

Una revisión narrativa del beneficio riesgo del uso de profilaxis con nitrofurantoína en infección urinaria recurrente para población pediátrica

A narrative review of the benefit-risk profile of nitrofurantoin prophylaxis for recurrent urinary tract infection in the pediatric population

Angel Leal¹, Patricia Purtscher¹, Federico Garafoni¹ y Stephanie Viroga¹

¹Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica. Universidad de la República. Uruguay.

Financiamiento: No hubo

Conflictos de interés: ninguno

Recibido: 1 de diciembre de 2024 / Aceptado: 24 de junio de 2025

Resumen

Las infecciones urinarias (IU) recurrentes en pediatría representan un desafío clínico, especialmente en presencia de reflujo vesicoureteral (RVU), dada su asociación con complicaciones renales a largo plazo. La profilaxis con nitrofurantoína (NFT), es una estrategia ampliamente utilizada, aunque su uso sigue siendo controvertido debido a la heterogeneidad y limitaciones metodológicas de los estudios disponibles. A pesar de la efectividad de NFT en ciertos subgrupos pediátricos –como pacientes con RVU grados IV-V o disfunción vesicointestinal–, su uso prolongado se ha vinculado a reacciones adversas graves, como fibrosis pulmonar y hepatotoxicidad. Estas toxicidades, aunque raras, pueden ser graves, especialmente en tratamientos prolongados de 6 meses o más. Diversas guías clínicas han reducido su recomendación continua, dado el escaso impacto demostrado en la prevención de daño renal permanente y el aumento de resistencia bacteriana. Se enfatiza la necesidad de una evaluación individualizada basada en factores de riesgo, anatomía urinaria, antecedentes infecciosos y comorbilidades, priorizando siempre el uso racional del antimicrobiano. Su indicación en profilaxis de IU recurrente en pediatría debe ser cuidadosamente ponderado frente a sus riesgos potenciales, utilizando la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible, con vigilancia estrecha y reevaluación periódica de la indicación.

Palabras clave: nitrofurantoína; infección urinaria; profilaxis; pediatría.

Abstract

Recurrent urinary tract infections (UTIs) in pediatric patients pose a clinical challenge, particularly when accompanied by vesicoureteral reflux (VUR), given its association with long-term renal complications. Prophylaxis using nitrofurantoin (NFT) is a commonly used strategy, although its application is controversial due to the heterogeneity and methodological limitations of existing studies. Although NFT demonstrates efficacy in certain pediatric subgroups, including patients with grade IV-V VUR or vesicoureteral dysfunction, its prolonged use has been linked to serious adverse reactions, such as pulmonary fibrosis and hepatotoxicity. These toxicities, while rare, can be serious, particularly in extended regimens lasting 6 months or more. Various clinical guidelines have reduced their recommendation for continuous antibiotic prophylaxis due to its limited proven efficacy in preventing permanent kidney damage and increasing bacterial resistance. The need for individualized assessment, including risk factors, urinary anatomy, infection history, and comorbidities, is underscored, with a focus on the judicious use of antimicrobials. The use of antimicrobials in the prevention of recurrent UTIs in pediatric patients must be carefully weighed against their potential risks, using the lowest effective dose for the shortest time possible, with close monitoring and periodic reassessment of the indication.

Keywords: nitrofurantoin; urinary tract infection; prophylaxis; pediatrics.

Correspondencia a:

Angel Ediover Leal Semprun
a.leal33@gmail.com

Contextualización de las infecciones urinarias recurrentes y la profilaxis antimicrobiana

Las infecciones urinarias (IU) son una entidad clínica con marcada prevalencia en la edad pediátrica, particularmente en niños bajo 2 años de edad, donde los factores de riesgo para su recurrencia son variados y siendo el más frecuente el reflujo vesicoureteral (RVU). Al mismo tiempo, las IU recurrentes aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas, cicatrices renales, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica; por ello, realizar un diagnóstico y manejo oportuno es necesario para evitar secuelas¹.

Existen distintas estrategias para prevenir las IU recurrentes, como el diagnóstico oportuno, corrección de disfunciones vesico intestinales, manejo de la fimosis, asegurar la higiene perineal adecuada, uso de arándanos, descartar hipercalcemia y parasitosis².

La profilaxis antimicrobiana en IU recurrente es uno de los aspectos más controvertidos en pediatría, esto debido a que los estudios publicados al respecto son de diseños muy heterogéneos no siendo comparables; la mayoría se deriva de reportes de casos y con enfoque en adultos con edad avanzada. Así mismo, el período de seguimiento del estudio suele ser breve, los pacientes estudiados pueden presentar o no uropatías y, en caso de RVU, su gravedad es variable y, a menudo, no se incluyen los grados máximos².

Los criterios de profilaxis para IU recurrente en población pediátrica incluyen distintas situaciones, no hay consenso universal de su duración y de cualquier manera, se requiere un manejo interdisciplinario. En la Guía para el diagnóstico, estudio y tratamiento de la infección urinaria, actualización 2022, se recomienda:

- Lactante bajo 1 año de edad, con IU atípica y/o con ecografía renal y de vías urinarias alterada, hasta la evaluación con el especialista.
- Lactantes bajo un 1 año de edad, con antecedente de IU febril y RVU de cualquier grado. Los RVU de grados I y II son de menor riesgo, por lo cual la duración de la profilaxis en estos casos podría limitarse al primer año de vida. Según la aparición de otros factores, tales como la presencia o no de cicatrices renales, comorbilidades y recurrencia de la IU, podrá prolongarse la profilaxis. La duración será más extendida en casos de RVU de mayor grado.
- A partir de 1 año, con antecedente de IU febril y RVU grado IV o V: La profilaxis antimicrobiana ha demostrado ser efectiva para evitar las recurrencias en pacientes con RVU grado IV y V, no así en los de bajo grado. Las opiniones se dividen en mantenerla hasta el control de esfínteres o bien hasta haberse cumplido un año del último episodio de pielonefritis.

El beneficio de la profilaxis antimicrobiana en pacientes con RVU grado III está muy cuestionado. Por esto, se recomienda evaluar la relación beneficio riesgo de estos pacientes en forma individualizada en base al número de episodios de IU, al compromiso parenquimatoso renal evidenciable en estudios de imágenes y al riesgo de aparición de microorganismos multirresistentes.

- Niños con disfunción vesico intestinal y RVU: Se sugiere mantener la profilaxis hasta tanto se resuelva la disfunción y el paciente se encuentre al menos seis meses libre de episodios de IU.
- IU recurrente con vía urinaria estructuralmente normal: Podrían beneficiarse con períodos de tres a seis meses de profilaxis independientemente de la edad.

Los esquemas de tratamientos más estudiados son cotrimoxazol (STX) cefalosporinas de primera o segunda generación y nitrofurantoína (NFT). La Guía de Práctica Clínica de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica y Asociación Española de Pediatría, en su actualización 2024 sobre profilaxis de IU, plantean que los datos sobre el efecto protector en la recurrencia son contradictorios. Por otra parte, la profilaxis no parece proteger de la evolución del daño renal, pero sí genera importantes resistencias antimicrobianas en su uso prolongado^{3,4}.

Para favorecer una estrategia estructurada de la evaluación beneficio *versus* riesgo del uso o incorporación de un medicamento, se debe desarrollar una valoración individualizada donde se evalúa la oportunidad y opciones terapéuticas, así como el análisis de la enfermedad, comorbilidades y eventualmente gestión de las eventuales reacciones adversas para garantizar el objetivo terapéutico y previniendo escenarios desfavorables.

El uso racional de antimicrobianos en la edad pediátrica plantea dificultades debido a la limitada evidencia y la mayoría de los medicamentos no se han evaluado adecuadamente en niños y adolescentes mediante estudios específicos en el momento de su autorización, por lo que no se dispone de suficiente información acerca de aspectos farmacocinéticos, eficacia y seguridad. Esto se convierte en un problema importante, especialmente en poblaciones pediátricas específicas, como los lactantes prematuros y los recién nacidos, así como en niños con enfermedades crónicas o raras⁵.

Considerando a NFT como un antimicrobiano con más de 50 años de uso en IU recurrente por médicos en distintas especialidades y que, desde la década de los 80 se han descrito reacciones adversas asociadas a NFT, tanto agudas como crónicas, se pretende a continuación profundizar y hacer una puesta al día de la evidencia acumulada en este escenario clínico⁶⁻⁸.

Aspectos generales de nitrofurantoina

Nitrofurantoina, código J01XE01, es un antimicrobiano de amplio espectro, de efecto bactericida, con mecanismo de acción no bien establecido, aunque se ha demostrado que actúa inhibiendo varios sistemas enzimáticos, alterando los ribosomas y, posteriormente, cambiando la síntesis de proteínas, el metabolismo y la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), ácido ribonucleico (ARN) y la pared celular^{9,10}.

En sus indicaciones aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), para la forma farmacéutica en comprimidos o cápsulas se encuentra cistitis aguda en pacientes femeninas a partir de los seis años; y solución oral a partir de los tres meses de edad. No está aprobado en pielonefritis aguda o abscesos perirrenales^{9,11}. A continuación se presenta en la Tabla 1 las dosis recomendadas para su uso en pediatría.

Las formulaciones microcristales y macrocristales de NFT determinan cambios farmacocinéticos. De esta forma, la formulación de microcristales posee absorción por vía oral rápida y se ve aumentada por la ingesta simultánea de alimentos. Las concentraciones plasmáticas y tisulares a dosis terapéuticas son bajas. Aproximadamente la mitad del fármaco absorbido es metabolizado en el hígado, con una vida media entre 20 minutos y una hora; alrededor de 40% de la dosis absorbida se recupera en la orina en forma inalterada. Por otro lado, las formulaciones macrocristales presentan una absorción y excreción más lenta lo que determina un efecto e intervalo posológico más prolongado^{9,10}.

Respecto a sus interacciones, la administración concomitante con algunos antiácidos disminuye su absorción,

por lo que se recomienda espaciar su toma al menos dos horas desde la administración de este antimicrobiano. Así mismo, otros fármacos pueden disminuir la excreción renal o actividad antibacteriana como aquellos que favorecen la alcalinización de la orina. Se debe tener en cuenta el potencial efecto antagónico en el uso concomitante con quinolonas. Cabe destacar que el riesgo de resistencia cruzada es bajo dado su mecanismo de acción distinto a otras familias de antimicrobianos, lo que lo sitúa como una alternativa adecuada como tratamiento antimicrobiano desde el punto de la ecología microbiana^{9,10}.

Está contraindicado en caso hipersensibilidad, filtrado glomerular menor a 45 mL/min, deficiencias de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, últimas dos semanas de embarazo por riesgo de anemia hemolítica fetal y en lactantes bajo tres meses de edad debido a la inmadurez del sistema enzimático eritrocitario^{9,10}.

Entre sus reacciones adversas descritas como frecuentes (1/100), se describe reacciones cutáneas (prurito, urticaria), manifestaciones pseudo-lupus (fiebre, escalofríos y artralgia), angioedema (hinchazón de labios, cara o lengua), mareos, neuropatías periféricas (paresia y parestesia) y manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea) que disminuye al administrarse en conjunto con los alimentos^{9,10}.

Centrándose en las reacciones raras y/o de frecuencia desconocida, pero con potencial gravedad, la AEMPS no recomienda emplear NFT en tratamientos mayores a siete días o intermitentes por su asociación con la aparición de reacciones adversas pulmonares (fibrosis y neumonitis intersticial) y hepáticas graves (citolítica, colestásica, crónica, cirrosis y hepatotoxicidad). En la Tabla 2 se describe la frecuencia de estas reacciones adversas^{9,10,14}.

Tabla 1. Posología recomendada de nitrofurantoina^{12,13}

Edad	Dosis	Dosis máxima diaria
Menores o igual a seis años, quienes no toleran comprimidos o cápsulas	1-2 mg/kg cada 6 horas	400 mg
Mayores de seis años y adolescentes entre 12 y 18 años	5-7 mg/kg de peso/día	

Tabla 2. Reacciones adversas de menor frecuencia asociadas a nitrofurantoina^{9,10}

	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Colapso y cianosis.	Neumopatías agudas, fiebre y eosinofilia	Fibrosis pulmonar*
Trastorno hepatobiliares		Hepatitis citolíticas, hepatitis colestásica	Hepatitis crónica activa, cirrosis, necrosis hepática, hepatitis fulminantes y hepatitis autoinmune*

*Asociado a tratamientos mayor a seis meses.

En una búsqueda en la base de datos VigiAccess se identificaron del total de las reacciones adversas (30.146) donde los trastornos generales y del sitio de administración comprenden un 15%, gastrointestinal en 14%, sistema nervioso en 11%, respiratorio, torácico y mediastinal en 11% (de los cuales fibrosis pulmonar corresponden a 13% y neumonitis intersticial en 7,8%); y más alejado hepatobiliar 4%. No se describe en esta base de datos tiempo de exposición al antimicrobiano ni causalidad¹⁵.

Toxicidad pulmonar y hepática vinculada a nitrofurantoina

Existen múltiples factores predisponentes que facilitan o se han relacionado con el desarrollo de toxicidad pulmonar y/o hepática, entre ellos, la edad (principalmente avanzada), sexo femenino, idiosincrasia, tipo y dosis del fármaco, tratamientos concomitantes, enfermedad renal, pulmonar y/o hepática previa^{6,7}. No hay asociación evidente dosis-respuesta y en aquellos con afección de ambos parénquimas es difícil discernir si la hepatotoxicidad podría preceder la toxicidad pulmonar o viceversa. Por otro lado, se describe que las complicaciones agudas son de mayor frecuencia que las tardías (10 - 20%) aunque estas últimas se asocia a tratamientos prolongados superior a seis meses. La recuperación tras la retirada del fármaco suele ser favorable a pesar de no tener una mortalidad despreciable 1-10%¹⁶⁻²⁰.

Las reacciones adversas que afectan al parénquima pulmonar constituyen un conjunto heterogéneo de trastornos de tipo inflamatorio, infiltrante y fibrótico. De este modo, la neumonitis vinculada a hipersensibilidad y la fibrosis pulmonar forman parte de un conjunto de trastornos estrechamente relacionados. Está documentado que la neumonitis vinculada a NFT por hipersensibilidad puede aparecer de forma aguda, en horas a 7-10 días post tratamiento siendo sospechado por la presencia de infiltrado pulmonar radiológico, hipereosinofilia y exposición al fármaco¹⁶.

El mecanismo fisiopatológico de afección pulmonar por NFT aún no queda dilucidado. Una de las teorías principales es que el antimicrobiano en su forma activa es altamente reactivo por lo que induce estrés oxidativo, produciendo radicales libres que podrían dañar el tejido pulmonar. Así mismo, en tratamientos cortos se asocia a una inflamación mediada por citocinas lo que conlleva a una hipersensibilidad localizada^{17,21}.

Los síntomas más frecuentes incluyen malestar general, disnea y tos seca. Se pueden auscultar estertores bilaterales, y en la mayoría de los casos, la radiografía y tomografía de tórax indica un patrón de enfermedad pulmonar intersticial. Los resultados de las pruebas de función pulmonar sugieren un deterioro de tipo restric-

tivo. Tras la interrupción de la NFT, la mayoría de los pacientes mejoran la función pulmonar con un tiempo de recuperación de tres semanas a seis meses, aunque puede asociarse casos graves con mal pronóstico aún en tratamiento con corticosteroides¹⁹.

No se suele realizar una biopsia ante la sospecha diagnóstica dado que no existe ningún hallazgo patognomónico de lesión pulmonar inducida por NFT¹⁸.

De manera similar a la toxicidad pulmonar, el mecanismo y presentación de la lesión hepática inducida por NFT, no están totalmente conocidos y se plantea un amplio espectro fenotípico que va desde aumentos transitorios de las enzimas hepáticas, hepatitis icterica, reacciones granulomatosas, insuficiencia hepática aguda e incluso la muerte. Puede imitar la hepatitis autoinmune con un periodo de aparición alrededor de seis meses^{10,11}. En el manejo de hepatotoxicidad grave se ha utilizado corticosteroides junto con la suspensión del antimicrobiano. Sin embargo, debido a resultados mixtos, no se ha demostrado totalmente la utilidad de los corticosteroides por lo que su uso debe ser cauteloso^{19,21,22}.

La población pediátrica es propensa a presentar muchas de las reacciones adversas que ocurren en los adultos. También pueden experimentar reacciones adicionales debido a la toxicidad directa en los órganos en desarrollo. Es importante comprender el mecanismo de las reacciones adversas a los medicamentos en los niños para su diagnóstico y tratamiento oportuno⁵.

Un estudio sobre la seguridad de NFT, evaluó su uso en 219 niños donde la profilaxis para IU fue efectiva en 84% de los casos y no se evidenciaron reacciones adversas pulmonares. Concluyen los autores que el desarrollo de fibrosis pulmonar, aunque es un fenómeno poco frecuente, ha limitado las indicaciones de NFT, pero en esta experiencia fue baja la tasa general de reacciones adversas graves asociadas¹³.

En un reporte de caso, se describe una niña de siete años en profilaxis de IU con NFT y con antecedentes de asma grave con reagudizaciones en el último tiempo. Posteriormente a una valoración exhaustiva, se realizó una tomografía de tórax que evidenció elementos sugerentes de neumonía intersticial por lo que se realizó biopsia diagnóstica con hallazgo de neumonitis intersticial descamativa. Se asoció al uso prolongado del antimicrobiano (30 meses), el cual se suspendió y recibió tratamiento con corticosteroides presentando mejoría de los síntomas²³.

En otro caso, una niña de seis años fue ingresada al hospital por disnea y anorexia. De los antecedentes a destacar, recibía NFT 25 mg/día para profilaxis de IU de forma prolongada. En la tomografía de tórax se mostró elementos de fibrosis pulmonar confirmada por biopsia. Se planteó asociación con NFT dado que, en su evaluación no se encontraron, no se encontraron otras causas atribuibles. El antimicrobiano fue suspendido y se inició tratamiento

con metilprednisolona presentando remisión total del cuadro después de un año y medio²¹.

En una revisión bibliográfica sobre seguridad de NFT y SXT como profilaxis de IU en población pediátrica con alteración de la vía urinaria se describe que la incidencia de complicaciones pulmonares vinculadas a NFT es menor a 1%. La presentación puede variar de formas agudas a crónicas independiente al tiempo de exposición y la respuesta es favorable al suspender el antimicrobiano. En relación con la hepatotoxicidad, los reportes son escasos y se asocia a tratamientos mayores a cuatro meses donde la presentación se caracteriza por presencia de colestasis, necrosis y hepatitis crónica activa²⁴.

Experiencia de profilaxis antimicrobiana en infección urinaria recurrente en pediatría

En revisión una centrada en estudios publicados entre enero de 2000 y abril de 2019 que evalúa el uso de la profilaxis antimicrobiana continua en niños para evitar las IU recurrentes y la cicatrización renal, incluyó 34, ensayos controlados aleatorizados. La eficacia de la profilaxis para prevenir las IU recurrentes sigue siendo poco clara debido a la falta de generalización de los resultados obtenidos en ensayos clínicos sub óptimamente diseñados. No se ha demostrado que la profilaxis sea beneficiosa para prevenir nuevas cicatrices renales en niños y está asociada con un mayor riesgo de infecciones por microorganismos multirresistentes²⁵.

Por otro lado, en una revisión de las guías de práctica clínica de IU en población pediátrica por la Asociación Europea de Urología (sigla en inglés EUA), plantean que, si bien el uso de profilaxis posee un rol en la reduc-

ción del número de IU recurrentes, no disminuyó el daño renal; sin embargo, en niños con anomalías anatómicas del tracto urinario, sí se observó una reducción de las IU y cicatrices renales²⁶.

En un documento de la Asociación Española de Pediatría titulado “*Infección de las vías urinarias en la infancia*” publicado en el año 2022, se concluye que el papel de la profilaxis es cada vez menor. Su uso no ha conseguido reducir la recurrencia de IU ni el desarrollo de cicatrices, mientras que el aumento de la presión antimicrobiana sí está asociado con un mayor riesgo de infecciones por patógenos multirresistentes. Solo se debe valorar ante uropatías obstructivas, de forma individualizada, seleccionando el antimicrobiano de menor espectro posible y utilizando 25% de la dosis terapéutica en administración única nocturna².

Conclusión

La indicación de profilaxis antimicrobiana para IU en la población pediátrica es controvertida y parecería haber mayor evidencia en los casos de alteraciones urinarias estructurales como el RVU y considerando las limitantes de opciones terapéuticas, NFT parece ser un antimicrobiano adecuado a pesar de su riesgo relativo de toxicidades. Se sugiere la necesidad de una evaluación cuidadosa del beneficio riesgo, considerar los tiempos de exposición del fármaco no mayor a seis meses, la adecuación del tratamiento individualizado y su monitorización, especialmente en la población pediátrica cuando cumpla los criterios de uso propuestos.

Referencias bibliográficas

- Alvez LA Amaro AF, Anchordoqui T, Barrios C, Da Silva L. Caracterización de las infecciones urinarias en la edad pediátrica en niñas, niños y adolescentes hospitalizados en cuidados moderados: Centro Hospitalario Pereira Rossell 2020-2021. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay. https://silo.uy/vufind/Record/COLIBRI_8e654339eaf166ed7fd70739876da9b0
- Ramírez F, Exeni A, Alconcher L, Coccia P, et al. Guía para el diagnóstico, estudio y tratamiento de la infección urinaria: actualización 2022. Arch Argent Pediatr 2022; 120(5): S69-S87. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/v120n5a25s.pdf>
- Hage P, El Hajje MJ. Nitrofurantoin-induced desquamative interstitial pneumonitis in a 7-year-old child. Pediatr Infect Dis J. 2011;30(4):363. doi: 10.1097/INF.0b013e31820d0eee.
- Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Guía de Práctica Clínica de Infección del Tracto Urinario en Población Pediátrica. Actualización 2024. González Rodríguez JD, Fraga Rodríguez GM, García Vera CJ, Gómez Fraile A, Martín Sánchez JI, Mengual Gil JM y cols. <https://www.analesdepediatría.org/es-actualizacion-guia-practica-clinica-espanola-articulo-S1695403324001231>
- Bessone F, Ferrari A, Hernandez N, Mendizabal M, Ridruejo E, Zerega A, et al. Nitrofurantoin-induced liver injury: long-term follow-up in two prospective DILI registries. Arch Toxicol. 2023; 97(2): 593-602. doi: 10.1007/s00204-022-03419-7
- Madani Y, Mann B. Nitrofurantoin-induced lung disease and prophylaxis of urinary tract infections. Prim Care Respir J. 2012; 21(3): 337-41. doi: 10.4104/pcrj.2012.00
- D'Arcy PF. Nitrofurantoin. Drug Intell Clin Pharm. 1985; 19(7-8): 540-7. doi:10.1177/106002808501900706
- Holmberg L, Boman G, Böttiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. Am J Med. 1980; 69(5): 733-73.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica nitrofurantoína comprimidos. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/22974/FichaTecnica_22974.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica nitrofurantoína solución oral. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/34388/FichaTecnica_34388.html
- Squadrito, F. J., & del Portal, D. (2023). Nitrofurantoin. En StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470526/>
- Asociación Española de Pediatría. (2020). Nitrofurantoína. Comité de Medicamentos.

- <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/nitrofurantoina>
13. Clínica Pediátrica A (1995). Atención pediátrica: pautas de diagnóstico, tratamiento y prevención (9ª ed.). Montevideo: Oficina del Libro - AEM; Facultad de Medicina. Uruguay. https://pmb.parlamento.gub.uy/pmb/opac_css/index.php?lvl=notice_display&id=19325
 14. Mahdizade Ari M, Dashtbin S, Fatemeh Ghasemi F, Shahroodan S, Kiani P, Bafandeh E, et al. Nitrofurantoin: properties and potential in treatment of urinary tract infection: a narrative review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: 1148603. doi: 10.3389/fcimb.2023.1148603.
 15. Organización Mundial de la Salud. Vigiacces (octubre de 2024). <https://www.vigiaccess.org/>
 16. Morales L, Velez N, Muñoz O. Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. *Rev Col Gastroenterol*, Bogotá Jan. 2016;31 (1):36-47. http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n1/en_v31n1a06.pdf
 17. Lee A. Reacciones adversas a los medicamentos. 1.ª edición en español de la 2.ª edición en inglés. Barcelona: Pharma Editores; 2007.
 18. Batzlaff C, Koroscil M. Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity: always review the medication list. *Cureus.* 2020; 12(8): e9807. doi:10.7759/cureus.9807
 19. Kiang TK, Ford JA, Yoshida EM, Partovi N. Nitrofurantoin-associated lung and liver toxicity leading to liver transplantation in a middle-aged patient. *Can J Hosp Pharm.* 2011; 64(4): 262-70. doi:10.4212/cjhp.v64i4.1039
 20. Haro Estarriol MM, Rubio Goday M, Turmoa LB. Lesiones pulmonares inducidas por fármacos. *Med Integral* 2002; 40(2): 64-75. <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-lesiones-pulmonares-inducidas-por-farmacos-13034633>
 21. Mikkelsen LF, Rubak S. Reversible lung fibrosis in a 6-year-old girl after long term nitrofurantoin treatment. *BMC Pulm Med.* 2020 Nov 26; 20(1): 313. doi: 10.1186/s12890-020-01353-x.
 22. Sakaan SA, Twilla JD, Usery JB, Winton JC, Self TH. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity: a rare yet serious complication. *South Med J.* 2014; 107(2): 107-13. doi: 10.1097/SMJ.0000000000000059.
 23. Hage P, El Hajje MJ. Nitrofurantoin-induced desquamative interstitial pneumonitis in a 7-year-old child. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(4): 363. doi: 10.1097/INF.0b013e31820d0ee.
 24. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, Routh JC. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2015; 193(3): 963-9. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.112.
 25. Williams G, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 1; 4(4): CD001534. doi: 10.1002/14651858.CD001534.pub4.
 26. Hoen LA, Guy Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman Rien JM, Quaedackers J, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol.* 2021; 17(2): 200-7. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.01.037.