

PRONÓSTICO, COMPLICACIONES, RECOMENDACIONES FUTURAS EN INFECCIONES URINARIAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Elsa Lara (1), Liliana Estévez (2), Juan B Chávez (3), Nelson Orta (4).

RESUMEN

Las cicatrices renales (CR) son una complicación potencial en el 15 % de los niños con la primera infección del tracto urinario (ITU). Del 10 al 26 % de los niños con ITU febriles pueden desarrollar CR a largo plazo. Entre los factores predisponentes para que se produzca daño renal a consecuencia de una ITU se incluyen 1) el factor genético, 2) las alteraciones del sistema inmunitario, cuya función es esencial en la prevención de las infecciones urinarias recurrentes (ITUr), ya que actúan de forma aguda eliminando los uropatógenos invasores y de forma crónica contribuyendo al desarrollo de CR, 3) la virulencia bacteriana, 4) las malformaciones de las vías urinarias (CAKUT), entre las cuales destaca el reflujo vesicoureteral de alto grado, 5) el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico y el inadecuado control de las ITUr. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con ITUr o con daño renal establecido es fundamental, debido al riesgo aumentado de desarrollar hipertensión arterial y enfermedad renal crónica. Las investigaciones actuales se centran en identificar a los niños con mayor riesgo de desarrollar daño renal para poder implementar medidas preventivas, estudiar las bases genéticas de la predisposición a CR y desarrollar nuevos biomarcadores y herramientas de diagnóstico que permitan un manejo más eficaz. En este contexto, las terapias emergentes buscan optimizar el uso de antibióticos existentes, reducir la resistencia bacteriana y prevenir las ITUr, incorporando opciones innovadoras como nuevos antibióticos, vacunas e inmunomoduladores, entre otros enfoques prometedores.

Arch Venez Puer Ped 2025; 88 (1): 74 - 78

Palabra Clave: infecciones urinarias recurrentes, cicatrices renales, daño renal, enfermedad renal crónica

OUTCOMES, COMPLICATIONS AND FUTURE RECOMMENDATIONS IN URINARY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

SUMMARY

Renal scarring (RS) is a potential complication in 15 % of children following their first urinary tract infection (UTI). Studies suggest that 10% to 26% of children with febrile UTIs may develop RS. Consequently, various predisposing factors remain under investigation and continuous statistical surveillance. These include genetic factors, the immune system (which is essential in preventing recurrent UTIs (rUTIs) by functioning acutely to eliminate invading uropathogens and chronically to contribute to RS), bacterial virulence, congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) – the most frequent of which is high-grade vesicoureteral reflux – as well as delayed antibiotic treatment and uncontrolled rUTIs. Long-term follow-up of patients with rUTIs or renal damage is crucial due to the risk of hypertension and chronic kidney disease (CKD). Current research focuses on identifying children at higher risk to implement preventive measures, studying the genetic basis of predisposition to RS, and developing novel biomarkers and diagnostic tools for more effective management. Emerging therapies have shown evolution, focusing on optimizing the use of existing antibiotics, preventing bacterial resistance and rUTIs, and presenting innovative options such as new antibiotics, vaccines, and the use of immunomodulators, among others.

Arch Venez Puer Ped 2025; 88 (1): 74 - 78

Keywords: Recurrent urinary tract infection, renal scarring, renal damage, chronic kidney disease

FACTORES PREDISPONENTES PARA CICATRICES RENALES EN NIÑOS CON INFECCION URINARIA.

Las cicatrices renales (CR) son una complicación importante que puede surgir tras una infección del tracto urinario (ITU). Diversos estudios reportan que entre 10 % y 26 % de los pacientes con ITU febriles pueden desarrollar algún grado de cicatrización renal (1-3). El compromiso renal puede detectarse de forma temprana en algunos casos después del episodio infeccioso, mientras que en otros solo se evidencia durante el seguimiento a largo plazo. Esto sugiere que el proceso puede ser agudo o progresivo, influido por la recurrencia de las infecciones y otros factores predisponentes, lo cual puede derivar, a corto o largo plazo, en proteinuria, hipertensión arterial (HTA) y progresión hacia enfermedad renal crónica (ERC) (1-3). Diversos factores predisponentes para la

1. Nefrólogo Pediatra, Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica “Dr. Nelson Orta” de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Valencia. Profesor Asociado Universidad de Carabobo. elara@uc.edu.ve alexeilara@hotmail.com. ORCID: 0000-0001-5845-83543
2. Nefrólogo Pediatra, Adjunto al Servicio de Pediatría y Puericultura del Hospital Rafael Zamora. Valle de la Pascua. Profesor (AH) Univ. Rómulo Gallegos. Guárico. lilianajestevz@gmail.com ORCID 0009-0002-6998-0695
3. Nefrólogo Pediatra. Jefe de la Unidad de Nefrología del Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga. Profesor de la Universidad Centro Occidental “Lisandro Alvarado”, Barquisimeto, Estado Lara. jchavezf@gmail.com. ORCID:0009-0007-0147-8654
4. Nefrólogo Pediatra. Profesor Titular de Nefrología y Pediatría. Universidad de Carabobo, Valencia. Venezuela. Profesor Visitante, Hospital Universitario de Gandía, Valencia, España. Correo electrónico: nelson.orta@gmail.com ORCID: 0000-0003-3725-498X

Autor corresponsal: Elsa Lara elara@uc.edu.ve / alexeilara@hotmail.com

aparición de CR han sido identificados y ampliamente descritos en la literatura médica reciente, tales como:

Factores genéticos: la evidencia genética reciente indica que la función mitocondrial desempeña un papel determinante en la predisposición a la formación de CR. Los polimorfismos que afectan la integridad mitocondrial pueden inducir fuga de ADN mitocondrial, incremento en la producción de radicales libres de oxígeno (ROS) e hiperactivación de las respuestas inflamatorias, lo que culmina en daño tubular y fibrosis renal. Asimismo, la variabilidad genética del gen UMOD, que codifica la uromodulina, ha cobrado relevancia por su unión a adhesinas bacterianas (como FimH de *Escherichia coli* tipo 1), compitiendo con los receptores de uroplakina y evitando la adherencia del uropatógeno al epitelio urinario. La ausencia o reducción funcional de UMOD se ha asociado con una mayor susceptibilidad a infecciones urinarias recurrentes (ITUr) y, en consecuencia, con un mayor riesgo de daño estructural renal, incluso en ausencia de reflujo vesicoureteral (3).

Sistema inmunitario innato (SII): cumple un papel esencial en la defensa frente a las ITU, tanto en su fase aguda como en la crónica. Durante la infección, los neutrófilos y macrófagos producen especies reactivas de oxígeno (ROS), que son efectivas para eliminar bacterias uropatógenas, especialmente *E. coli* uropatógena (UPEC). Sin embargo, la producción excesiva de ROS también puede dañar el tejido renal. Además, los macrófagos tipo M2 y las metaloproteinasas de matriz (MMP-9) promueven la activación del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) y la diferenciación de miofibroblastos, procesos directamente implicados en la fibrosis y cicatrización renal. Este equilibrio entre defensa antimicrobiana y lesión tisular determina, en gran medida la evolución hacia daño renal y, posteriormente, hacia ERC (4,5).

Virulencia Bacteriana: los uropatógenos expresan múltiples factores de virulencia que facilitan la colonización, invasión y su persistencia en el tracto urinario; por ejemplo, la *E. coli* uropatógena (UPEC) expresa fimbrias tipo P, adhesinas PapG, con toxinas que favorecen la liberación de nutrientes, cápsulas que contribuyen a la evasión del sistema inmune y sideróforos para la captación de hierro. Sin embargo, la severidad del daño renal no depende solo de la virulencia bacteriana, sino también de la regulación epigenética del huésped sobre su respuesta inmunitaria innata, la cual permite distinguir entre cepas comensales y patógenas (6).

Malformaciones de las vías urinarias (CAKUT): constituyen uno de los factores anatómicos más importantes asociados a las CR. Entre ellas, el reflujo vesicoureteral (RVU) es la principal condición predisponente para ITUr y daño renal. Se ha documentado que el RVU de alto grado, combinado con pielonefritis recurrente y tratamiento antimicrobiano tardío, representa el escenario de mayor riesgo para la formación de cicatrices. Otras malformaciones urológicas, como la estenosis ureteropélica, las válvulas de uretra posterior y la displasia renal, también incrementan la susceptibilidad a ITUr y a la posterior aparición de CR (3,7-9).

Retraso en el inicio del tratamiento antibiótico: El inicio tardío del tratamiento antibiótico constituye un factor pronóstico adverso. Se ha demostrado que un retraso superior a 72 horas desde el inicio de los síntomas aumenta significativamente el riesgo de daño renal. Incluso un retraso de 48 ho-

ras o más se ha asociado con un incremento del 47 % en la probabilidad de desarrollar CR. Este hallazgo resalta la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno en todo episodio febril sospechoso de ITU (10,11).

ITUr: representan un riesgo importante de progresión a CR, especialmente en niños con disfunción vesico-intestinal, edad menor de seis meses, raza blanca y RVU de alto grado. En estos casos, el riesgo de desarrollar CR puede alcanzar hasta un 25 % en las ITU febriles (ITUf) (12-14).

La hiponatremia y otras alteraciones hidroelectrolíticas: la inflamación del parénquima renal durante la pielonefritis aguda se ha asociado a hiponatremia y otras alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a un pseudohipoaldosteronismo transitorio, acompañadas de elevación significativa de la proteína C reactiva (PCR) y de un mayor riesgo de CR. Esta condición se observa con mayor frecuencia en lactantes con CAKUT, con déficit nutricional, deshidratación, vómitos o diarrea. En la infancia, los cuadros de hiponatremia, hipercalcemia y acidosis metabólica deben hacer sospechar una posible ITU o anomalía estructural del tracto urinario, dada su asociación con mayor riesgo de daño renal y complicaciones posteriores (15-18).

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON ITUr O DAÑO RENAL

El riesgo de desarrollar CR aumenta de forma significativa tras la segunda ITU, por lo que la vigilancia estrecha y el manejo proactivo de los factores de riesgo para ITUr resultan fundamentales. Se ha sugerido que la profilaxis antimicrobiana continua podría constituir una estrategia útil para prevenir la formación de cicatrices. Sin embargo, el estudio PREDICT no demostró un efecto significativo de dicha profilaxis en la prevención del daño renal (19). El seguimiento clínico debe incluir pruebas de laboratorio periódicas que evalúen la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la función tubular renal, complementadas con la monitorización ambulatoria continua de la presión arterial (MAPA). Esta última se considera una herramienta esencial para detectar alteraciones hemodinámicas tempranas, justificadas por la alta prevalencia de lesión renal aguda (LRA) entre los niños con ITUr y su estrecha asociación con el riesgo futuro de ERC (19,20).

En cuanto a los estudios de imagen, la gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) ha demostrado que cerca del 85 % de los niños presentan una disminución de la captación cortical en la fase aguda, correspondiente a la etapa febril de las pielonefritis agudas. Entre 10 % y 40 % de estos pacientes desarrollan posteriormente CR, independientemente de la edad. Para considerar dichas anomalías como cicatrices, la gammagrafía debe realizarse al menos cuatro a seis meses después del episodio infeccioso agudo. A pesar de su valor diagnóstico, la limitación de esta técnica reside en la exposición a radiación y en su disponibilidad restringida, lo cual reduce su aplicabilidad en controles de rutina (19,21).

Por su parte, la ecografía renal constituye un método de imagen no invasivo, accesible y libre de radiación; sin embargo, su precisión depende en gran medida de la experiencia del operador. Por ello, existen resultados discordantes en la literatura respecto a su sensibilidad para detectar alteraciones parenquimatosas, lo que hace que su papel en el seguimiento de pacientes con ITUr continúe siendo controvertido (22).

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE HIPERTENSIÓN Y ERC.

El daño del parénquima renal secundario a ITUr genera una respuesta inflamatoria que puede culminar en lesiones permanentes, asociadas a complicaciones a largo plazo como HTA y progresión hacia ERC. La presencia de LRA representa un marcador pronóstico de especial relevancia; se estima que alrededor del 15 % de los niños con ITUr desarrollan algún grado de LRA, cifra que puede alcanzar hasta 30% en pacientes con CAKUT. Esta situación resulta especialmente preocupante, ya que incluso una LRA leve duplica el riesgo de evolución hacia ERC (23). Fisiopatológicamente, este fenómeno se explica por la reducción congénita o adquirida de la masa nefrónica observada en los pacientes con CAKUT. En estas condiciones, cualquier evento que incremente la demanda renal como ITUr, deshidratación, fiebre o un estado inflamatorio sistémico caracterizado por niveles elevados de neutrófilos, puede precipitar la descompensación funcional y desenmascarar el déficit nefrónico subyacente, conduciendo al daño renal permanente.

Adicionalmente, las ITUr febriles constituyen un factor de riesgo acumulativo: el riesgo de CR aumenta de manera progresiva con cada nuevo episodio febril, siendo aproximadamente el doble tras la segunda ITU febril en comparación con la primera, especialmente en niños con lesiones renales previas (24,25).

NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN EN LA PREVENCIÓN Y MANEJO

Las líneas actuales de acción se centran en la identificación temprana de los niños con mayor riesgo ITUr, con el fin de implementar estrategias preventivas orientadas a reducir las recurrencias y preservar la función renal a largo plazo.

Desde el punto de vista genético, las investigaciones se relacionan con la evidencia de polimorfismos que afectan la función mitocondrial que predisponen a la CR. En esta línea, Wang G y col. proponen la implementación de una escala de riesgo poligénico (PRS) como herramienta para identificar de manera prospectiva a los niños con mayor susceptibilidad a desarrollar complicaciones renales tras ITUf (26).

En el campo diagnóstico, la introducción de biomarcadores emergentes como NGAL (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos) e IL-8 (interleucina 8), ha mostrado utilidad para el diagnóstico rápido y no invasivo de ITU a partir de muestras de orina, evitando procedimientos más invasivos como la cateterización o la punción suprapúbica. Paralelamente, la incorporación de técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación genómica de nueva generación (NGS) del microbioma urinario, ofrece resultados más rápidos y precisos que el cultivo tradicional (27,28).

Asimismo, se ha documentado que algunas alteraciones inmunológicas, como la disminución de inmunoglobulinas A (IgA) y G (IgG), pueden contribuir a la recurrencia de las ITU en la infancia. En conjunto, el urobioma, la inmunidad mucosal y los factores genéticos y ambientales representan campos de investigación prioritarios para el futuro abordaje de las ITUr y la prevención del daño renal. Sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos, la piedra angular sigue siendo la

prevención y el manejo integral de los factores de riesgo, tales como la fiebre persistente, las anomalías CAKUT, las infecciones por bacterias distintas de *E. coli*, el estreñimiento que altera la microbiota vaginal y promueve el vaciamiento vesical incompleto, y la disbiosis del urobioma, que reduce la defensa frente a bacterias virulentas (26,27).

TERAPIAS EMERGENTES EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIA EN PEDIATRÍA.

En la actualidad, las terapias emergentes en el manejo de la ITUr se centran en optimizar la profilaxis antimicrobiana, corregir RVU, manejar la disfunción vesical-intestinal y modular la respuesta inflamatoria. Este campo ha evolucionado significativamente en los últimos años, buscando un equilibrio entre la eficacia terapéutica y la reducción de la resistencia bacteriana (29).

Las estrategias actuales se orientan a mejorar el uso racional de antibióticos, prevenir la aparición de cepas multiresistentes y fortalecer la prevención de recurrencias. Entre los enfoques innovadores destacan la introducción de nuevos antibióticos, vacunas, inmunomoduladores y terapias no farmacológicas complementarias como el arándano y la alfa-D-manosa. (30-32). Una estrategia prometedora consiste en combinar la terapia antimicrobiana con moduladores de la inmunidad innata, los cuales, a diferencia de los antibióticos convencionales, no se aplicarán de forma universal, sino que deberán individualizarse según la edad, el perfil genético, la competencia inmunitaria, la virulencia del patógeno y la susceptibilidad bacteriana del paciente. (4,12,33).

En paralelo, las tecnologías diagnósticas emergentes como el análisis de imágenes de alta resolución, la inteligencia artificial aplicada al diagnóstico de RVU o la predicción de infecciones complicadas, se perfilan como herramientas de apoyo en etapas tempranas de desarrollo, capaces de ofrecer diagnósticos más rápidos, precisos y menos invasivos.

Desarrollo de nuevos antimicrobianos

Varios agentes antimicrobianos se encuentran en distintas fases de desarrollo clínico, con resultados prometedores para ITUr:

- **Gepotidacina (Blujepa):** antibiótico oral de nueva clase con mecanismo de acción dual que inhibe la replicación del ADN bacteriano, reduciendo el riesgo de resistencia en cepas como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus faecalis*. Está aprobada para su uso en niños mayores de 12 años (> 40 kg) (34).
- **Ceftazidima-avibactam:** combinación de una cefalosporina de tercera generación con un inhibidor de betalactamasa no betalactámico, eficaz contra microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Indicada en infecciones urinarias complicadas (ITUc) desde los 3 meses de edad (34).
- **Cefepima-taniborbactam:** combina una cefalosporina de cuarta generación con un inhibidor de betalactamasas de nueva generación, ofreciendo una alternativa potencial para ITUc resistentes. Aún requiere validación en población pediátrica.
- **Ceftolozano-tazobactam:** combinación prometedora

para infecciones resistentes en niños; sin embargo, aún no cuenta con aprobación de la FDA para uso pediátrico (34,35).

- **Sulopenem:** antibiótico con posible utilidad frente a cepas multirresistentes, especialmente como alternativa a las fluoroquinolonas. Requiere estudios adicionales en población infantil (34,35).
- **Cefpodoxima:** cefalosporina de tercera generación con actividad frente a bacterias Gram negativas (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *H. influenzae*) y algunas Gram positivas. Su mecanismo se basa en la inhibición de la síntesis de peptidoglicano en la pared bacteriana (30).

Desarrollo de inmunoterapia

El desarrollo de inmunoterapias orientadas a modular la respuesta inmunitaria innata y adaptativa ha cobrado interés como herramienta preventiva frente a ITUr; sin embargo, la FDA no las ha aprobado para poblaciones pediátricas (29).

Con respecto a la vitamina D, actúa como inductor de la catelicidina humana y de la β -defensina-2, péptidos antimicrobianos importantes que causan lisis de la membrana al interactuar con la membrana citoplasmática microbiana, inhiben la formación de biopelículas y modulan diversas respuestas inmunitarias. La vitamina D podría ayudar a prevenir las infecciones urinarias en niños y también sus recurrencias (36,37).

Terapia intravesical

En la actualidad, la terapia intravesical de antibióticos mediante nanogeles representa un método innovador para la administración localizada de fármacos directamente sobre el tejido vesical, especialmente en el manejo de las ITUr en pacientes con vejiga neurogénica. Esta técnica se fundamenta en el uso de nanogeles cargados con gentamicina, combinados con un péptido transportador especializado que facilita la penetración del antibiótico en las células uroepiteliales, donde las bacterias tienden a permanecer protegidas frente a los tratamientos sistémicos convencionales. Los resultados experimentales han demostrado una eficacia superior al 90% en la erradicación bacteriana intravesical, con un perfil de baja toxicidad y una liberación más rápida y controlada del fármaco en comparación con las formulaciones tradicionales (38).

Por su parte, la terapia intravesical no antibiótica se ha consolidado como una alternativa útil en casos seleccionados, especialmente como coadyuvante de la terapia antimicrobiana sistémica. Su objetivo principal es restaurar la capa glicoproteica protectora de la mucosa vesical, reduciendo así la adherencia bacteriana y favoreciendo la regeneración epitelial. Los resultados clínicos obtenidos hasta la fecha han mostrado beneficios en la disminución de las ITUr. En esta línea, también se han desarrollado catéteres recubiertos de hidrogel con propiedades antibiofilm y formulaciones de terapia antibiofilm que limitan la colonización microbiana sobre los dispositivos urológicos (38,39).

De esta manera, el hipurato de metenamina se perfila como una alternativa prometedora para la prevención de ITUr en mujeres y niños sin incontinencia urinaria y con anatomía vesical normal. Su mecanismo se basa en la liberación de formaldehído en medio ácido, ejerciendo un efecto bacteriostático local. No obstante, su eficacia es limitada en pacientes con

anomalías estructurales del tracto urinario, en quienes las condiciones anatómicas y funcionales reducen su efectividad preventiva. Adicionalmente, su administración oral ha sido aprobada por la FDA solo para adultos y niños mayores de 6 años. (38,39).

REFERENCIAS

1. Kim YK, Park PG. Effects of urinary tract infection during the first years of life in subsequent growth: a nationwide comparative matched cohort study. *Transl Pediatr.* 2023; 12(11): 2020-2029. doi: 10.21037/tp-23-361.
2. Peñalver Penedo R, Rupérez Lucas M, Álvarez-Sala Walther LA, Torregosa Benavent A, Casas Losada ML, Bañuelos Andrio L, et al. MR-Proadrenomedullin as biomarker of renal damage in urinary tract infection in children. *BMC Pediatr.* 2021; 21(292):1-8. doi: 10.1186/s12887-021-02765-
3. Rosenblad T, Lindén M, Ambite I, Brandström P, Hansson S, Godaly G. Genetic determinants of renal scarring in children with febrile UTI. *Pediatr Nephrol.* 2024. 39(9):2703-2715. doi: 10.1007/s00467-024-06394-6.
4. Ching C, Schwartz L, Spencer J, Becknell B. Innate immunity and urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35:1183-1192. doi: 10.1007/s00467-019-04269-9
5. Kuhn HW, Hreha T, Hunstad DA. Immune defenses in the urinary tract. *Trends Immunol.* 2023; 44(9):701-711. doi: 10.1016/j.it.2023.07.001.
6. Ortega Martell JA. Immunology of urinary tract infections. *GMS Infect Dis.* 2020; 12(8):1-7. doi: 10.3205/id0000065.
7. Mattoo TK, Mohammad D. Primary. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring. *Pediatr Clin North Am.* 2022; 69(6):1115-1129. doi: 10.1016/j.pcl.2022.07.007.
8. Morata J, Morata L, Orta N. Evaluación de factores relacionados con cicatriz renal post pielonefritis aguda en pacientes pediátricos. *Arch Latinoam Nefr Ped* 2020; 20(2):23-30
9. Murugapoopathy V, McCusker C, Gupta IR. The pathogenesis and management of renal scarring in children with vesicoureteric reflux and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(3): 349-357. doi: 10.1007/s00467-018-4187-9.
10. Karavanaki K, Soldatou A, Koufádaki AM, Tsentidis C, Haliotos FA, Stefanidis CJ. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr* 2017; 106(1):149-154. doi: 10.1111/apa.13636
11. Shaikh N, Mattoo T, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey M, et al. Early Antibiotic Treatment for Pediatric Febrile Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *JAMA Pediatr.* 2016; 170(9):848-854. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1181.
12. Sorić Hosman I, Cvitković Roić A, Lamot L. A Systematic Review of the (Un)known Host Immune Response Biomarkers for Predicting Recurrence of Urinary Tract Infection. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9:931717. doi: 10.3389/fmed.2022.931717
13. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Muller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics.* 2015; 136(1):e13-21. doi: 10.1542/peds.2015-0409
14. Wang G, Lin J, Xu J, Jian J, Xu S, Zhong Y, et al. Analysis of relevant influencing factors for recurrent urinary tract infections in children: exploring predictive factors and intervention measures. *Am J Transl Res.* 2024; 16(9):4779-4787. doi: 10.62347/AZJV2679.
15. Pappo A, Gavish R, Goldberg O, Bilavsky E, Bar-Sever Z, Krause I. Hyponatremia in childhood urinary tract infection. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(3): 861-867. doi: 10.1007/s00431-020-03808-z
16. González-Bertolín I, Barbas Bernardos G, García Suarez L, López López R, García Sánchez P, Bote Gascón P, et al. Hyponatre-

- mia and other potential markers of ultrasound abnormalities after a first febrile urinary tract infection in children. *Eur J Pediatr.* 2023; 182(11):4867-4874. doi: 10.1007/s00431-023-05149-z.
17. Betti C, Lavagno C, Bianchetti M, Lisa K, Lava SAG, Shera F, et al. Transient secondary pseudo-hypoaldosteronism in infants with urinary tract infections: systematic literature review. *Eur J Pediatr.* 2024; 183(10):4205-4214. doi: 10.1007/s00431-024-05676-3.
 18. Marzuillo P, Guarino S, Annicchiarico L, Brugnara M, Corrado C, Di Sessa A, et al. Prevalence of and factors associated with Na⁺/K⁺ imbalances in a population of children hospitalized with febrile urinary tract infection. *Eur J Pediatr.* 2024; 183(12):5223-5232. doi: 10.1007/s00431-024-05784-0.
 19. Pietropaolo G, Di Sessa A, Tirelli P, Miraglia Del Giudice E, Guarino S, Marzuillo P. Kidney involvement during the course of febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2025; 40(8):2455-2468. doi: 10.1007/s00467-025-06695-4.
 20. Gebäck C, Hansson S, Martinell J, Sandberg T, Sixt R, Jodal U. Renal function in adult women with urinary tract infection in childhood. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(9):1493-1499. doi: 10.1007/s00467-015-3084-8.
 21. Kanaan N, Cooper S, Landau D, Bar Sever Z, Haskin O. Patterns of damage observed on dimercaptosuccinic acid kidney scans and future risk of urinary tract infections or reduced kidney function. *Pediatr Nephrol.* 2025; 40(9):2863-2869. doi: 10.1007/s00467-025-06779-1.
 22. Guarino S, Capalbo D, Martin N, Campana G, Rambaldi P, Miraglia del G, et al. In children with urinary tract infection reduced kidney length and vesicoureteric reflux predict abnormal DMSA scan. *Pediatr Res.* 2020; 87(4):779-784. doi: 10.1038/s41390-019-0676-1
 23. Marzuillo P, Guarino S, Alfiero S, Annicchiarico Petruzzelli L, Arenella M, Baccelli F, et al. Acute kidney injury in children hospitalised for febrile urinary tract infection. *Acta Paediatr.* 2024; 113(7):1711-1719. doi: 10.1111/apa.17247.
 24. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(10):949-952. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.2504.
 25. Pleniceanu O, Twig G, Tzur D, Sherman G, Afek A, Erlich T, et al. Acute pyelonephritis in children and the risk of end-stage kidney disease. *J Nephrol.* 2021; 34(5):1757-1765. doi: 10.1007/s40620-020-00841-x.
 26. Wang G, Lin J, Xu J, Jian J, Xu S, Zhong Y et al. Analysis of relevant influencing factors for recurrent urinary tract infections in children: exploring predictive factors and intervention measures. *Am J Transl Res.* 2024. 15;16(9):4779-4787. doi: 10.62347/AZfV2679.
 27. Brandström P, Hansson S. Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2022; 69(6):1099-1114. doi: 10.1016/j.pcl.2022.07.003.
 28. Colceriu MC, Luchian Aldea P, Boț Răchișan AL, Bulată B, Delean D, Grama A, et al. The Utility of Noninvasive Urinary Biomarkers for the Evaluation of Vesicoureteral Reflux in Children. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(24):17579. doi: 10.3390/ijms242417579.
 29. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, et al. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Int.J. Mol. Sci.* 2023, 24, 10537. doi: 10.3390/ijms241310537.
 30. Silva F, Durán C, Ulloa MT, Prado V. Activity of cefpodoxime against pathogens causing respiratory, urinary or soft tissue infections. *Rev Med Chil.* 2005; 133(8):903-910. doi: 10.4067/S0034-98872005000800006.
 31. Marouf RS, Mbarga JAM, Ermolaev AV, Podoprigrora IV, Smirnova IP, Yashina NV et al. Antibacterial activity of medicinal plants against uropathogenic *Escherichia coli*. *J Pharm Bioall Sci.* 2022; 14(1):1-12. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_124_21.
 32. Scaglione F, Minghetti P, Ambrosio F, Ernst B, Ficarra V, Gobbi M, et al. Nature of the Interaction of Alpha-D-Mannose and *Escherichia coli* Bacteria, and Implications for its Regulatory Classification. A Delphi Panel European Consensus Based on Chemistry and Legal Evidence. *Ther Innov Regul Sci.* 2023; 57(6):1153-1166. doi: 10.1007/s43441-023-00548-8.
 33. Maringhini S, Alaygut D, Corrado C. Urinary Tract Infection in Children: An Up-To-Date Study. *Biomedicines.* 2024;12(11):2582. doi: 10.3390/biomedicines12112582.
 34. Sher EK, Džidić-Krivić A, Sesar A, Farhat EK, Čeliković A, Beća-Zećo M, et al. Current state and novel outlook on prevention and treatment of rising antibiotic resistance in urinary tract infections. *Pharmacology & Therapeutics.* 2024; 108688. doi: 10.1016/j.pharmthera.2024.108688.
 35. Zhanel GG, Pozdirca M, Golden AR, Lawrence CK, Zelenitsky S, Berry L, et al. Sulopenem: An Intravenous and Oral Penem for the Treatment of Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Bacteria. *Drugs.* 2022; 82(5):533-557. doi: 10.1007/s40265-022-01688-1.
 36. Chidambaram S, Pasupathy U, Geminiganesan S, Divya R. The Association Between Vitamin D and Urinary Tract Infection in Children: A Case-Control Study. *Cureus.* 2022;14(5):e25291. doi: 10.7759/cureus.25291.
 37. Gan Y, You S, Ying J, Mu D. The Association between Serum Vitamin D Levels and Urinary Tract Infection Risk in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023; 15(12):2690. doi: 10.3390/nu15122690.
 38. Brownrig N, Lorenzo AJ, Rickard M, Dos Santos J. The urological evaluation and management of neurogenic bladder in children and adolescents—what every pediatric nephrologist needs to know. *Pediatric Nephrology.* 2024; 39(2):409-421. doi: 10.1007/s00467-023-06064-z.
 39. Joshi CS, Mora A, Felder PA, Mysorekar IU. NRF2 promotes urothelial cell response to bacterial infection by regulating reactive oxygen species and RAB27B expression. *Cell Rep.* 2021; 37(3):109856. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109856.