innata frente a metabolitos reactivos de la

nitrofurantoína. No obstante, estas consideraciones deben interpretarse como hipótesis exploratorias y requieren estudios funcionales y de replicación independientes para confirmar su relevancia biológica.

Conclusión

El análisis de las asociaciones genéticas reportadas en el GWAS Catalog para el rasgo “respuesta a nitrofurantoína” identificó cuatro variantes potencialmente vinculadas con la susceptibilidad individual a los efectos de este fármaco, todas derivadas de un único estudio de cohorte europea. Los resultados apuntan a loci localizados en HISLA, PAX7-TAS1R2, C19orf81 y NEK4P3-MYL6P3, con valores de significancia próximos al umbral clásico de GWAS y efectos de magnitud moderada a alta.

Aunque estos hallazgos ofrecen una primera aproximación a los determinantes genéticos de la respuesta y toxicidad por nitrofurantoína, la evidencia actual sigue siendo exploratoria. Su interpretación se ve limitada por la ausencia de replicación independiente, el tamaño muestral reducido y la falta de datos en poblaciones no europeas, lo que impide su extrapolación clínica directa.

Los resultados refuerzan la hipótesis de que mecanismos genéticos específicos —posiblemente combinados con variantes HLA y factores inmuno-metabólicos— podrían modular la susceptibilidad a la lesión hepática inducida por nitrofurantoína. Sin embargo, para consolidar esta relación es indispensable llevar a cabo estudios de replicación multiétnica, análisis funcionales y modelos predictivos integradores que incorporen genética, fenotipo clínico y exposición farmacológica.

Hasta contar con esa evidencia, las señales identificadas deben considerarse marcadores candidatos de investigación y no biomarcadores clínicos. El avance en este campo permitirá, eventualmente, desarrollar estrategias de farmacogenómica preventiva, optimizar la prescripción de nitrofurantoína y reducir la incidencia de reacciones adversas graves asociadas a su uso.

Agradecimientos

Agradecemos la disponibilidad pública de datos del GWAS Catalog.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

Bibliografía

1. UpToDate Lexidrug™. Nitrofurantoin: Drug information. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; ©2025 [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/nitrofurantoin-drug-information>
2. Gupta K. Acute simple cystitis in female adults. In: Calderwood SB, Ghanem KG, editors. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2025 [cited 2025 Oct 24].
3. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Complicated Urinary Tract Infections (cUTI): Clinical Guidelines for Treatment and Management [Internet]. Published July 17, 2025. Arlington (VA): IDSA; 2025 [cited 2025 Oct 24].
4. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Urological Infections 2024. Arnhem (NL): EAU; 2024. [cited 2025 Oct 24]. Available from: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(24\)02263-2/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(24)02263-2/fulltext)
5. Nelson Z, Aslan AT, Beahm NP, et al. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Urinary Tract Infections in Pediatrics and Adults: A WikiGuidelines Group Consensus Statement. JAMA Netw Open. 2024;7(11):e2440030. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.40030
6. Al Lawati H, Blair BM, Larnard J. Urinary Tract Infections: Core Curriculum 2024. Am J Kidney Dis. 2024 Jan;83(1):90-100. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.07.011.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG112] [Internet]. London: NICE;

- 2018 Oct 31 [updated 2024 Dec 12; cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng112>
8. World Health Organization (WHO). AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Geneva: WHO; 2023. WHO reference number: WHO/MHP/HPS/EML/2023.04 [Internet]. [cited 2025 Oct 24]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>
 9. Khamari B, Kumar A, Sahu PK, Mohapatra S, Dutta R, et al. Unlocking Nitrofurantoin: Understanding Molecular Mechanisms of Action and Resistance in Enterobacterales. *Front Microbiol.* 2024;15:1492. doi:10.3389/fmicb.2024.01492.
 10. Mahdizade Ari M, Dashtbin S, Ghasemi F, Shahroodian S, Kiani P, Bafandeh E, Darbandi T, Ghanavati R, Darbandi A. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Jul 27;13:1148603. doi: 10.3389/fcimb.2023.1148603. PMID: 37577377; PMCID: PMC10414118.
 11. Tulara NK. Nitrofurantoin and Fosfomycin for Extended Spectrum Beta-lactamases Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Infect Dis.* 2018 Jan-Mar;10(1):19-21. doi: 10.4103/jgid.jgid_72_17. PMID: 29563719; PMCID: PMC5850758.
 12. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Nitrofurantoin. [Updated 2025 Jun 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548318/>
 13. Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, Barnhart HX, Bondon-Guitton E, Hayashi PH, Bessone F, Carvajal A, Cascorbi I, Cirulli ET, Chalasani N, Conforti A, Coulthard SA, Daly MJ, Day CP, Dillon JF, Fontana RJ, Grove JL, Hallberg P, Hernández N, Ibáñez L, Kullak-Ublick GA, Laitinen T, Larrey D, Lucena MI, Maitland-van der Zee AH, Martin JH, Molokhia M, Pirmohamed M, Powell EE, Qin S, Serrano J, Stephens C, Stolz A, Wadelius M, Watkins PB, Floratos A, Shen Y, Nelson MR, Urban TJ, Daly AK; International Drug-Induced Liver Injury Consortium, Drug-Induced Liver Injury Network Investigators, and International Serious Adverse Events Consortium. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology.* 2017 Apr;152(5):1078-1089. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.016. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28043905; PMCID: PMC5367948.
 14. GWAS Catalog. Trait: trait in response to nitrofurantoin (OBA_2040118) [Internet]. Hinxton (UK): EMBL-EBI; © NHGRI-EBI GWAS Catalog; [cited 2025 Oct 24].
 15. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, McMahon A, Morales J, Mountjoy E, Sollis E, Suveges D, Vrousitou O, Whetzel PL, Amode R, Guillen JA, Riat HS, Trevanion SJ, Hall P, Junkins H, Flicek P, Burdett T, Hindorf LA, Cunningham F, Parkinson H. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D1005-D1012. doi: 10.1093/nar/gky1120. PMID: 30445434; PMCID: PMC6323933.
 16. Allison R, Guraka A, Shawa IT, Tripathi G, Moritz W, Kermanizadeh A. Drug induced liver injury - a 2023 update. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2023 Nov 17;26(8):442-467. doi: 10.1080/10937404.2023.2261848. Epub 2023 Oct 19. PMID: 37786264.
 17. Bessone F, Ferrari A, Hernandez N, Mendizabal M, Ridruejo E, Zerega A, Tanno F, Reggiardo MV, Vorobioff J, Tanno H, Arrese M, Nunes V, Tagle M, Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Niu H, Alvarez-Alvarez I, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Nitrofurantoin-induced liver injury: long-term follow-up in two prospective DILI registries. *Arch Toxicol.* 2023 Feb;97(2):593-602. doi: 10.1007/s00204-

022-03419-7. Epub 2022 Nov 22. PMID: 36416910; PMCID: PMC9859893.

18. Secretaría de Salud (México). Diagnóstico y tratamiento de la infección aguda, no complicada del tracto urinario en mujeres de 18 a 59 años de edad en el primer nivel de atención. México: Gobierno de México; 2024. (Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica; GPC-SS-077-24).