

## Más allá del deporte: la creatina como suplemento en la salud y en la enfermedad. Revisión de la evidencia de la última década

### *Beyond sports: creatine as a supplement in health and disease. Review of the evidence of the last decade*

Messina, Diego Nicolás; Capone, Luisina Andrea; Río, Julieta Anabel

Cátedra Nutrición en el Deporte. Facultad de Ciencias de la Nutrición. Universidad Juan Agustín Maza; Argentina.

DOI: <https://doi.org/10.59872/icu.v7i8.476>

Correo de correspondencia: [diego.n.messina@gmail.com](mailto:diego.n.messina@gmail.com)

Recepción: 20/12/2023; Aceptación: 20/03/2024;

Publicación: 03/05/2024

**Palabras claves:** Suplementación Deportiva; Sistema Nervioso; Depresión; Enfermedades Neurodegenerativas; Función Renal.

**Keywords:** Sports Supplementation; Nervous system; Depression; Neurodegenerative diseases; Renal function.

#### Resumen

La creatina es el suplemento deportivo más popular por su contribución al rendimiento deportivo y al mejoramiento de la composición corporal. Debido a que cumple funciones no solo a nivel muscular, sino en todos los tejidos del cuerpo, especialmente en el sistema nervioso, su interés como ayuda en diversas condiciones de salud y enfermedad ha crecido en las últimas décadas. Sin embargo, muchas de las investigaciones han sido realizadas en animales, en modelos que no representan tan adecuadamente las realidades del ser humano, en quienes la creatina mejoraría características de la función cognitiva principalmente. En la presente revisión narrativa se detallan los hallazgos más importantes de investigaciones recientes efectuadas en seres humanos en la última década, tendientes a analizar el beneficio de la creatina en funciones cognitivas, depresión, daño al sistema nervioso central, enfermedades neurodegenerativas, salud cardiovascular y otras condiciones relevantes. Además, se discute el concepto de seguridad en su dosificación, incluyendo los resultados de estudios individuales, revisiones y metaanálisis recientes.

#### Abstract

*Creatine is the most popular sport supplement for its contribution to sports performance and improvements in body composition. Because it performs functions not only at the muscular level, but in all tissues of the body, especially in the nervous system, the interest as an aid in various health and disease conditions has grown in recent decades. However, much of the research has been carried out in animals, in models that do not adequately represent the realities of humans, in whom creatine would mainly improve characteristics of cognitive function. This narrative review details the most important findings of recent research carried out in humans in the last decade, aimed at analyzing the benefit of creatine on cognitive functions, depression, damage to the central nervous system, neurodegenerative diseases, cardiovascular health and other relevant conditions. Additionally, it is discussed the concept of safety in its dosing, including the results of individual studies, reviews, and recent meta-analyses.*

## Introducción

La creatina (Cr) es un compuesto químico que se encuentra de forma natural en el cuerpo humano, principalmente en los músculos y en el cerebro. Es un derivado de los aminoácidos arginina, glicina y metionina, y desempeña un papel fundamental en la producción de energía durante actividades de alta intensidad y corta duración. Este compuesto se almacena en los músculos en forma de fosfocreatina (PCr), que es una fuente rápida de energía para la regeneración del trifosfato de adenosina (ATP), la molécula que proporciona energía a las células musculares (Kreider, 2017).

Actualmente, es el suplemento más utilizado por los deportistas y es considerado seguro si es utilizado en las dosis adecuadas (Kreider, 2017). Al aumentar los niveles intramusculares de Cr mediante su suplementación, se puede mejorar la capacidad de realizar esfuerzos físicos intensos durante cortos períodos de tiempo, propiciando importantes adaptaciones deportivas. Por este motivo, resulta efectiva para la población joven y adulta, tanto para el desarrollo muscular como para actividades de resistencia (Jaramillo, 2023), promoviendo incrementos en la masa muscular esquelética (Burke, 2023).

Sin embargo, en el último tiempo ha aumentado el interés por las funciones de este suplemento como agente protector o terapéutico en diversas condiciones de salud y enfermedad en el ser humano. En la presente revisión, se expone la evidencia más reciente del uso de la Cr en las siguientes situaciones: funciones cognitivas, depresión, traumatismos cerebrales, daño a la médula espinal, enfermedades neurodegenerativas (Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Esclerosis Múltiple y Esclerosis Lateral Amiotrófica), salud cardiovascular, embarazo, salud hepática y síndrome de fatiga crónica por covid-19. Además, se discute la seguridad de su consumo respecto a la salud renal.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las bases de datos PubMed y Scholar Google, utilizando el descriptor «creatine supplementation» combinado con los términos de cada sección mencionada anteriormente. Solamente se incluyeron estudios realizados en seres humanos, preferentemente publicados durante la última década, si bien se incluyeron algunos anteriores para contextualizar. Se redactó una revisión narrativa que incluyó a 75 artículos, de los cuales 59 pertenecen a los últimos diez años.

## Resultados

### No solo a nivel muscular: la creatina también cumple funciones en el cerebro

Esta área de estudio es la más promisoría actualmente, ya que existe evidencia directa de que las concentraciones de Cr a nivel cerebral decaen ante eventos traumáticos, ejercicio intenso, privación de sueño y en condiciones o patologías crónicas tales como depresión, Enfermedad de Alzheimer, envejecimiento y daño cerebral (Roschel, 2021).

Se estima que el consumo de oxígeno cerebral es de aproximadamente un 20% del consumo de oxígeno corporal total. Por tal motivo, se sostiene que una deficiencia de energía a este nivel (ATP) se relacionaría con alteraciones bioenergéticas en este órgano (Bender, 2016). El cerebro posee una capacidad limitada de captar la Cr exógena (la proveniente de la suplementación o de la alimentación) para la posterior producción de ATP. Esto se debe a que los transportadores específicos que envían la Cr a través la barrera hematoencefálica (SLC6A8) se encuentran en bajas concentraciones. Sin embargo, el cerebro por sí solo puede sintetizarla. El aparato enzimático necesario para la síntesis endógena de la misma se encuentra en el sistema nervioso, lo que indicaría que los niveles cerebrales de este compuesto no dependen exclusivamente de la ingesta dietética ni de la producción de otros órganos (Forbes, 2022 y Roschel, 2021).

En determinados momentos, se requiere incrementar la concentración de Cr cerebral por encima de las cantidades que puede captar y/o producir de forma endógena. La suplementación con monohidrato de Cr aumentaría la concentración de Cr y PCr en alrededor del 10% en este órgano. Se ha postulado que la suplementación sería más efectiva en condiciones de mayor demanda, como pueden ser la hipoxia, ejercicio, traumatismo o privación de sueño (Roschel, 2021). La fase de carga (-20 g de monohidrato de Cr/día por 5 a 7 días) ha sido desestimada con fines deportivos ya que no mostraría superioridad respecto al mantenimiento de una dosis de 5 g por 8 semanas. Sin embargo, en lo referido a función cerebral sí podría ser beneficiosa por la mencionada dificultad de captación cerebral de la Cr exógena, aunque debería extenderse más allá de las 8 semanas (Antonio, 2021). Cabe destacar que la ingesta de este suplemento alcanzaría mayores beneficios a favor del sexo femenino debido a una menor retención en el tejido muscular (aproximadamente 70-80%) en comparación con los varones (Brosnan, 2011).

### Creatina y funciones cognitivas

El aumento de las concentraciones de Cr a nivel cerebral se ha asociado con una mejora en funciones cognitivas y en funciones de la memoria, especialmente en adultos mayores y en situaciones de privación de sueño (Candow, 2023). Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes, variando entre estudios que han demostrado importantes beneficios en la función cognitiva y otros que no han encontrado ningún cambio (Forbes, 2022 y Dolan, 2019).

Entre los estudios más recientes que han reportado beneficios asociados a la suplementación con Cr, el uso diario de 20 g del suplemento ha demostrado aumentar la capacidad cognitiva en deportistas vegetarianos (Borchio, 2020). También en adultos vegetarianos, el uso de 5 g de Cr durante seis semanas se asoció con una mejora en dos tests cognitivos (Rae, 2015). En adultos

mayores institucionalizados, una dosis de 5 g diarios de Cr durante 16 semanas, en conjunto con ejercicios de resistencia, incrementaron la respuesta a un test cognitivo (Smolarek, 2020). En adultos jóvenes bajo fatiga mental, el desempeño en un test psicológico de habilidades visuomotoras (*Stroop Task*) mejoró con la suplementación de 20 g por siete días (Van Cutsem, 2020). Finalmente, un ensayo clínico reciente encontró un pequeño beneficio para los voluntarios suplementados con Cr en algunos tests cognitivos. Además, reportaron una mayor proporción de informe de efectos secundarios con el consumo de Cr y rechazaron la idea de un mayor beneficio en voluntarios vegetarianos (Sandkühler, 2023). Una apreciación importante de este último estudio es que si bien el efecto parece ser pequeño, claramente se necesitan más investigaciones ya que pequeños efectos pueden ser relevantes si son sostenidos en el tiempo y en grandes poblaciones (Pitre, 2023).

Entre las investigaciones que no proclaman ningún beneficio de la suplementación con Cr en las funciones cognitivas, una encontró que seis semanas de suplementación a dosis moderadas o elevadas (10 o 20 g diarios) no mejoró el desempeño cognitivo en jóvenes adultos (Moriarty, 2023). En este ensayo, además se evaluó la oxihemoglobina de la corteza prefrontal, la cual tampoco varió entre los dos grupos de intervención y el grupo placebo. Otro estudio concluyó que la suplementación durante seis semanas con la dosis de 0,3 g/kg/día en adultos jóvenes no mejoró los resultados de una batería de tests cognitivos y psicomotores (Rawson, 2008). Tampoco se encontró mejoría en el desempeño cognitivo ni en parámetros emocionales en mujeres suplementadas con una carga de cinco días de Cr (20 g en cuatro tomas) más mantenimiento de 5 g diarios durante 24 semanas (Alves, 2013). Por último, la suplementación con una dosis similar dividida en cuatro tomas, durante una semana, tampoco produjo ningún efecto en las funciones cognitivas en preadolescentes (Merege-Filho, 2017). En esta investigación, también se determinó la concentración de Cr en diversas áreas cerebrales, la cual tampoco arrojó diferencias luego de la semana de suplementación, y se sugirió que esta población utiliza la Cr sintetizada por el propio organismo para mantener la homeostasis cerebral, en lugar de la proveniente de la suplementación.

El hecho de que existan diferencias importantes en los resultados finales de estas investigaciones podría deberse, en parte, a la dispersión de edades, diferencias de género, dosis de Cr suministradas, tiempo de suplementación y al contenido de Cr cerebral, el cual no siempre ha sido determinado y por lo tanto no puede asegurarse que la intervención promueva efectivamente aumentos en dichos niveles. Además, en la diversidad de investigaciones realizadas hasta el momento se han utilizado diferentes tests y herramientas para evaluar la capacidad cognitiva y de memoria. Por estos motivos, debería identificarse en qué situaciones sería más beneficiosa la suplementación con Cr para mejorar las funciones cognitivas (Roschel, 2021).

Merecen especial interés aquellas situaciones de estrés en las cuales la suplementación con Cr también ha demostrado beneficios en el ser humano, incluyendo hipoxia, fatiga mental y privación de sueño. En situaciones de privación aguda de oxígeno (esto es, la exposición a 10% de oxígeno durante 90 minutos), la suplementación con 20 g de Cr durante 7 días en individuos jóvenes mostró una mejoría en un test de desempeño, resultando en una mayor omisión de errores en comparación con un grupo placebo (Turner, 2015). Resultados similares se observaron en otro estudio realizado en adultos jóvenes tratados con la misma dosis de Cr, en el cual se apreció que los suplementados mejoraron su desempeño tanto físico como cognitivo luego de una actividad mentalmente fatigante (Van Cutsem, 2020).

En condiciones de privación de sueño, la suplementación con Cr también ha demostrado un beneficio en el desempeño deportivo y en indicadores cognitivos en diversos estudios que exceden el lapso temporal de esta revisión (Cook, 2011; McMorris, 2006 y McMorris, 2007). Si bien este tópico fue abandonado por cierto tiempo, una investigación reciente lo retomó, sin encontrar efectos positivos con el consumo del suplemento (Janvresse, 2023). El tamaño de muestra utilizado en este último trabajo fue pequeño, en su diseño se utilizó una dosis de 20 g de Cr durante siete días, controlado con placebo, y se evaluaron variables objetivas y subjetivas relacionadas con la reacción, humor, fatiga y somnolencia luego de un evento de privación de sueño. Con una sola noche de restricción de sueño no se apreciaron resultados a favor de la Cr. Con todos estos hallazgos, queda de manifiesto que si bien la Cr puede tener pequeños efectos en el desempeño cognitivo bajo condiciones de privación de sueño, los mismos pueden ser dependientes de la duración de dicha privación, la complejidad de las pruebas utilizadas para la evaluación y las regiones cerebrales implicadas (Candow, 2023).

### Suplementación con creatina y depresión

La depresión es un trastorno neuropsiquiátrico muy prevalente: afecta aproximadamente al 6% de la población adulta en todo el mundo cada año. Este trastorno ocasiona pérdida de la productividad y calidad de vida (Pazini, 2019). La evidencia científica actual sugiere que la depresión estaría relacionada con la disfunción mitocondrial del cerebro y por ende con la menor biodisponibilidad de ATP. Se ha observado una asociación negativa entre la gravedad de la depresión y el contenido de PCr neuronal en pacientes bipolares en la fase depresiva y en mujeres con trastorno depresivo mayor. Además, la PCr del lóbulo frontal se correlacionaría inversamente con las puntuaciones de depresión. En diferentes investigaciones, se ha propuesto la combinación de un tratamiento antidepresivo estándar (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o ISRS) y la suplementación de PCr como un tratamiento prometedor y sinérgico de la depresión. En cuanto a la dosis, se detectan cambios positivos a partir de 10 g diarios (Kondo, 2016).

Respecto al segmento poblacional que se beneficiaría con tal suplementación en condiciones de depresión, los diversos estudios se han focalizado principalmente en las mujeres. Entre las causas, se reflejan mayores índices de depresión y menor

captación muscular de la Cr. Así lo expuso un estudio realizado en 52 mujeres con trastorno depresivo mayor tratadas con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. La suplementación con 5 g de monohidrato de Cr desde la segunda semana de tratamiento logró mejoras significativas en comparación con el placebo (Yoon, 2016 y Bakian, 2020).

Al evaluar otros grupos, se evidenció en jóvenes mayores de 20 años una asociación inversa y gradual entre la depresión y el consumo de Cr a través de los alimentos (Matta, 2018). En algunas personas que siguen esquemas vegetarianos (con menor consumo de Cr dietética) se han detectado mayores signos de depresión (Jin, 2021). Sin embargo, en otras investigaciones no se observaría esa asociación y hasta incluso una alimentación basada en plantas podría mejorar el estado de ánimo, el estrés y la ansiedad (Beezhold, 2015). Existe un estudio que difiere de lo anteriormente expuesto. En el mismo se evaluó la ingesta de 6 g/día de Cr durante 6 semanas como terapia adyuvante para la depresión bipolar. Participaron 35 pacientes adultos con trastorno bipolar tipo I o II. No se encontraron resultados prometedores en la fase sintomática de la enfermedad, pero sí se identificó una remisión más prolongada en los suplementados versus los no suplementados (Toniolo, 2017 y Toniolo, 2018). En conclusión, los estudios clínicos recopilados muestran determinada eficacia terapéutica de la Cr administrada de manera complementaria con antidepresivos. Esto se debe a que una baja concentración de Cr en la región frontal del cerebro se relacionaría con síntomas depresivos y de ansiedad (Pazini, 2019). Aún la dosis está en discusión por la dificultad de absorción a nivel de la barrera hematoencefálica, pero sería en mayor cantidad y por más tiempo que lo aplicado en el ámbito deportivo. Sin embargo, pese a la intensidad de la suplementación, el resultado seguiría siendo modesto aunque presentaría una leve ventaja en mujeres o en condiciones de mayor demanda energética (Roschel, 2021 y Pazini, 2019). Por el momento, la dosis que habría mostrado un incremento mayor de Cr cerebral es la de 20 g/día durante 4 semanas, aunque son necesarias más investigaciones.

### **Traumatismos cerebrales**

Las lesiones cerebrales traumáticas son una preocupación para la salud pública ya que cursan con sintomatología neurodegenerativa prolongada (Chaychi, 2022). Además, van acompañadas con un menor contenido de Cr a nivel cerebral, motivo por el cual la suplementación con este compuesto se ha propuesto como estrategia para proteger y mejorar la recuperación de pacientes que cursan con estos eventos traumáticos (Dolan, 2019). Investigaciones de principio de este siglo ya habían demostrado efectos positivos de la suplementación con Cr a largo plazo (seis meses) sobre diversos marcadores post traumáticos en niños y adolescentes que padecían traumatismos cerebrales (Sakellaris, 2006 y Sakellaris, 2008). Estas mejoras se vieron en indicadores tales como amnesia, tiempo de intubación, discapacidad, recuperación, comunicación, locomoción, sociabilidad, mareos y fatiga, entre otros. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico con el fin de determinar los efectos de la suplementación con Cr en pacientes adultos que sufrieron traumatismos cerebrales y que padecen síntomas persistentes (Bødker, 2023). En todos estos años, no ha sido estudiada extensivamente esta relación, si bien puede asegurarse que los resultados son clínicamente significativos luego de un mes de suplementación a partir del cual la Cr ya actuaría como un agente neuroprotector que incluso contrarresta al estrés oxidativo (Newman, 2023). Finalmente, deberían tenerse en cuenta las diferencias sexuales en este campo, en el que las mujeres suelen exhibir mayor intensidad de efectos adversos comparadas con los varones (Chaychi, 2022).

### **Creatina y daño de la médula espinal**

De manera similar con los traumatismos cerebrales, se postuló a principios de este siglo que la suplementación con Cr podría mejorar la capacidad física en personas que habían sufrido daños a la médula espinal, con resultados poco uniformes (Jacobs, 2002 y Kendall, 2005). Debido a que estas condiciones post traumáticas se asocian a largo plazo con deterioro motor, inactividad física, inflamación e incluso una alimentación inadecuada, una revisión reciente analizó diversas intervenciones nutricionales tendientes a mejorar la sintomatología y el estado general de pacientes que cursan con daño a la médula espinal. De todas las estrategias analizadas, resalta la suplementación con Cr como una herramienta para prevenir condiciones secundarias relacionadas con estos cuadros y para mejorar el estado físico de estos pacientes (Stojic, 2023).

### **Enfermedades neurodegenerativas**

#### ***Enfermedad de Alzheimer***

Si bien varios estudios realizados en animales de laboratorio han demostrado posibles asociaciones entre la suplementación con Cr y diversos marcadores de Enfermedad de Alzheimer y cognición, esta faceta no ha sido investigada en seres humanos con esta patología (Candow, 2023 y Smith, 2023).

#### ***Enfermedad de Parkinson***

Sin embargo, sí se ha estudiado extensivamente la suplementación con Cr en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), si bien los resultados no han sido satisfactorios. La relevancia de estudiarlo en esta patología radica, al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas, en la ausencia de tratamientos completamente efectivos. En un estudio se apreció una mejora en las funciones cognitivas en pacientes con EP concurrente con disfunción cognitiva (Li, 2015), en aquellos que fueron suplementados con Cr y coenzima Q10, sugiriendo una función neuroprotectora de esta terapia combinada. En la última de las investigaciones importantes realizadas en este campo, se observó que en los pacientes con EP temprana o tratada, el tratamiento con 10 g de Cr durante 5 años no ayudó a ralentizar la declinación en las disfunciones motoras asociadas a la enfermedad, en comparación con el placebo (Kiebertz, 2015). Por este motivo, se desaconsejó el uso de este suplemento

como terapia en pacientes con EP, y prácticamente la investigaciones no continuaron. La relevancia de este estudio radica en que utilizó una dosis elevada, un tiempo de intervención prolongado, con un seguimiento aún más largo (8 años) en un grupo numerosos de pacientes (1741 varones y mujeres).

### ***Esclerosis múltiple***

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa crónica producida por la degeneración de las vainas de mielina de las fibras nerviosas, que ocasiona trastornos sensoriales y del control muscular. La única vitamina con suficiente evidencia científica para ser suplementada rutinariamente en pacientes con EM es la vitamina D. La suplementación con Cr en pacientes con EM, si bien podría presumirse como beneficiosa, no ha sido estudiada exhaustivamente en seres humanos (Evans, 2018 y Parks, 2020). Esto no excluye que anteriormente un solo ensayo haya evaluado a este suplemento en pacientes con EM, sin demostrar mejoras en su capacidad muscular (Malin, 2008).

### ***Esclerosis lateral amiotrófica***

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa mortal que afecta a las neuronas motoras de la médula y el cerebro, dificultando con el tiempo actividades tales como deglutir y respirar. No está claro el posible beneficio de la suplementación con Cr en pacientes con esta patología. Los ensayos clínicos que estudiaron diversas dosis del suplemento en individuos con ELA a principios de este siglo reportaron escasos o nulos beneficios y se caracterizaron por contar con tamaños de muestra pequeños y enfermedad en diferentes grados de avance (Mazzini, 2001; Drory, 2002; Groeneveld, 2003; Shefner, 2004 y Rosenfeld, 2008). No existen nuevos ensayos clínicos publicados sobre este tópico, por estos motivos, debería determinarse si la suplementación en etapas tempranas de la patología es realmente beneficiosa a largo plazo (Smith, 2014 y D'Antona, 2021).

### **Creatina y otros aspectos de salud**

#### ***Salud cardiovascular***

La relación entre la suplementación con Cr y el sistema cardiovascular en seres humanos ha sido objeto de reciente investigación científica con escasos y variados resultados. En general, entre los mecanismos implicados en el beneficio de la suplementación con Cr sobre la salud cardiovascular, se pueden listar: protección del ADN, menor circulación de lípidos plasmáticos, mejora en la estabilidad de las membranas endoteliales, mayor densidad y reclutamiento capilar, mayor eficiencia de la cadena de electrones mitocondrial, mayor biodisponibilidad de óxido nítrico, y efecto antioxidante directo e indirecto, llevando a una menor producción de especies reactivas de oxígeno (Clarke, 2021 y Clarke 2021b). Diversos estudios han reportado que la suplementación con Cr sinergiza el aumento de flujo sanguíneo ocasionado por el ejercicio físico, junto con una atenuación en el incremento de la tensión arterial posterior al ejercicio (Clarke, 2020). Otra investigación encontró que la suplementación con Cr mejora la densidad capilar y la vasodilatación posterior al ejercicio en adultos jóvenes medianamente activos, si bien este estudio no incluyó un grupo placebo (de Moraes, 2014). También se ha investigado la relación de la suplementación con 5 g diarios de Cr durante tres semanas en la microvasculatura en individuos veganos estrictos, y se encontró que los niveles de homocisteína descendieron junto con un aumento de la densidad capilar y mayores niveles de ácido fólico circulantes (van Bavel, 2019). Estos hallazgos resultan importantes en esta población, ya que se ha postulado que, dado que estos individuos no consumen Cr a través de los alimentos cárnicos, podrían beneficiarse en mayor medida de su suplementación exógena (Kaviani, 2020). A pesar de la evidencia mixta, la relación entre la suplementación con Cr y el sistema cardiovascular sigue siendo un tema de interés continuo y novel en la investigación científica aplicada al ser humano.

#### ***En el embarazo***

También se ha estudiado el rol de la Cr en el embarazo y la formación del sistema nervioso del neonato. Ensayos pre-clínicos han investigado la importancia de la Cr (endógena, dietaria y/o suplementaria) en la fertilidad y en el éxito reproductivo, pero se necesita más investigación en seres humanos (Muccini, 2021). Actualmente también se discute, aún sin lineamientos oficiales, el potencial uso de la suplementación con Cr durante el embarazo con el fin de mejorar resultados relacionados con complicaciones y con nacimientos pre-término (Dickinson, 2014; de Guingand, 2020 y Muccini 2021).

#### ***Otros posibles beneficios de la suplementación con creatina***

La suplementación con Cr también ha sido postulada como beneficiosa para la salud hepática, potencialmente disminuyendo su producción de homocisteína y la acumulación de lípidos en el hígado graso no alcohólico. Además, podría tener efectos neuroprotectores en la encefalopatía causada por fallo hepático agudo (Barcelos, 2016).

Por último, un ensayo clínico reciente demostró que la suplementación con 4 g diarios de Cr durante 6 meses ayuda a mejorar los síntomas de fatiga crónica del síndrome post-covid 19. Además de la fatiga, se reportaron mejoras en síntomas específicos tales como ageusia, dificultades respiratorias, dolores corporales, dolores de cabeza y baja capacidad de concentración (Slankamenac, 2023).

#### **Consideraciones acerca de la seguridad en el uso de creatina**

Frecuentemente surgen cuestionamientos y preocupaciones sobre los posibles efectos que tiene la suplementación con Cr en la función renal (Antonio, 2021). En el músculo esquelético, este compuesto se degrada de forma no enzimática a creatinina,

que se transporta a la sangre y se excreta en la orina (Antonio, 2021). Cuando se solicita una analítica de creatinina sérica, se suministra la estimación de la tasa de filtración glomerular (eTFG) mediante fórmulas que consideran la concentración de creatinina. Por ende, cualquier factor que aumente dicha concentración, sin que existan cambios en la función renal, puede desencadenar una subestimación de la eTFG, lo que puede llevar a diagnósticos incorrectos de enfermedad renal o insuficiencia renal (Vega, 2019).

Los reportes de que la suplementación con Cr afecta a la función renal datan de fines del siglo pasado y generaron controversias y un debate que se mantiene en el imaginario popular hasta el día de hoy. En 1998 se documentó un caso de estudio que involucraba a un joven con glomeruloesclerosis focal y segmentaria y síndrome nefrótico recurrente. A pesar de haber tenido enfermedad renal durante 8 años y recibir tratamiento con ciclosporina durante 5 años, el individuo había incorporado suplementos de Cr a su dieta (15 g/día durante 7 días, seguidos de 2 g/día durante 7 semanas). Aunque mantenía buena salud en general, el aumento en sus niveles de creatinina en sangre sugirieron un posible deterioro renal (Pritchard, 1998). Se recomendó al paciente suspender la suplementación, ignorando que los niveles de creatinina pueden elevarse tras consumir suplementos y alimentos que contienen Cr. Los autores habían pasado por alto dos estudios previos que demostraban la ausencia de efectos negativos de la suplementación con Cr en la función renal. La dosis de Cr durante la fase de mantenimiento, apenas superior a la ingesta diaria promedio de un omnívoro o equivalente a una hamburguesa grande o un filete al día, también fue ignorada. A pesar de las respuestas críticas de expertos en metabolismo de la Cr, la idea de que su suplementación podía causar daño renal ganó aceptación (Antonio, 2021).

Por el contrario, es abundante la evidencia que afirma que la suplementación con Cr no tendría ningún efecto perjudicial para la función renal, y proviene también de finales del siglo pasado. En un estudio se analizó a 9 atletas que realizaban regularmente entrenamientos intensos en los últimos 5 a 10 años y consumían monohidrato de Cr en dosis de 2 a 30 g durante 10 meses a 5 años. Estos atletas fueron comparados con 85 varones, quienes no consumían Cr y sirvieron como grupo de control. No se vieron diferencias en la concentración de urea y creatinina en plasma. La conclusión fue que la suplementación prolongada con Cr no tuvo efectos perjudiciales en la función renal (Poortmans, 1999). En otra investigación evaluaron a hombres sanos que realizaban ejercicios de fuerza regularmente desde hacía al menos un año, y que tenían un plan alimentario con alto contenido de proteínas. A los participantes se los dividió en dos, a un grupo lo suplementaron con Cr (dosis de 20 g/día durante 5 días y luego dosis de 5 g/día a lo largo del tratamiento) y al otro le suministraron un placebo (misma dosis de dextrosa) siguiendo una aleatorización en doble ciego. A ambos grupos se los evaluó al inicio y post intervención que fue a las 12 semanas. Se analizaron muestras de sangre y orina de 24 hs, luego de un ayuno de 12 hs para corroborar la función renal. Se solicitó a los participantes que no realizaran actividad física las 24 hs previas a las evaluaciones. Evaluando la función renal a través de la filtración glomerular de EDTA no se observaron diferencias significativas entre los grupos en pre o post intervención (Lugaresi, 2013).

Más cerca de la actualidad, en un estudio doble ciego y controlado con placebo en 175 pacientes con ELA (sin signos de daño renal), se administraron 10 g diarios de monohidrato de Cr o placebo durante un período promedio de 310 días. Al terminar el ensayo, no se observaron diferencias entre los grupos en los niveles de nitrógeno ureico ni en la albuminuria. Los valores de creatinina sérica medidos mediante HPLC estuvieron dentro de los rangos normales. Los investigadores destacaron que, al medir la creatinina por un método enzimático, la alta concentración de Cr en la muestra puede interferir, elevando las concentraciones de creatinina. Por lo tanto, sugirieron evitar este método cuando se está ingiriendo el suplemento (Vega, 2019). En otra reciente intervención de doble ciego controlado con placebo, se seleccionaron a 18 varones que realizaban entrenamientos de resistencia tres veces por semana; cada uno recibió suplementación con 0,3 g/kg diarios de Cr durante 7 días, y fueron comparados con un grupo control que recibió dextrosa. Se tomaron muestras de sangre y orina antes y 30 días después de la suplementación para analizar parámetros bioquímicos y evaluar la función renal. La suplementación con monohidrato de Cr no provocó efectos adversos, pero sí promovió un aumento en el rendimiento y en el peso corporal (Almeida, 2020).

Una revisión recopiló 19 ensayos clínicos de suplementación con Cr entre 5 días y 5 años, con un rango de dosis entre 5 y 30 g/día, y no registró efectos adversos en diversos índices de función renal en atletas y fisiculturistas sanos. También reportó que la carga de Cr de aproximadamente 20 g diarios entre 5 y 14 días estimula la producción de metilamina y formaldehído en la orina, pero este hallazgo no tiene evidencia de estar relacionado con la función renal (Davani-Davari, 2018). A continuación, la primera revisión sistemática y metaanálisis que investigó la relación entre la suplementación con Cr y la función renal incluyó a 15 estudios en el análisis cualitativo y 6 en el cuantitativo. Concluyó que la suplementación con Cr no altera los niveles séricos de creatinina ni de urea plasmática, por lo cual no induciría daño renal en las cantidades y duraciones estudiadas (de Souza, 2019). Otro metaanálisis reciente, pero centrado en consumidoras de Cr de sexo femenino expresó que la suplementación con este compuesto no aumenta la mortalidad, los eventos adversos serios, la ganancia de peso ni el riesgo de daño renal o hepático (de Guingand 2020). Por último, una revisión reciente declara que son pocos los reportes de casos o estudios en animales que sostienen que la suplementación con Cr perjudicaría la función renal, mientras que los ensayos clínicos con diseño controlado no sugieren lo mismo. Además, si bien en algunos individuos aumentan las concentraciones de creatinina sérica, este hallazgo no implica necesariamente daño renal, ya que, como se mencionó anteriormente, la Cr se convierte espontáneamente en creatinina (Longobardi, 2023).

En síntesis, la evidencia sugiere que, al ingerir las cantidades recomendadas, la suplementación con Cr es una estrategia se-

gura que no provoca perjuicio ni disfunción renal en personas sanas (Antonio, 2021 y Longobardi, 2023); y si bien hasta el día de hoy no existe suficiente evidencia sobre el tema en pacientes con antecedentes o presencia de enfermedad renal, no se recomienda el suplemento en este grupo poblacional (Yoshizumi, 2004; Davani-Davari, 2018 y Longobardi, 2023).

**Tabla 1: Síntesis de los efectos terapéuticos de la suplementación con Creatina**

Codiciones	Evidencia
Funciones cognitivas y memoria	Mayormente positiva, especialmente en situaciones de estrés
Depresión	Mayormente positiva, a largo plazo
Traumatismos cerebrales	Mayormente positiva, a largo plazo
Daño a la médula espinal	Negativa
Enfermedad de Alzheimer	Falta de evidencia
Enfermedad de Parkinson	Negativa
Esclerosis Múltiple	Falta de evidencia
Esclerosis Lateral Amiotrófica	Falta de evidencia
Salud cardiovascular	Posiblemente positiva
Embarazo	Posiblemente positiva
Salud hepática	Posiblemente positiva
Fatiga crónica post-covid 19	Posiblemente positiva

### Conclusiones

La suplementación con Cr, además de sus beneficios sobre el desempeño físico y la composición corporal, tiene efectos positivos sobre otros aspectos de la salud. Especialmente resulta beneficiosa para mejorar funciones cognitivas y de la memoria en situaciones particulares de privación de sueño, hipoxia y estrés. También es notable su contribución a la mejora de la depresión en algunas situaciones. Son necesarias más investigaciones para determinar los esquemas de suplementación, las dosis y las duraciones más apropiadas, así como las diferencias entre mujeres y varones y su utilidad en las diferentes etapas de la vida. Finalmente, no está del todo clara la utilidad de la Cr en otras patologías neurodegenerativas, traumáticas o cardiovasculares, si bien es evidente la mejora en las funciones musculares en pacientes que cursan con ellas.

## Referencias bibliográficas

- Almeida, D., Colombini, A., & Machado, M. (2020). Creatine supplementation improves performance, but is it safe? Double-blind placebo-controlled study. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 60(7), 1034-1039. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.10437-7>
- Alves, C. R., Merege Filho, C. A., Benatti, F. B., Brucki, S., Pereira, R. M., de Sá Pinto, A. L., Lima, F. R., Roschel, H., & Gualano, B. (2013). Creatine supplementation associated or not with strength training upon emotional and cognitive measures in older women: a randomized double-blind study. *PLoS one*, 8(10), e76301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076301>
- Antonio, J., Candow, D. G., Forbes, S. C., Gualano, B., Jagim, A. R., Kreider, R. B., Rawson, E. S., Smith-Ryan, A. E., VanDusseldorp, T. A., Willoughby, D. S., & Ziegenfuss, T. N. (2021). Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show?. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 18(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12970-021-00412-w>
- Antonio, J., Candow, D. G., Forbes, S. C., Gualano, B., Jagim, A. R., Kreider, R. B., Rawson, E. S., Smith-Ryan, A. E., VanDusseldorp, T. A., Willoughby, D. S., & Ziegenfuss, T. N. (2021). Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show?. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 18(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12970-021-00412-w>
- Bakian, A. V., Huber, R. S., Scholl, L., Renshaw, P. F., & Kondo, D. (2020). Dietary creatine intake and depression risk among U.S. adults. *Translational psychiatry*, 10(1), 52. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0741-x>
- Barcelos, R. P., Stefanello, S. T., Mauriz, J. L., Gonzalez-Gallego, J., & Soares, F. A. (2016). Creatine and the Liver: Metabolism and Possible Interactions. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 16(1), 12-18. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150722102613>
- Beezhold, B., Radnitz, C., Rinne, A., & DiMatteo, J. (2015). Vegans report less stress and anxiety than omnivores. *Nutritional neuroscience*, 18(7), 289-296. <https://doi.org/10.1179/1476830514Y.0000000164>
- Bender, A., & Klopstock, T. (2016). Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story?. *Amino acids*, 48(8), 1929-1940. <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2165-0>
- Bødker, R. L., & Marcussen, M. (2023). Pilot study protocol of a randomized controlled trial for the potential effects of creatine monohydrate on persistent post-concussive symptoms. *Frontiers in neurology*, 14, 1209548. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1209548>
- Borchio, L., Macheek, S. B., & Machado, M. (2020). Supplemental creatine monohydrate loading improves cognitive function in experienced mountain bikers. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 60(8), 1168-1170. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.10589-9>
- Brosnan, J. T., da Silva, R. P., & Brosnan, M. E. (2011). The metabolic burden of creatine synthesis. *Amino acids*, 40(5), 1325-1331. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0853-y>
- Burke, R., Piñero, A., Coleman, M., Mohan, A., Sapuppo, M., Augustin, F., Aragon, A. A., Candow, D. G., Forbes, S. C., Swinton, P., & Schoenfeld, B. J. (2023). The Effects of Creatine Supplementation Combined with Resistance Training on Regional Measures of Muscle Hypertrophy: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Nutrients*, 15(9), 2116. <https://doi.org/10.3390/nu15092116>
- Candow, D. G., Forbes, S. C., Ostojic, S. M., Prokopidis, K., Stock, M. S., Harmon, K. K., & Faulkner, P. (2023). "Heads Up" for Creatine Supplementation and its Potential Applications for Brain Health and Function. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 53(Suppl 1), 49-65. <https://doi.org/10.1007/s40279-023-01870-9>
- Chaychi, S., Valera, E., & Tartaglia, M. C. (2022). Sex and gender differences in mild traumatic brain injury/concussion. *International review of neurobiology*, 164, 349-375. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2022.07.004>
- Clarke, H., Hickner, R. C., & Ormsbee, M. J. (2021). The Potential Role of Creatine in Vascular Health. *Nutrients*, 13(3), 857. <https://doi.org/10.3390/nu13030857>
- Clarke, H., Kim, D. H., Meza, C. A., Ormsbee, M. J., & Hickner, R. C. (2020). The Evolving Applications of Creatine Supplementation: Could Creatine Improve Vascular Health?. *Nutrients*, 12(9), 2834. <https://doi.org/10.3390/nu12092834>
- Cook, C. J., Crewther, B. T., Kilduff, L. P., Drawer, S., & Gaviglio, C. M. (2011). Skill execution and sleep deprivation: effects of acute caffeine or creatine supplementation - a randomized placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 8, 2. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-8-2>
- D'Antona, S., Caramenti, M., Porro, D., Castiglioni, I., & Cava, C. (2021). Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Diet Review. *Foods (Basel, Switzerland)*, 10(12), 3128. <https://doi.org/10.3390/foods10123128>
- Davani-Davari, D., Karimzadeh, I., Ezzatzadegan-Jahromi, S., & Sagheb, M. M. (2018). Potential Adverse Effects of Creatine Supplement on the Kidney in Athletes and Bodybuilders. *Iranian journal of kidney diseases*, 12(5), 253-260.
- de Guingand, D. L., Palmer, K. R., Bilardi, J. E., & Ellery, S. J. (2020). Acceptability of dietary or nutritional supplementation in pregnancy (ADONS) - Exploring the consumer's perspective on introducing creatine monohydrate as a pregnancy supplement. *Midwifery*, 82, 102599. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2019.102599>
- de Guingand, D. L., Palmer, K. R., Snow, R. J., Davies-Tuck, M. L., & Ellery, S. J. (2020). Risk of Adverse Outcomes in Females Taking Oral Creatine Monohydrate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(6), 1780. <https://doi.org/10.3390/nu12061780>

- de Souza E Silva, A., Pertille, A., Reis Barbosa, C. G., Aparecida de Oliveira Silva, J., de Jesus, D. V., Ribeiro, A. G. S. V., Baganha, R. J., & de Oliveira, J. J. (2019). Effects of Creatine Supplementation on Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 29(6), 480-489. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.05.004>
- Dickinson, H., Ellery, S., Ireland, Z., LaRosa, D., Snow, R., & Walker, D. W. (2014). Creatine supplementation during pregnancy: summary of experimental studies suggesting a treatment to improve fetal and neonatal morbidity and reduce mortality in high-risk human pregnancy. *BMC pregnancy and childbirth*, 14, 150. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-150>
- Dolan, E., Gualano, B., & Rawson, E. S. (2019). Beyond muscle: the effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *European journal of sport science*, 19(1), 1-14. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1500644>
- Drory, V. E., & Gross, D. (2002). No effect of creatine on respiratory distress in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases*, 3(1), 43-46. <https://doi.org/10.1080/146608202317576534>
- Evans, E., Piccio, L., & Cross, A. H. (2018). Use of Vitamins and Dietary Supplements by Patients With Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA neurology*, 75(8), 1013-1021. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0611>
- Forbes, S. C., Candow, D. G., Ferreira, L. H. B., & Souza-Junior, T. P. (2022). Effects of Creatine Supplementation on Properties of Muscle, Bone, and Brain Function in Older Adults: A Narrative Review. *Journal of dietary supplements*, 19(3), 318-335. <https://doi.org/10.1080/19390211.2021.1877232>
- Forbes, S. C., Cordingley, D. M., Cornish, S. M., Gualano, B., Roschel, H., Ostojic, S. M., Rawson, E. S., Roy, B. D., Prokopidis, K., Giannos, P., & Candow, D. G. (2022). Effects of Creatine Supplementation on Brain Function and Health. *Nutrients*, 14(5), 921. <https://doi.org/10.3390/nu14050921>
- Groeneveld, G. J., Veldink, J. H., van der Tweel, I., Kalmijn, S., Beijer, C., de Visser, M., Wokke, J. H., Franssen, H., & van den Berg, L. H. (2003). A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology*, 53(4), 437-445. <https://doi.org/10.1002/ana.10554>
- Jacobs, P. L., Mahoney, E. T., Cohn, K. A., Sheradsky, L. F., & Green, B. A. (2002). Oral creatine supplementation enhances upper extremity work capacity in persons with cervical-level spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 83(1), 19-23. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.26829>
- Janvresse, J. V. C. (2023). The effect of creatine monohydrate loading on cognitive performance, mood, sleepiness, and perceived workload following sleep restriction. A thesis presented in partial fulfilment of the requirements for the degree of Master of Science in Nutrition and Dietetics Massey University, Albany New Zealand [Tesis de maestría, Universidad Massey]. Disponible en: <https://mro.massey.ac.nz/server/api/core/bitstreams/920a7ef9-d377-4ea3-8bd9-2f45dae2ca29/content>
- Jaramillo, A. P., Jaramillo, L., Castells, J., Beltran, A., Garzon Mora, N., Torres, S., Barberan Parraga, G. C., Vallejo, M. P., & Santos, Y. (2023). Effectiveness of Creatine in Metabolic Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 15(9), e45282. <https://doi.org/10.7759/cureus.45282>
- Jin, Y., Kandula, N. R., Kanaya, A. M., & Talegawkar, S. A. (2021). Vegetarian diet is inversely associated with prevalence of depression in middle-older aged South Asians in the United States. *Ethnicity & health*, 26(4), 504-511. <https://doi.org/10.1080/13557858.2019.1606166>
- Kaviani, M., Shaw, K., & Chilibeck, P. D. (2020). Benefits of Creatine Supplementation for Vegetarians Compared to Omnivorous Athletes: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 17(9), 3041. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093041>
- Kendall, R. W., Jacquemin, G., Frost, R., & Burns, S. P. (2005). Creatine supplementation for weak muscles in persons with chronic tetraplegia: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *The journal of spinal cord medicine*, 28(3), 208-213. <https://doi.org/10.1080/10790268.2005.11753814>
- Kondo, D. G., Forrest, L. N., Shi, X., Sung, Y. H., Hellem, T. L., Huber, R. S., & Renshaw, P. F. (2016). Creatine target engagement with brain bioenergetics: a dose-ranging phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of adolescent females with SSRI-resistant depression. *Amino acids*, 48(8), 1941-1954. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2194-3>
- Kreider, R. B., Kalman, D. S., Antonio, J., Ziegenfuss, T. N., Wildman, R., Collins, R., Candow, D. G., Kleiner, S. M., Almada, A. L., & Lopez, H. L. (2017). International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14, 18. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z>
- Li, Z., Wang, P., Yu, Z., Cong, Y., Sun, H., Zhang, J., Zhang, J., Sun, C., Zhang, Y., & Ju, X. (2015). The effect of creatine and coenzyme q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *European neurology*, 73(3-4), 205-211. <https://doi.org/10.1159/000377676>
- Longobardi, I., Gualano, B., Seguro, A. C., & Roschel, H. (2023). Is It Time for a Requiem for Creatine Supplementation-Induced Kidney Failure? A Narrative Review. *Nutrients*, 15(6), 1466. <https://doi.org/10.3390/nu15061466>
- Lugaresi, R., Leme, M., de Salles Painelli, V., Murai, I. H., Roschel, H., Sapienza, M. T., Lancha Junior, A. H., & Gualano, B. (2013). Does long-term creatine supplementation impair kidney function in resistance-trained individuals consuming a high-protein diet?. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 10(1), 26. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-10-26>
- Malin, S. K., Cotugna, N., & Fang, C. S. (2008). Effect of creatine supplementation on muscle capacity in individuals with multiple sclerosis. *Journal of dietary supplements*, 5(1), 20-32. <https://doi.org/10.1080/19390210802328974>

- Matta, J., Czernichow, S., Kesse-Guyot, E., Hoertel, N., Limosin, F., Goldberg, M., Zins, M., & Lemogne, C. (2018). Depressive Symptoms and Vegetarian Diets: Results from the Constances Cohort. *Nutrients*, 10(11), 1695. <https://doi.org/10.3390/nu10111695>
- Mazzini, L., Balzarini, C., Colombo, R., Mora, G., Pastore, I., De Ambrogio, R., & Caligari, M. (2001). Effects of creatine supplementation on exercise performance and muscular strength in amyotrophic lateral sclerosis: preliminary results. *Journal of the neurological sciences*, 191(1-2), 139-144. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(01\)00611-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00611-6)
- McMorris, T., Harris, R. C., Howard, A. N., Langridge, G., Hall, B., Corbett, J., Dicks, M., & Hodgson, C. (2007). Creatine supplementation, sleep deprivation, cortisol, melatonin and behavior. *Physiology & behavior*, 90(1), 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.024>
- McMorris, T., Harris, R. C., Swain, J., Corbett, J., Collard, K., Dyson, R. J., Dye, L., Hodgson, C., & Draper, N. (2006). Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology*, 185(1), 93-103. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0269-z>
- Merege-Filho, C. A., Otaduy, M. C., de Sá-Pinto, A. L., de Oliveira, M. O., de Souza Gonçalves, L., Hayashi, A. P., Roschel, H., Pereira, R. M., Silva, C. A., Brucki, S. M., da Costa Leite, C., & Gualano, B. (2017). Does brain creatine content rely on exogenous creatine in healthy youth? A proof-of-principle study. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 42(2), 128-134. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0406>
- Moraes, R. d., Van Bavel, D., Moraes, B. S., & Tibiriçá, E. (2014). Effects of dietary creatine supplementation on systemic microvascular density and reactivity in healthy young adults. *Nutrition journal*, 13(1), 115. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-115>
- Moriarty, T., Bourbeau, K., Dorman, K., Runyon, L., Glaser, N., Brandt, J., Hoodjer, M., Forbes, S. C., & Candow, D. G. (2023). Dose-Response of Creatine Supplementation on Cognitive Function in Healthy Young Adults. *Brain sciences*, 13(9), 1276. <https://doi.org/10.3390/brainsci13091276>
- Muccini, A. M., Tran, N. T., de Guingand, D. L., Philip, M., Della Gatta, P. A., Galinsky, R., Sherman, L. S., Kelleher, M. A., Palmer, K. R., Berry, M. J., Walker, D. W., Snow, R. J., & Ellery, S. J. (2021). Creatine Metabolism in Female Reproduction, Pregnancy and Newborn Health. *Nutrients*, 13(2), 490. <https://doi.org/10.3390/nu13020490>
- Newman, J. M., Pekari, T. B., & Van Wyck, D. W. (2023). Neuroprotection and Therapeutic Implications of Creatine Supplementation for Brain Injury Complications. *Medical journal (Fort Sam Houston, Tex.)*, (Per 23-4/5/6), 31-38.
- Parks, N. E., Jackson-Tarlton, C. S., Vacchi, L., Merdad, R., & Johnston, B. C. (2020). Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD004192. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004192.pub4>
- Pazini, F. L., Cunha, M. P., & Rodrigues, A. L. S. (2019). The possible beneficial effects of creatine for the management of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 89, 193-206. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.029>
- Pitre, T., Jassal, T., Park, L., Coello, P. A., de Souza, R., & Zeraatkar, D. (2023). Reporting and interpretation of effects in non-randomized nutritional and environmental epidemiology: a methods study. *Annals of epidemiology*, 77, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2022.10.015>
- Poortmans, J. R., & Francaux, M. (1999). Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. *Medicine and science in sports and exercise*, 31(8), 1108-1110. <https://doi.org/10.1097/00005768-199908000-00005>
- Pritchard, N. R., & Kalra, P. A. (1998). Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet (London, England)*, 351(9111), 1252-1253. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)79319-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)79319-3)
- Rae, C. D., & Bröer, S. (2015). Creatine as a booster for human brain function. How might it work?. *Neurochemistry international*, 89, 249-259. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.08.010>
- Rawson, E. S., Lieberman, H. R., Walsh, T. M., Zuber, S. M., Harhart, J. M., & Matthews, T. C. (2008). Creatine supplementation does not improve cognitive function in young adults. *Physiology & behavior*, 95(1-2), 130-134. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.05.009>
- Riesberg, L. A., Weed, S. A., McDonald, T. L., Eckerson, J. M., & Drescher, K. M. (2016). Beyond muscles: The untapped potential of creatine. *International immunopharmacology*, 37, 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.12.034>
- Roschel, H., Gualano, B., Ostojic, S. M., & Rawson, E. S. (2021). Creatine Supplementation and Brain Health. *Nutrients*, 13(2), 586. <https://doi.org/10.3390/nu13020586>
- Rosenfeld, J., King, R. M., Jackson, C. E., Bedlack, R. S., Barohn, R. J., Dick, A., Phillips, L. H., Chapin, J., Gelinas, D. F., & Lou, J. S. (2008). Creatine monohydrate in ALS: effects on strength, fatigue, respiratory status and ALSFRS. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 9(5), 266-272. <https://doi.org/10.1080/17482960802028890>
- Sandkühler, J. F., Kersting, X., Faust, A., Königs, E. K., Altman, G., Ettinger, U., Lux, S., Philipsen, A., Müller, H., & Brauner, J. (2023). The effects of creatine supplementation on cognitive performance—a randomised controlled study. *BMC medicine*, 21(1), 440. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03146-5>
- Shefner, J. M., Cudkovicz, M. E., Schoenfeld, D., Conrad, T., Taft, J., Chilton, M., Urbinelli, L., Qureshi, M., Zhang, H., Pestronk, A., Caress, J., Donofrio, P., Sorenson, E., Bradley, W., Lomen-Hoerth, C., Pioro, E., Reznia, K., Ross, M., Pascuzzi, R., Heiman-Patterson, T., ... NEALS Consortium (2004). A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology*, 63(9), 1656-1661. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142992.81995.f0>

- Slankamenac, J., Ranisavljev, M., Todorovic, N., Ostojic, J., Stajer, V., & Ostojic, S. M. (2023). Effects of six-month creatine supplementation on patient- and clinician-reported outcomes, and tissue creatine levels in patients with post-COVID-19 fatigue syndrome. *Food science & nutrition*, 11(11), 6899-6906. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3597>
- Smith, A. N., Morris, J. K., Carbuhn, A. F., Herda, T. J., Keller, J. E., Sullivan, D. K., & Taylor, M. K. (2023). Creatine as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Current developments in nutrition*, 7(11), 102011. <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2023.102011>
- Smith, R. N., Agharkar, A. S., & Gonzales, E. B. (2014). A review of creatine supplementation in age-related diseases: more than a supplement for athletes. *F1000Research*, 3, 222. <https://doi.org/10.12688/f1000research.5218.1>
- Smolarek A.C., McAnulty S.R., Ferreira L.H., Cordeiro G.R., Alessi A., Rebesco D.B., Honorato I.C., Laat E.F., Mascarenhas L.P., Souza-Junior T.P. (2020). Effect of 16 Weeks of Strength Training and Creatine Supplementation on Strength and Cognition in Older Adults: A Pilot Study. *Journal of Exercise Physiology Online*, 23:88-94.
- Stojic, S., Eriks-Hoogland, I., Gamba, M., Valido, E., Minder, B., Chatelan, A., Karagounis, L. G., Ballesteros, M., Díaz, C., Brach, M., Stoyanov, J., Diviani, N., Rubinelli, S., Perret, C., & Glisic, M. (2023). Mapping of Dietary Interventions Beneficial in the Prevention of Secondary Health Conditions in Spinal Cord Injured Population: A Systematic Review. *The journal of nutrition, health & aging*, 27(7), 524-541. <https://doi.org/10.1007/s12603-023-1937-6>
- Toniolo, R. A., Fernandes, F. B. F., Silva, M., Dias, R. D. S., & Lafer, B. (2017). Cognitive effects of creatine monohydrate adjunctive therapy in patients with bipolar depression: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of affective disorders*, 224, 69-75. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.029>
- Toniolo, R. A., Silva, M., Fernandes, F. B. F., Amaral, J. A. M. S., Dias, R. D. S., & Lafer, B. (2018). A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial of creatine monohydrate as adjunctive treatment for bipolar depression. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996), 125(2), 247-257. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1817-5>
- Turner, C. E., Byblow, W. D., & Gant, N. (2015). Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(4), 1773-1780. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3113-14.2015>
- Van Bavel, D., de Moraes, R., & Tibirica, E. (2019). Effects of dietary supplementation with creatine on homocysteinemia and systemic microvascular endothelial function in individuals adhering to vegan diets. *Fundamental & clinical pharmacology*, 33(4), 428-440. <https://doi.org/10.1111/fcp.12442>
- VAN Cutsem, J., Roelands, B., Pluym, B., Tassignon, B., Verschueren, J. O., DE Pauw, K., & Meeusen, R. (2020). Can Creatine Combat the Mental Fatigue-associated Decrease in Visuomotor Skills?. *Medicine and science in sports and exercise*, 52(1), 120-130. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002122>
- Vega, J., & Huidobro E, J. P. (2019). Efectos en la función renal de la suplementación de creatina con fines deportivos [Effects of creatine supplementation on renal function]. *Revista medica de Chile*, 147(5), 628-633. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000500628>
- Writing Group for the NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease (NET-PD) Investigators, Kieburtz, K., Tilley, B. C., Elm, J. J., Babcock, D., Hauser, R., Ross, G. W., Augustine, A. H., Augustine, E. U., Aminoff, M. J., Bodis-Wollner, I. G., Boyd, J., Cambi, F., Chou, K., Christine, C. W., Cines, M., Dahodwala, N., Derwent, L., Dewey, R. B., Jr, Hawthorne, K., ... Wills, A. M. (2015). Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA*, 313(6), 584-593. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.120>
- Yoon, S., Kim, J. E., Hwang, J., Kim, T. S., Kang, H. J., Namgung, E., Ban, S., Oh, S., Yang, J., Renshaw, P. F., & Lyoo, I. K. (2016). Effects of Creatine Monohydrate Augmentation on Brain Metabolic and Network Outcome Measures in Women With Major Depressive Disorder. *Biological psychiatry*, 80(6), 439-447. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.027>
- Yoshizumi, W. M., & Tsourounis, C. (2004). Effects of creatine supplementation on renal function. *Journal of herbal pharmacotherapy*, 4(1), 1-7.