

## Pseudo-Injuria Renal Aguda

Dra. Lucía Facal <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Nefrología, Médica Uruguaya, Montevideo, Uruguay*

<sup>b</sup>*Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Montevideo, Uruguay*

La Injuria Renal Aguda (IRA) constituye una rápida disminución de la tasa de filtrado glomerular (FG), reflejado por un aumento de la creatinina y/o disminución de la diuresis. Sin embargo, en algunos escenarios el aumento de la creatinina no refleja una disminución real del FG. Puede deberse a una menor secreción tubular, un aumento de su producción o interferencia con su medición. Cuando disminuye la creatininuria por fármacos que interfieren con la secreción tubular de creatinina y aumentan los niveles plasmáticos, se denomina pseudo-IRA.

La creatinina es producida por el músculo esquelético durante el metabolismo del fosfato de creatina. Se produce a un ritmo constante y se elimina casi en su totalidad por excreción renal. La creatina se sintetiza a nivel hepático y en menor medida a nivel renal y pancreático. También se obtiene de la dieta, particularmente de alimentos ricos en proteínas como carnes rojas y pescados. Se almacena en el músculo esquelético como fosfato de creatina, restaura el ATP a partir del ADP después de la contracción muscular y posteriormente se convierte en creatinina por deshidratación no enzimática. La ingesta normal de creatina es de aproximadamente 1 g/día, pero puede alcanzar los 25-30 g/día cuando se consume una dieta rica en proteínas y suplementos nutricionales<sup>1</sup>.

La creatinina como marcador de FG puede estar influenciada por factores independientes al FG. Una masa muscular elevada por sí sola aumenta la creatinina y puede duplicarse 2-4 horas después de la ingesta de proteínas en forma de carne cocida. Diversos fármacos como cimetidina, trimetoprim, dronedarona, antineoplásicos, pirimetamina y dolutegravir también pueden aumentar la creatinina sin influir en el FG, lo que se plantea secundario a la inhibición de la secreción tubular de creatinina (Tabla 1). Por otro lado, ciertas

sustancias químicas pueden interferir con la medición de la creatinina. Por ejemplo, cetonas y cetooácidos (intoxicación por alcohol isopropílico, cetoacidosis diabética) y el ácido 5-aminolevulínico (terapia fotodinámica) interfieren con el análisis colorimétrico de creatinina mediante picrato alcalino de Jaffé, lo que da lecturas falsamente altas<sup>2</sup>.

Fármacos	Mecanismo de acción	Indicaciones	Mecanismos de IRA "verdadera"
Cimetidina, famotidina y ranitidina	Bloqueador del receptor 2 de histamina	Antiácido	
Trimetoprim	Inhibidor de la síntesis de folato	Antibiótico	
Pirimetamina	Inhibidor de dihidrofolato	Malaria, toxoplasmosis	
Salicilatos	Inhibidores de la ciclooxigenasa	Antiinflamatorios y antiplaquetarios	
Cobicistat	Inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A	VIH	
Dolutegravir	Inhibidor de la integrasa	VIH	
Calcitriol	Análogo sintético vitamina D	Osteoporosis, hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundario	
Abemaciclib, ribociclib, y palbociclib	Inhibidores de CDK4/6	Cáncer de mama metastásico HR positivo y HER2 negativo	Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda
Olaparib, niraparib y rucaparib	Inhibidores PARP	Cáncer de ovario (BRCA1/2+), cáncer de mama metastásico (BRCA1/2+) y cáncer de endometrio	
Vemurafenib	Inhibidor BRAF	Melanoma metastásico con mutación BRAF V600E	Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, síndrome de Fanconi
Imatinib, dasatinib, ponatinib	Inhibidores BCR-ABL	Leucemia mieloide crónica con mutación del cromosoma Ph/BCR-ABL, tumor del estroma gastrointestinal	Necrosis tubular aguda, rhabdomiólisis, síndrome de lisis tumoral, síndrome de Fanconi, microangiopatía trombótica
Gefitinib, pazopanib, sunitinib, sorafenib, erlotinib	Otros inhibidores tirosina quinasa	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, tumor estromal gastrointestinal (GIST), carcinoma células renales, sarcomas tejidos blandos, carcinoma hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer de mama HER2 positivo	
Tucatinib, lapatinib, neratinib	Inhibidores HER2	Sobreexpresión o amplificación de HER2 en cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer colorrectal	
Capmatinib, tepotinib	Inhibidores MET	Cáncer de pulmón de células no pequeñas con MET14ex o amplificación del gen MET	
Crizotinib, ceritinib, lorlatinib, alectinib, brigatinib, ensartinib, entrectinib	Inhibidores ALK	Cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK-positivo	Necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, lesión glomerular mínima, glomerulonefritis crescénica

**Tabla 1:** Resumen de fármacos que inhiben la secreción tubular de creatinina

La creatinina continúa siendo el marcador de filtración endógeno más utilizado. Se elimina mediante filtración glomerular, pero también mediante secreción tubular proximal (15%). Este valor puede aumentar hasta 50% en pacientes con enfermedad renal avanzada y explica la sobreestimación del verdadero FG por el clearance de creatinina (ClCr). Los transportadores encargados de la secreción tubular de creatinina son: OCT2/OCT3/OAT2 en la superficie basolateral y MATE1/MATE2K en la superficie luminal de las células epiteliales tubulares. Además de la creatinina, estos transportadores tienen otros sustratos, muchos de los cuales son fármacos. Por lo tanto, los fármacos que interfieren con la secreción tubular de creatinina pueden causar un aumento del nivel de creatinina que puede interpretarse incorrectamente como IRA, lo cual se denomina pseudo-IRA. Se pueden utilizar marcadores de filtración renal alternativos para desenmascarar de forma no invasiva una pseudo-IRA.

La cistatina C es un inhibidor de la proteasa de cisteína con una tasa de producción estable por la mayoría de las células nucleadas. Tiene un bajo peso molecular (13,3 kDa) y se reabsorbe principalmente en túbulos proximales después de filtrar libremente a nivel glomerular, lo que conduce a una baja concentración urinaria. Es catabolizada por las células epiteliales proximales, de forma que la cistatina filtrada no regresa a la circulación. Sus niveles plasmáticos no dependen únicamente de la tasa de filtración glomerular, sino que también se ve afectada por tabaquismo, inflamación, esteroides, función tiroidea e índice de masa corporal. A diferencia de la creatinina no está sujeta a secreción tubular, y por lo tanto, su nivel plasmático no se modifica en un escenario de pseudo-IRA. Sin embargo, existen reportes de que los valores de cistatina podrían aumentar independientemente del FG en varios tipos de cáncer debido a su naturaleza como inhibidor de las proteasas de cisteína. Adicionalmente, se ha informado una pseudo-mejoría de la función renal estimada con cistatina en pacientes en tratamiento con agentes antineoplásicos dirigidos, por lo que se debe tener precaución cuando el FG basado en cistatina es demasiado optimista en comparación con otras estimaciones. Podría deberse a la liberación de catepsinas por tumores inducida por inhibidores tirosina quinasa, dado que las catepsinas escinden la cistatina y disminuyen su nivel sérico.

Otra manera de diferenciar IRA de pseudo-IRA es la utilización de marcadores de filtración exógenos como radionúclidos ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ ) y agentes de contraste (iotalamato, iohexol). En comparación con la creatinina y la cistatina C, estos se consideran marcadores de filtración más “ideales”, ya que prácticamente no presentan otros factores determinantes y producen mediciones muy precisas del FG.

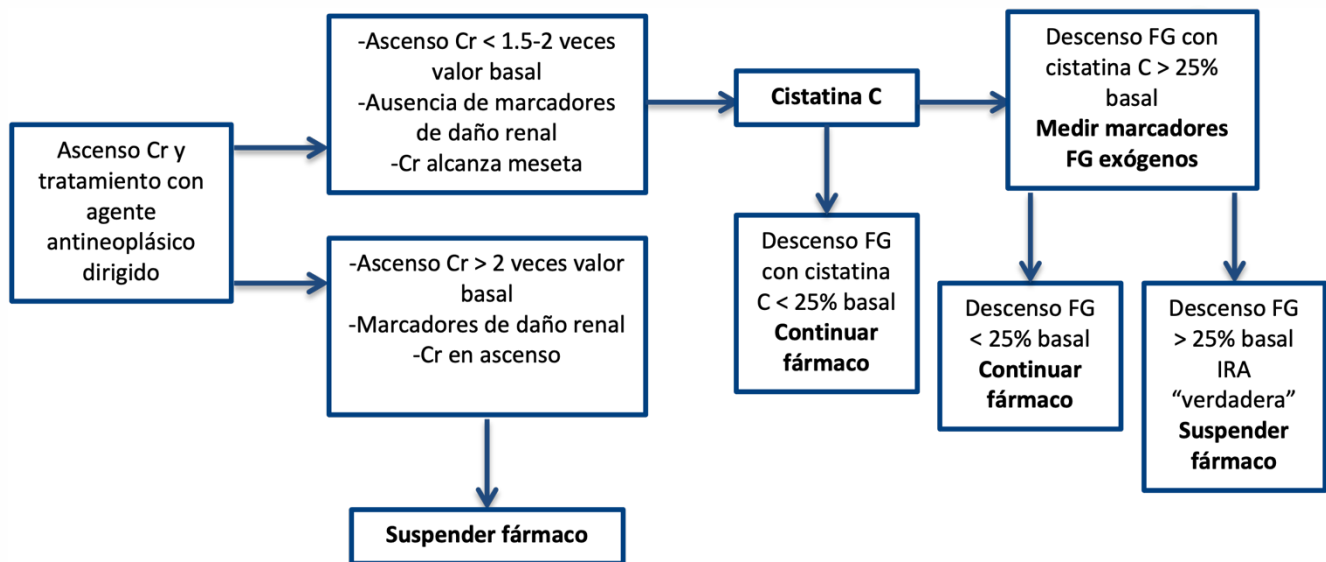
### **Antineoplásicos**

Los nefrólogos se enfrentan cada vez más al diagnóstico y tratamiento de toxicidades renales asociadas con antineoplásicos, lo que contribuyó al surgimiento de la subespecialidad en onconefrología. Por su potencialidad de causar injuria renal verdadera (por ejemplo: necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, enfermedades glomerulares, síndrome de Fanconi, síndrome de lisis tumoral, rabdomiólisis, microangiopatía trombótica) y debido a que en muchos casos la dosis debe ajustarse a la función renal, la monitorización durante el tratamiento mediante la estimación de la función renal es importante, a pesar de que no hay guías sobre qué marcador de filtración utilizar.

En pacientes con cáncer el peso, el estado nutricional y la masa muscular pueden variar significativamente a lo largo del tratamiento. El desarrollo de sarcopenia puede asociarse con una mejora paradójica en los niveles de creatinina o niveles estables mientras se produce nefrotoxicidad verdadera. La relación entre creatinina y FG no es lineal sino hiperbólica; a bajas concentraciones de creatinina un pequeño cambio en la concentración de creatinina corresponde a un gran cambio en el FG. Por lo tanto, las fórmulas más frecuentemente utilizadas para estimar el FG son subóptimas para estimar la función renal en esta población y su inexactitud es más pronunciada durante o después de los ciclos de quimioterapia<sup>3</sup>.

Los agentes antineoplásicos dirigidos se pueden dividir en 2 clases: anticuerpos monoclonales inhibidores e inhibidores de pequeño peso molecular (en su mayoría inhibidores tirosina quinasa). Varias terapias dirigidas, incluidos los inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), los inhibidores de la transición epitelial mesenquimal (MET), los inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK4/6), los inhibidores de la poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), los inhibidores del homólogo del oncogén viral del sarcoma murino v-raf B1

(BRAF), los inhibidores del homólogo del oncogén viral de la leucemia murina de Abelson Breakpoint Cluster Region-v-Abl (BCR-ABL), los inhibidores de HER-2 y otros inhibidores tirosina quinasa, se han asociado con pseudo-IRA<sup>4,5,6,7,8</sup>. En estos pacientes debe establecerse el diagnóstico diferencial de pseudo-IRA con métodos no basados en creatinina para evaluar el FG, evitando pruebas diagnósticas invasivas como la biopsia renal y la suspensión de tratamientos claves desde el punto de vista pronóstico<sup>9</sup>. Generalmente producen un ascenso rápido de la creatinina, alcanzando una meseta (aproximadamente a las 2 semanas), regresando luego rápidamente a niveles basales con su suspensión y la recuperación es casi invariablemente completa. Es de destacar que no presentan proteinuria, ni microhematuria ni leucocituria (Figura 1).



**Figura 1:** Algoritmo en pacientes en tratamiento con agentes antineoplásicos dirigidos con sospecha de pseudo-IRA

**Abreviaturas:** Cr: Creatininemia; FG: Filtrado glomerular.

### Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX)

La elevación de la creatinina es un efecto adverso frecuente y puede deberse a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. Aumenta 17,6-31,3%, con un descenso aproximadamente del 20% del CICr. También produce nefrotoxicidad asociada con acidosis tubular renal, nefritis intersticial y precipitación de cristales, por lo que es importante el diagnóstico diferencial entre pseudo-IRA y nefrotoxicidad verdadera. Urakami *et al.* determinaron la tasa de pseudo-IRA y nefrotoxicidad verdadera asociada al TMP/SMX al comparar FGe con

creatinina y cistatina C. 36,8% presentaron pseudo-IRA y 52,6% nefrotoxicidad verdadera, ésta última definida como un descenso del FGe con creatinina y cistatina C  $\geq 20\%$ <sup>10</sup>.

### **Suplementos de creatina y esteroides anabólicos**

El consumo de suplementos nutricionales de creatina para aumentar la masa muscular y el rendimiento atlético, como el éster etílico de creatina, puede aumentar la creatinina en ausencia de patología renal subyacente. Su metabolito de creatinina tiene una vida media muy corta, lo cual es consistente con la rápida normalización de la creatinina con la suspensión del suplemento<sup>11,12</sup>. La creatinina tiene una vida media de 3,85 horas por lo que se espera que disminuya 25% de su valor aproximadamente a las 8 horas después del consumo de éster etílico de creatina<sup>13</sup>. A diferencia del éster etílico de creatina, en el caso del monohidrato de creatina, el 99% es captado por el músculo o excretado en la orina, y la creatinina no se eleva. El éster etílico de creatina se absorbe a nivel gastrointestinal como creatinina, resultando en una elevación de la creatinina. Estas situaciones pueden conducir a una consulta nefrológica innecesaria y diagnósticos de injuria renal erróneos.

Por otro lado, el esteroide anabólico boldenona puede aumentar la creatinina plasmática al aumentar la masa muscular y la producción endógena de creatinina, y de manera más rápida (sin disminuir la excreción renal de creatinina) por un mecanismo desconocido<sup>14</sup>.

Se han reportado casos de nefritis intersticial aguda asociada al consumo de creatina, por lo que es importante considerar esta entidad<sup>15</sup>.

### **Uroperitoneo**

Otra causa de pseudo-IRA es la ascitis urinosa, causada por fuga de orina al peritoneo y resorción peritoneal de creatinina. Las principales causas son traumáticas e iatrogénicas (procedimientos quirúrgicos genito-urinaros)<sup>16,17</sup>. La ruptura espontánea ocurre en menos del 1%, pero puede

observarse en pacientes con patologías obstructivas y abuso de sustancias (alcohol, cocaína, anfetaminas).

Las rupturas vesicales pueden dividirse en extra-peritoneales, intra-peritoneales y una combinación de ambas. Las primeras ocurren 54-56% de los casos y en traumatismos de abdomen cerrados con fractura de pelvis. Las rupturas intra-peritoneales constituyen 38-40% de los casos y resultan de un aumento de la presión intravesical produciendo una ruptura a nivel de la cúpula de la vejiga, generalmente cuando la vejiga está llena. Radioterapia pélvica, cáncer de vejiga, cirugía de vejiga, vejiga neurógena, divertículos y/o infecciones vesicales son factores de riesgo<sup>18</sup>. El manejo de las rupturas extra-peritoneales puede ser conservador con cateterización vesical y profilaxis antibiótica. Las rupturas extra-peritoneales complejas y en la mayoría de las rupturas intra-peritoneales es necesaria la reparación vesical.

Se debe considerar en pacientes con oliguria, hematuria, IRA aparente y dolor abdominal y ascitis, particularmente después de un trauma. Deben descartarse otros mecanismos de IRA como shock hipovolémico hemorrágico, síndrome compartimental abdominal y rabdomiólisis. Generalmente se acompaña de una rápida mejoría de los parámetros bioquímicos en las primeras 24 horas luego de la reparación de la fuga vesical y resolución del uroperitoneo, reflejando una pseudo-IRA<sup>19,20,21</sup>.

Un gradiente creatinina sérica:creatinina en líquido ascítico mayor a 1,1 g/dl es sugestivo de fuga urinaria intraperitoneal. Los vasos linfáticos subdiafragmáticos son los principales responsables del drenaje de líquido peritoneal, con un flujo de aproximadamente 1 ml/min. Como la producción urinaria supera esta velocidad, se espera que en cualquier condición en la que exista fuga de orina hacia el peritoneo aumente la relación entre la creatinina sérica y en líquido ascítico. La velocidad de aumento de la creatinina y urea séricas depende del volumen de orina en cavidad peritoneal. En casos reportados de pseudo-IRA por fuga de orina al peritoneo existe un aumento

desproporcionadamente rápido y elevado de creatinina en relación a las horas del trauma, que tampoco puede ser explicado por una rabiomiólisis.

La fuga de orina puede evidenciarse en una TC-cistografía que constituye el gold-standard diagnóstico, con una sensibilidad y especificidad del 78% y 99% respectivamente, identificando la extravasación del contraste introducido por el catéter vesical<sup>22</sup>. También debe considerarse la ruptura vesical en pacientes con ascitis en TC con valores de atenuación menores a 10 unidades Hounsfield, distintos del líquido hemorrágico (aproximadamente 45 unidades Hounsfield)<sup>23</sup>.

Adicionalmente, la ascitis urinosa puede detectarse con una prueba de azul de metileno al instilarlo por el catéter vesical y contrastar el color del líquido ascítico. Un aumento asincrónico de la creatinina en relación a la cistatina C, con una mayor proporción de creatinina mientras que la cistatina C permanece estable constituye otra herramienta diagnóstica. En pacientes con ascitis urinosa, incluso si la cistatina urinaria ingresa al peritoneo, esto tiene un efecto mínimo en su concentración peritoneal y sérica dado su baja concentración urinaria y peso molecular<sup>24</sup>. Un retraso en el diagnóstico se asocia con complicaciones como íleo, peritonitis y sepsis, y también con tratamientos innecesarios como diálisis.

### **Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)**

Los iSGLT2 bloquean la reabsorción de sodio y glucosa a nivel tubular proximal, produciendo glucosuria y natriuresis. Asimismo, a través del mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular, inducen vasoconstricción de la arteriola aferente y disminuyen la presión intraglomerular produciendo a corto plazo una disminución del FG.

Los ensayos clínicos evidenciaron un menor riesgo de IRA y la disminución de la presión intraglomerular determina a largo plazo un enlentecimiento del deterioro de la función renal.



Aproximadamente un 30-40% de los pacientes experimentan un descenso del FGe mayor a 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y 3-6% experimentan mayores descensos. Estos hallazgos de DAPA-HF y DELIVER se suman a la creciente literatura que demuestra que en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca (IC) las disminuciones agudas o crónicas del FG, ya sea en el contexto del tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), iSGLT2 o descongestión agresiva, son bien toleradas, y que la continuación del tratamiento en estos pacientes con deterioro del FG asociado al tratamiento se asocia con mejores resultados. Adicionalmente, es difícil determinar si el tratamiento realmente produce una disminución del FG<sup>25,26</sup>.

En la práctica clínica un descenso del FG menor a 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con iSGLT2 puede hacer que se suspenda el tratamiento. En los 2 ensayos, el 75% de los que estaban en cualquiera de los brazos de DAPA-HF y DELIVER continuaron con dapagliflozina o placebo, valiendo de ejemplo para practicar un enfoque de “hipercreatininemia permisiva” para permitir la posibilidad de obtener mejores resultados clínicos<sup>27</sup>.

### **Descenso del filtrado glomerular y tratamiento de la insuficiencia cardíaca**

En pacientes con IC con fracción de eyección reducida existen perturbaciones hemodinámicas como un flujo anterógrado disminuido y congestión venosa, sumado al tratamiento con diuréticos, inhibidores del SRAA<sup>e</sup> iSGLT2, con efectos a nivel de la presión arterial sistémica, tono vascular, hemodinamia glomerular y estado de volumen. Las disminuciones agudas del FG cuando se inicia el tratamiento con fármacos que afectan la hemodinamia renal son bien toleradas y no deben interpretarse como IRA. En ausencia de otros mecanismos de injuria renal (infección, nefrotóxicos, pérdidas gastrointestinales, hipotensión) se deben continuar los inhibidores del SRAA ante una disminución del 30-40% del FGe para lograr beneficios cardiovasculares y renales a largo plazo<sup>28</sup>.

En pacientes con IC y sobrecarga hidrosalina, el tratamiento diurético frecuentemente produce un aumento de la creatinina. Sin embargo, a largo plazo la descongestión mejora la supervivencia y previene ingresos hospitalarios<sup>29</sup>. Un estudio demostró los beneficios de la descongestión con tratamiento diurético en pacientes con IC descompensada en términos de mortalidad y readmisiones hospitalarias a pesar de la presencia o ausencia de IRA, en comparación con pacientes que no lograron la descongestión. Los pacientes que

presentaron una peoría de la creatinina y lograron la descongestión no presentaron diferencias de mortalidad en comparación con los que lograron descongestión sin ascenso de la creatinina<sup>30</sup>. La congestión venosa renal es una causa importante de disfunción renal y por lo tanto, la descongestión mejora la función renal a largo plazo<sup>31</sup>.

## **Conclusiones**

Es importante considerar el diagnóstico de pseudo-IRA como diferencial de IRA “verdadera” en los escenarios que se plantearon en la presente revisión para evitar la suspensión de fármacos de importancia pronóstica y pruebas diagnósticas invasivas. Es importante destacar que muchos agentes antineoplásicos dirigidos son superiores a la quimioterapia convencional con respecto a la respuesta tumoral y la supervivencia. Si hay marcadores de daño renal o si la evaluación de la función renal no basada en creatinina sérica sugiere una IRA “verdadera” es necesaria una mayor evaluación y considerar la suspensión del fármaco.

## Bibliografía

- <sup>1</sup> Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* 2020 Feb;72:9-14.
- <sup>2</sup> Peng LW, Janga R, Lien YH. Isopropyl alcohol-induced pseudo-azotemia: taking advantage of a laboratory error. *Am J Med.* 2006 Aug;119(8):e9.
- <sup>3</sup> Sprangers B, Abudayyeh A, Latcha S, Perazella MA, Jhaveri KD. How to determine kidney function in cancer patients? *Eur J Cancer.* 2020 Jun;132:141-149.
- <sup>4</sup> Errabelli P, Lathiya M, Singh D. Case report: A case of pseudo-acute kidney injury due to cyclin-dependent kinase inhibitor. *Front Nephrol.* 2024 Jun 10;4:1389562.
- <sup>5</sup> Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, Maxon DA, Barón AE, Chonchol M, Camidge DR. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. *Cancer.* 2014 Mar 1;120(5):664-74.
- <sup>6</sup> Mohan A, Herrmann SM. Capmatinib-Induced Pseudo-Acute Kidney Injury: A Case Report. *Am J Kidney Dis.* 2022 Jan;79(1):120-124.
- <sup>7</sup> Wijtvliet V, Roosens L, De Bondt C, Janssens A, Abramowicz D. Pseudo-acute kidney injury secondary to tepotinib. *Clin Kidney J.* 2022 Aug 1;16(4):760-761.
- <sup>7</sup> Wijtvliet V, Roosens L, De Bondt C, Janssens A, Abramowicz D. Pseudo-acute kidney injury secondary to tepotinib. *Clin Kidney J.* 2022 Aug 1;16(4):760-761.
- <sup>8</sup> Izzedine H, Jhaveri KD, Courbebaisse M. More on Selpercatinib and Pseudo-Decreases in Kidney Function. Reply. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):104.
- <sup>9</sup> Vanhoutte T, Sprangers B. Pseudo-AKI associated with targeted anti-cancer agents- the truth is in the eye of the filtration marker. *Clin Kidney J.* 2023 Jan 16;16(4):603-610.

- <sup>10</sup> Urakami T, Hamada Y, Oka Y, Kanna M, Okinaka T, Sanada A, Shimano C, Aoki Y. Is trimethoprim/sulfamethoxazole-associated increase in serum creatinine a pseudo-elevation or true nephrotoxicity? *J Infect Chemother.* 2021 Aug;27(8):1193-1197.
- <sup>11</sup> Williamson L, New D. How the use of creatine supplements can elevate serum creatinine in the absence of underlying kidney pathology. *BMJ Case Rep.* 2014 Sep 19;2014:bcr2014204754.
- <sup>12</sup> Law JP, Di Gerlando S, Pankhurst T, Kamesh L. Elevation of serum creatinine in a renal transplant patient following oral creatine supplementation. *Clin Kidney J.* 2018 Oct 16;12(4):600-601.
- <sup>13</sup> Chiou WL, Hsu FH. Pharmacokinetics of creatinine in man and its implications in the monitoring of renal function and in dosage regimen modifications in patients with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol.* 1975 May-Jun;15(5-6):427-34.
- <sup>14</sup> Winnett G, Cranfield L, Almond M. Apparent renal disease due to elevated creatinine levels associated with the use of boldenone. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Feb;26(2):744-7.
- <sup>15</sup> Ardalan M, Samadifar Z, Vahedi A. Creatine monohydrate supplement induced interstitial nephritis. *J Nephropathol.* 2012 Jul;1(2):117-20.
- <sup>16</sup> Cervantes CE, Menez S, Hanouneh M. Apparent AKI in a Patient with Ascites Following Laparoscopic Hysterectomy. *Kidney360.* 2020 Nov 25;1(11):1330-1331.
- <sup>17</sup> Aghaways I, Bapir R, Hawrami TA, Thahir NM, Al Kadum Hassan MA, Salih Hassan KM. Conservative management of delayed presentation of intraperitoneal bladder rupture following caesarean delivery: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;59:31-34.
- <sup>18</sup> Barnard J, Overholt T, Hajiran A, Crigger C, Jessop M, Knight J, Morley C. Traumatic Bladder Ruptures: A Ten-Year Review at a Level 1 Trauma Center. *Adv Urol.* 2019 Dec 12;2019:2614586.

- <sup>19</sup> Cheung D, de Terwangne C, Guillen MA, Sorgente A, Ballout A, Jacques JM. Pseudo-acute kidney injury after minor trauma: A case report and review of literature. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021 Oct 13;2(5):e12564.
- <sup>20</sup> Ruggeri M, Martino C, Giudicissi A, Signorotti S, Mosconi G. Too bad to be true: pseudo-AKI due to traumatic bladder rupture. *G Ital Nefrol*. 2021 Dec 16;38(6):2021-vol6.
- <sup>21</sup> Newman M, G N, Smyth N. Pseudo-Renal Failure in the Context of Traumatic Bladder Rupture. *Cureus*. 2022 Dec 9;14(12):e32360.
- <sup>22</sup> Deck AJ, Shaves S, Talner L, Porter JR. Computerized tomography cystography for the diagnosis of traumatic bladder rupture. *J Urol*. 2000 Jul;164(1):43-6.
- <sup>23</sup> Udekwu PO, Gurkin B, Oller DW. The use of computed tomography in blunt abdominal injuries. *Am Surg*. 1996 Jan;62(1):56-9.
- <sup>24</sup> Jiang R, Huang Y, Zeng M, Xing C, Mao H, Wu B. A marked elevation in serum creatinine/cystatin C ratio may indicate pseudo-acute kidney injury due to urinary ascites: a case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2023 Aug 21;24(1):243.
- <sup>25</sup> McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
- <sup>26</sup> Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Shah SJ, Katova T, Merkely B, Vardeny

O, Wilderäng U, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, McMurray JJV, Solomon SD. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail.* 2022 Oct;15(10):e010080.

<sup>27</sup> Coca SG. SGLT2i and Deterioration of Kidney Function in Heart Failure: Another Demonstration for Tolerance of "Hypercreatininemia". *J Am Coll Cardiol.* 2023 Nov 7;82(19):1864-1867.

<sup>28</sup> Parikh CR, Coca SG. "Permissive AKI" with treatment of heart failure. *Kidney Int.* 2019 Nov;96(5):1066-1068.

<sup>29</sup> Yamada T, Ueyama H, Chopra N, Yamaji T, Azushima K, Kobayashi R, Kinguchi S, Urate S, Suzuki T, Abe E, Saigusa Y, Wakui H, Partridge P, Burger A, Bravo CA, Rodriguez MA, Ivey-Miranda J, Tamura K, Testani J, Coca S. Systematic Review of the Association Between Worsening Renal Function and Mortality in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Kidney Int Rep.* 2020 Jul 2;5(9):1486-1494.

<sup>30</sup> Metra M, Davison B, Bettari L, Sun H, Edwards C, Lazzarini V, Piovanelli B, Carubelli V, Bugatti S, Lombardi C, Cotter G, Dei Cas L. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ Heart Fail.* 2012 Jan;5(1):54-62.

<sup>31</sup> Banerjee D, Ali MA, Wang AY, Jha V. Acute kidney injury in acute heart failure-when to worry and when not to worry? *Nephrol Dial Transplant.* 2024 Dec 20;40(1):10-18.