



SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON MONOHIDRATO DE CREATINA: APRENDIZAJES DE LOS ÚLTIMOS 25 AÑOS DE INVESTIGACIÓN

Eric S. Rawson Ph.D., FACSM | Health, Nutrition, and Exercise Science | Messiah College | Mechanicsburg, PA | EUA

PUNTOS CLAVE

- Muchos estudios han demostrado que la ingesta de ~20 g/día de monohidrato de creatina durante 5 días es eficaz para aumentar al máximo la creatina muscular. La ingesta de 3-5 g/día durante aproximadamente 4 semanas parece ser igual de efectiva, pero hay menos evidencias. El aumento de los niveles musculares de creatina se puede mantener con dosis bajas de suplementos (3-5 g/día), fuentes dietéticas (la mayoría de las carnes contienen alrededor de 0.7 g/6 oz de porción) o una combinación de ambas.
- Si la creatina y la fosfocreatina muscular aumentan con la suplementación de monohidrato de creatina, se puede mejorar el rendimiento en el ejercicio breve (< 30 s) e intenso, especialmente si hay series repetidas. Los suplementos de creatina mejoran más consistentemente el rendimiento de los programas de ejercicios y entrenamientos de fuerza. El rendimiento en el ejercicio de mayor duración (> 30 s) y los sprints incorporados durante o al final del ejercicio de resistencia también pueden mejorar con la suplementación con monohidrato de creatina, porque posiblemente aumenta la síntesis de glucógeno.
- La suplementación con monohidrato de creatina mejora una serie de factores y procesos involucrados en la adaptación al ejercicio, incluido el aumento de la expresión del gen y el factor de crecimiento, el número de células satélite y el contenido de agua intracelular. Por lo tanto, además de mejorar la calidad de los entrenamientos de fuerza y acondicionamiento, el aumento de la creatina muscular puede mejorar la adaptación al entrenamiento intenso.
- Los niveles de creatina en el cerebro también pueden aumentarse con la suplementación con monohidrato de creatina y varios estudios han demostrado un mejor procesamiento cognitivo, lo que podría ser valioso para los atletas, especialmente cuando están fatigados. Existe la posibilidad de que la suplementación con monohidrato de creatina pueda reducir la gravedad o la duración de la lesión cerebral traumática moderada (LCTm, conmoción cerebral), aunque hay pocas evidencias.
- Después de 25 años de investigación sobre los efectos de la suplementación con monohidrato de creatina en múltiples sistemas y procesos corporales, los ensayos clínicos no han revelado efectos adversos en adultos sanos que toman las dosis recomendadas. Se ha publicado una pequeña cantidad de estudios de casos que informan efectos adversos, pero se confunden con enfermedades preexistentes, medicamentos concomitantes, otros suplementos o ejercicios extremos no usuales. Los datos disponibles indican que la suplementación con monohidrato de creatina, usada correctamente, no representa una amenaza para los sistemas renal, muscular y termorregulador.

INTRODUCCIÓN

Historia y antecedentes

La creatina es un compuesto natural que se consume en los alimentos, principalmente a través de carne y pescado (3-5 g/kg de carne cruda), y también se produce en el hígado, el páncreas y los riñones. Chevreul descubrió la creatina en 1832 y casi 100 años después, se determinó que juega un papel central en la producción de energía durante la contracción muscular. En los seres humanos la mayoría de la creatina se almacena en el músculo esquelético donde junto a la fosfocreatina (PCr) y la enzima creatina quinasa, reaccionan con el difosfato de adenosina (ADP), para resintetizar el trifosfato de adenosina (ATP) (Sahlin, 2014). Durante el ejercicio breve y máximo como el sprint, hasta el 80% del ATP se produce a través de la reacción de la creatina quinasa.

Los niveles normales de creatina muscular son aproximadamente 124 mmol/kg de músculo seco (Harris et al., 1974), pero varían según la dieta, y posiblemente con el envejecimiento y la actividad física. Los vegetarianos veganos tienen menos creatina corporal, pero esto no implica una deficiencia en sí, solo niveles más bajos en los músculos y la sangre. Algunos, pero no todos los estudios muestran que la creatina muscular disminuye con la edad, aunque no está claro si esto se debe a niveles bajos de actividad física o al envejecimiento en sí (Rawson y Venezia, 2011). La creatina muscular disminuye durante la inactividad extrema, como en la inmovilización, pero no parece aumentar en respuesta al entrenamiento con ejercicios de velocidad.

Los estudios de suplementación con creatina (es decir, alimentación) realizados hace casi 100 años indicaron que el cuerpo retenía la creatina ingerida, pero sin biopsias musculares, no se buscó la importante conexión con el rendimiento en el ejercicio. El trabajo pionero de Harris et al. (1992) con biopsias musculares mostró que la ingesta oral de monohidrato de creatina aumentaba la creatina muscular (~20%). Después de ese estudio, se publicaron numerosas investigaciones sobre la suplementación con monohidrato de creatina, incluidos estudios sobre: optimización de la captación, efectos ergogénicos, seguridad, mecanismos que respaldan el efecto de mejora del rendimiento, estudios clínicos sobre el envejecimiento y en poblaciones de pacientes (revisado en Gualano et al., 2012; Heaton et al., 2017; Persky & Rawson 2007; Rawson & Persky 2007; Rawson & Venezia 2011; Rawson et al., 2018).

La mayoría de las investigaciones sobre la suplementación con creatina se han centrado en el monohidrato de creatina, por lo tanto, la mayoría de los datos disponibles sobre seguridad (Persky & Rawson 2007; Rawson et al., 2017) y eficacia (Branch, 2003; Gualano et al., 2012; Lanhers et al., 2015; 2017; Rawson & Volek, 2003) se refieren al monohidrato. No se ha demostrado ninguna ventaja al utilizar una formulación diferente de creatina. Los productos alternativos generalmente contienen menos creatina y pueden ser más costosos (Jäger et al., 2011). Por lo tanto, a menos que se especifique lo contrario, este artículo de Sports Science Exchange se referirá a la suplementación con monohidrato de creatina.

SUPLEMENTACIÓN

No se conoce la dosis exacta de creatina para aumentar al máximo la creatina muscular, pero la mayoría de los estudios han seguido un protocolo a corto plazo de dosis altas (~20 g/día durante 5 días) o un protocolo a largo plazo de dosis más bajas (3-5 g/día durante ~30 días) para alcanzar la saturación de creatina muscular (Hultman et al., 1996). Solo pequeñas cantidades de creatina de la dieta o de suplementos (3-5 g/día) parecen necesarias para mantener los niveles elevados de creatina muscular durante el tiempo que se desee. Debido a que la captación de creatina muscular es mediada por insulina, ésta puede incrementarse aún más ingiriendo suplementos de creatina con nutrientes insulínogénicos como carbohidratos, combinaciones de carbohidratos/proteínas o con ejercicio que tenga efectos similares a la insulina (revisado en Snow & Murphy, 2003). El exceso de creatina a partir de suplementos, que no se absorbe por los tejidos, se excreta en la orina (Rawson et al., 2002). El factor que determina la magnitud del aumento de la creatina muscular en respuesta a la suplementación parece ser la creatina muscular inicial; aquellos con niveles basales bajos tendrán los mayores incrementos con la suplementación (Harris et al., 1992).

EFFECTOS ERGOGÉNICOS

Rendimiento en el ejercicio y los deportes

El rendimiento en ejercicios de alta intensidad que duran menos de 30 s generalmente mejora después de la suplementación con creatina. Este efecto beneficioso parece ser más evidente cuando hay episodios repetidos de ejercicio intenso (Branch, 2003; Gualano et al., 2012). Con las excepciones de correr, pedalear y nadar, es difícil traducir las pruebas de rendimiento de laboratorio a las ejecuciones específicas en otros deportes, especialmente para los deportes de equipo. Un grupo de investigación mostró que los jugadores de fútbol de élite no mejoraron la precisión de tiro, pero fueron más rápidos en los sprints después de la ingesta de creatina. Esta mejoría se tradujo en ganar casi un paso completo a un competidor que no consumió creatina (Cox et al., 2002). Claramente, esto podría ser beneficioso durante una competencia deportiva.

Cuanto mayor sea la duración del ejercicio sobre los 30 s, menos probable será que los suplementos de creatina tengan un efecto ergogénico, o posiblemente un efecto estadísticamente medible. Por ejemplo, Van Loon et al. (2003) no mostraron ningún efecto de la suplementación en una prueba contrarreloj de ciclismo. Por el contrario, Nelson y sus colegas (2000) mostraron una disminución en el costo de oxígeno del ejercicio de ciclismo submáximo después del uso de creatina. Parece que los sprints realizados durante o al final del ejercicio de resistencia mejoran con la creatina (Engelhardt et al., 1998; Tomcik et al., 2018; Vandebuerie et al., 1998). Si esta suplementación mejora el rendimiento más allá de los 30 s de ejercicio, podría deberse a un mayor contenido de glucógeno muscular, como consecuencia de la carga de creatina (Nelson et al., 2001; Roberts et al., 2016; Volek & Rawson, 2004) (Tabla 1).

Rendimiento en el ejercicio de fuerza

Uno de los hallazgos más consistentes en las publicaciones científicas es la mejoría del rendimiento en el entrenamiento de fuerza después de la suplementación con creatina. En una revisión descriptiva, Rawson y Volek (2003) mostraron que la suplementación con creatina aumenta notablemente la fuerza y la resistencia muscular.

En revisiones de meta-análisis, Lahners y colegas (2015; 2017) también mostraron que la ingesta de creatina aumenta la fuerza muscular, y Branch (2003) mostró un aumento de la masa corporal magra. Por lo tanto, incluso si los suplementos de creatina no mejoran directamente el rendimiento de

Rendimiento	Tiempo/ Naturaleza de la Actividad	Beneficio potencial	Comentarios	Investigaciones Relevantes
Ejercicios de alta intensidad- Pruebas de laboratorio	< 30 s	Incremento de potencia pico/media, reducción de la fatiga	Muchos estudios apoyan, más efectivo en series repetidas de ejercicio	(Revisado en Branch, 2003; Gualano et al., 2012)
Ejercicios de alta intensidad- Pruebas de campo	< 30 s	Aumento de la velocidad/reducción del tiempo para completar una distancia determinada	Pocos estudios de apoyo en general, teóricamente el incremento en la masa corporal puede reducir el efecto ergogénico en deportes donde debe trasladarse el peso (ej. carrera), pero se desconoce	
Natación		Aumento de la potencia/disminución del tiempo para completar una distancia determinada	Los estudios respaldan el aumento del rendimiento en intervalos repetidos de sprints, probablemente no efectiva en sprints únicos	(Revisado en Hopwood et al., 2006)
Habilidades de duración media	30 s a 5 min	Aumento de la potencia, velocidad/disminución del tiempo para completar una distancia determinada	Algunos estudios muestran un aumento del rendimiento, posiblemente debido al incremento en el glucógeno muscular posterior a la suplementación con creatina	(Revisado en Branch et al., 2003; Gualano et al., 2012)
Sprints durante o después del ejercicio de resistencia		Aumento de la potencia, velocidad; reducción de la fatiga, disminución del tiempo para completar una distancia determinada	Estudios de apoyo, pero pocos estudios en general	(Engelhardt et al., 1998; Vandebuerie et al., 1998; Tomcik et al., 2018)
Ejercicio de resistencia	> 5 min	Disminución del costo de oxígeno del ejercicio	La mayoría de los estudios no muestran mejorías en el ejercicio de resistencia	(Nelson et al., 2001; van Loon et al., 2003)
Entrenamientos de fuerza y acondicionamiento físico	Intermitente	Incremento espontáneo en el volumen total levantado, el número de repeticiones a un peso determinado, aumento de la fuerza y la masa corporal magra	Muchos estudios de apoyo	(Revisado en Rawson y Volek 2003; Lahners et al., 2017)

Tabla 1. Efecto de la suplementación con Monohidrato de Creatina sobre el rendimiento físico

un deporte en sí, el aumento de la fuerza, la resistencia muscular y la masa magra, debido a la mayor calidad del entrenamiento de fuerza y acondicionamiento, puede traducirse en un mejor rendimiento deportivo.

Adaptaciones musculares

Aunque la suplementación con creatina no parece aumentar la síntesis (SPM) o la degradación de proteínas musculares (DPM), puede mejorar la respuesta adaptativa al entrenamiento de otras maneras. Por ejemplo, la suplementación con creatina junto al entrenamiento de fuerza aumentan la masa libre de grasa, la fuerza y también la proteína miofibrilar, la expresión del ARN mensajero (ARNm) de la cadena pesada de miosina

tipo I, IIa y IIx, la expresión de la proteína de cadena pesada de miosina tipo I y tipo IIx, la creatina quinasa, la expresión de ARNm miogénica y el factor regulador miogénico 4 (MRF-4), y expresión de la proteína miogenina y MRF-4 en comparación con el entrenamiento de fuerza y la ingesta de placebo (Willoughby y Rosene 2001; 2003). Olsen y sus colegas (2006) reportaron un aumento en el número de células satélite y la concentración de mionúcleos (núcleos de las células musculares) en individuos que ingirieron suplementos de creatina mientras participaban en un programa de entrenamiento de fuerza. Además de aumentar los efectos del entrenamiento de fuerza, los suplementos de creatina pueden tener impacto directo en el músculo esquelético. Como ejemplos, Deldicque y colaboradores (2005) informaron un aumento del ARNm de los factores de crecimiento similar a la insulina I y II (IGF-I e IGF-II) y Safdar et al. (2008) describieron una mayor expresión de los genes implicados en la sensibilidad osmótica, la remodelación del citoesqueleto, la translocación del transportador de glucosa 4 (GLUT 4), la síntesis de glucógeno y proteína, la proliferación y diferenciación de las células satelitales, la replicación y reparación del ADN, el procesamiento y transcripción del ARNm, así como la supervivencia celular. Estas adaptaciones pueden ser una respuesta al aumento del agua intracelular resultante de la suplementación con creatina (Deminice et al., 2016). Estudios anteriores han demostrado que la hiperhidratación de una célula muscular disminuye la degradación de las proteínas y la degradación del ARN, aumenta el contenido de glucógeno (Low et al., 1996), y la síntesis de proteínas, ADN y ARN (Berneis et al., 1999; Häussinger et al., 1993). Las adaptaciones musculares asociadas con la suplementación con creatina pueden mejorar las respuestas al entrenamiento y la recuperación de un período de inactividad, como durante la rehabilitación de una lesión (Rawson et al., 2018) (Tabla 2).

Adaptaciones cerebrales

Varios grupos han demostrado un mejor procesamiento cognitivo posterior a la suplementación con creatina (revisado en Dolan et al., 2018; Gualano et al., 2016; Rawson & Venezia, 2011). Estos efectos no se han explorado bien en los atletas, pero un procesamiento o tiempo de reacción más rápido podría beneficiar su rendimiento. Por ejemplo, la disminución en el procesamiento cognitivo causado por la falta de sueño y el ejercicio se ve atenuada por la suplementación con creatina. Cook et al. (2011) mostraron que después de dormir poco, la ingesta aguda de creatina o cafeína mantuvo el rendimiento en una prueba de habilidad para realizar pases en el rugby, mientras que el rendimiento empeoró después de la ingesta de un placebo. Turner y sus colegas (2015) informaron que la suplementación con creatina atenuó la disminución en el procesamiento cognitivo causado por la inhalación de gases hipóxicos durante 90 min. En conjunto, estos estudios indican que la suplementación con creatina puede ser útil para mejorar ciertos aspectos del procesamiento cognitivo, y que estos beneficios pueden ser más evidentes en condiciones estresantes como la falta de sueño, el ejercicio y la hipoxia.

Es importante destacar que desde el punto de vista preventivo de las lesiones cerebrales traumáticas moderadas (LCTm), o conmoción cerebral, en los deportes, el monohidrato de creatina también se muestra como un nutriente que puede disminuir la gravedad o mejorar la recuperación de la LCTm. Se ha informado una disminución de la creatina en el cerebro después de la LCTm (Vagnozzi et al., 2013), y la suplementación con creatina reduce el daño en animales expuestos a LCT (Sullivan et al., 2000). En dos estudios abiertos en humanos, la suplementación con creatina mejoró la función cognitiva, la comunicación, el autocuidado, la personalidad y el comportamiento. Además, disminuyó los dolores de cabeza, los mareos y la fatiga en pacientes con LCT (Sakellaris et al., 2006; 2008). Se necesita más investigación sobre los efectos beneficiosos de la

Efecto	Mecanismo subyacente	Referencias de respaldo	Revisiones relevantes
Aumento del rendimiento en un esfuerzo único de ejercicio intenso	Aumento de la disponibilidad de creatina muscular antes del ejercicio	(Harris et al., 1992; Hultman et al., 1996)	(Sahlin, 2014)
Aumento del rendimiento durante series repetidas de ejercicio intenso/ aumento de la recuperación entre series de ejercicio (min)	Aumento de la resíntesis de fosfocreatina	(Greenhaff et al., 1994; Yquel et al., 2002)	(Branch, 2003; Gualano et al., 2012)
Aumento de la recuperación entre series de ejercicio (h a d) o aumento de las adaptaciones al entrenamiento	Aumento de la resíntesis de glucógeno	(Nelson et al., 2001; Roberts et al., 2016; Tomcik et al., 2018)	(Volek & Rawson, 2004)
	Aumento del factor de crecimiento y la expresión genética	(Burke et al., 2008; Deldicque et al., 2005; Safdar et al., 2008; Willoughby & Rosene, 2001; 2003)	(Heaton et al., 2017; Rawson & Persky, 2007; Rawson et al., 2018)
	Incremento del número/actividad de células satélite	(Olsen et al., 2006)	Estudios de respaldo, pero pocos estudios en general
	Hiperhidratación celular	(Berneis et al., 1999; Häussinger et al., 1993)	
	Reducción de la inflamación post-ejercicio	(Bassit et al., 2008; 2010; Deminice et al., 2013; Santos et al., 2004)	(Rawson et al., 2017)
	Reducción del daño muscular post-ejercicio	(Cooke et al., 2009; Veggi et al., 2013)	
	Aumento de la recuperación de la fuerza post-ejercicio	(Cooke et al., 2009; Rosene et al., 2009)	
Mejoría de la eficiencia del entrenamiento/ aumento del volumen de entrenamiento	Aumento de disponibilidad de creatina muscular antes del entrenamiento	(Harris et al., 1992; Hultman et al., 1996)	(Rawson & Volek, 2003)
	Incremento de la resíntesis de fosforicreatina durante los entrenamientos	(Greenhaff et al., 1994; Yquel et al., 2002)	
	Aumento de disponibilidad de glucógeno antes del entrenamiento e incremento de su resíntesis después del entrenamiento	(Nelson et al., 2001; Roberts et al., 2016; Tomcik et al., 2018)	(Volek & Rawson, 2004)

Tabla 2. Mecanismos potenciales del incremento del rendimiento y las adaptaciones al ejercicio con la suplementación de Monohidrato de Creatina

creatina en la LCTm, pero los atletas que ya están ingiriendo suplementos de creatina para mejorar el rendimiento deportivo o mejorar la respuesta al entrenamiento pueden recibir efectos protectores adicionales en el cerebro (revisado en Dolan et al., 2018; Rawson et al., 2018).

Preocupación Potencial	Evidencia de función reducida	Evidencia de función mejorada	Evidencia de no efecto adverso	Revisiones relevantes
Estrés renal	Estudios de caso, confundidos por drogas, medicamentos, enfermedades previas, otros suplementos	Ningún ensayo muestra mejoría de la función renal	Múltiples estudios (> 20) usando varios métodos, no han mostrado efecto en la función renal	(Gualano et al., 2012)
Alteración muscular	Estudios de caso de rabdomiólisis por esfuerzo, confundidos con ejercicio extremo e inusual de alta intensidad, drogas, medicamentos, deshidratación, lesiones traumáticas u otros suplementos	Varios estudios muestran reducción de los calambres musculares, rigidez, esguinces y lesiones totales en los usuarios habituales de creatina. Varios estudios muestran reducción de la inflamación post- ejercicio, aumento de la recuperación de la fuerza y disminución de la aparición de dolores musculares de aparición tardía (DOMS, por sus siglas en inglés).	Varios estudios no evidencian aumento o reducción de la función muscular	(Rawson et al., 2017)
Estrés termorregulatorio	Ninguno	Algunos ensayos muestran una reducción en la temperatura corporal	Varias pruebas no evidencian mejoría o limitación de la función termorreguladora	(Lopez et al., 2009)
Estrés en otros órganos	Ninguno	Ninguno	Varias pruebas no muestran cambios en los marcadores de función cardíaca o hepática	

Tabla 3. Preocupaciones potenciales de seguridad con la suplementación de Monohidrato de Creatina

SEGURIDAD

La seguridad de la suplementación con monohidrato de creatina ha sido bien investigada y revisada exhaustivamente (Gualano et al., 2012; Persky & Rawson, 2007; Rawson et al., 2017). La preocupación por la seguridad de la creatina puede enfocarse en situaciones de función renal alterada, disfunción muscular o deterioro en la termorregulación (Tabla 3). Pareciera que estas preocupaciones son infundadas y en parte creadas por un medio poco informado en respuesta a las desafortunadas muertes de tres luchadores colegiales que tomaban medidas extremas para perder peso corporal en 1997. Además de un estudio de caso de un hombre con enfermedad renal previa en 1998, quien tomaba un medicamento nefrotóxico y comenzó a tomar suplementos de creatina. Según los datos de ensayos clínicos, no hay pruebas de que la ingesta de suplementos de creatina a las dosis recomendadas afecte los procesos renales, musculares o termorreguladores. De hecho, algunos datos indican que los suplementos de creatina pueden mejorar la función muscular (por ej., disminuir el daño muscular y la inflamación después de un ejercicio intenso, Rawson et al., 2017) o la respuesta termorreguladora al ejercicio

(por ej., disminución de la temperatura corporal durante el ejercicio, Lopez et al., 2009). Cabe destacar que dada la cantidad de atletas que ingieren creatina, los informes posteriores a la comercialización junto con los estudios clínicos realizados durante los últimos 25 años no han revelado una alta prevalencia de efectos adversos (Tabla 3).

RESUMEN Y APLICACIONES PRÁCTICAS

La creatina es uno de los suplementos nutricionales más estudiados de todos los tiempos, incluyendo la investigación sobre su eficacia y seguridad en poblaciones saludables, atletas, ancianos y pacientes. Los efectos de mejora del rendimiento durante el ejercicio breve e intenso, así como en el entrenamiento de fuerza han sido bien documentados. Algunos estudios indican que la suplementación con creatina puede mejorar el rendimiento de los sprints que ocurren durante o después del ejercicio de resistencia. Nuevos datos indican un papel de la creatina en la mejoría de la salud cerebral y el metabolismo. La creatina es bien tolerada, barata, tiene un perfil de seguridad muy bueno y puede ofrecer beneficios musculares y cerebrales a una gran variedad de personas.

- Según la mejor evidencia disponible, la ingesta de 20 g/día de monohidrato de creatina durante 5 días ó 3-5 g/día durante aproximadamente 30 días aumentará al máximo la creatina muscular. Se desconoce la dosis exacta necesaria para aumentar la creatina cerebral, pero las dosis de carga estándar han sido efectivas para aumentar la creatina cerebral en algunos estudios.
- El monohidrato de creatina es la forma de creatina más estudiada y, por lo tanto, la que tiene la mayor cantidad de datos disponibles de eficacia y seguridad. No hay evidencias que indiquen que otras formas de creatina sean más efectivas, y existen pocos datos de seguridad sobre otros tipos de suplementos de creatina. Con base en esta información, parece que no hay razones para recomendar otra forma de creatina como suplemento.
- Para optimizar la captación de creatina, ingiera los suplementos después de una comida que contenga carbohidratos o carbohidratos/proteínas o después del ejercicio.
- El rendimiento en el ejercicio breve (< 30 s) de alta intensidad tipo sprint debería mejorar con la suplementación con creatina, y estos sprints podrían ocurrir solos, en episodios repetidos o durante o después del ejercicio de resistencia.
- En teoría, el pequeño aumento de masa corporal asociado a la suplementación con creatina podría anular los efectos beneficiosos sobre el rendimiento en ejercicios donde deba trasladarse el peso corporal, o incluso ser ergolítico. Esto no se ha comprobado y se han demostrado mejoras en el rendimiento en actividades como correr.
- En general, los suplementos de monohidrato de creatina podrían beneficiar a varios atletas en diversas actividades deportivas o en entrenamiento de fuerza y acondicionamiento físico. Al igual que con todos los suplementos nutricionales, se recomienda la experimentación en el entrenamiento, antes de la competencia.

REFERENCIAS

- Bassit, R.A., R. Curi, and L.F. Costa Rosa (2008). Creatine supplementation reduces plasma levels of pro-inflammatory cytokines and PGE2 after a half-ironman competition. *Amino Acids*.35:425-431.
- Bassit, R.A., C.H. Pinheiro, K.F. Vitzel, A.J. Sproesser, L.R. Silveira, and R. Curi (2010). Effect of short-term creatine supplementation on markers of skeletal muscle damage after strenuous contractile activity. *Eur. J. Appl. Physiol*.108:945-955.
- Berneis, K., R. Ninnis, D. Häussinger, and U. Keller (1999). Effects of hyper- and hyposmolality on whole body protein and glucose kinetics in humans. *Am. J. Physiol*. 276:E188-195.
- Branch, J.D. (2003). Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab*.13:198-226.
- Burke, D.G., D.G. Candow, P.D. Chilibeck, L.G. MacNeil, B.D. Roy, M.A. Tarnopolsky, and

- T. Ziegenfuss (2008). Effect of creatine supplementation and resistance-exercise training on muscle insulin-like growth factor in young adults. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*18:389-398.
- Cook, C.J., B.T. Crewther, L.P. Kilduff, S. Drawer, and C.M. Gaviglio (2011). Skill execution and sleep deprivation: effects of acute caffeine or creatine supplementation - a randomized placebo-controlled trial. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*8:2.
- Cooke, M.B., E. Rybalka, A.D. Williams, P.J. Cribb, and A. Hayes (2009). Creatine supplementation enhances muscle force recovery after eccentricity-induced muscle damage in healthy individuals. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*6:13.
- Cox, G., I. Mujika, D. Tumilty, and L. Burke (2002). Acute creatine supplementation and performance during a field test simulating match play in elite female soccer players. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 12:33-46.
- Deldicque, L., M. Louis, D. Theisen, H. Nielens, M. Dehoux, J.P. Thissen, M.J. Rennie, and M. Francaux (2005). Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. *Med. Sci. Sports Exerc.*37:731-736.
- Deminice, R., F.T. Rosa, G.S. Franco, A.A. Jordao, and E.C. de Freitas (2013). Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition.* 29:1127-1132.
- Deminice, R., F.T. Rosa, K. Pfrimer, E. Ferrioli, A.A. Jordao, and E. Freitas (2016). Creatine supplementation increases total body water in soccer players: a deuterium oxide dilution study. *Int. J. Sports Med.*37:149-153.
- Dolan, E., B. Gualano, and E.S. Rawson (2018). Beyond muscle: the effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *Eur. J. Sport Sci.*7:1-14.
- Engelhardt, M., G. Neumann, A. Berbalk, and I. Reuter (1998). Creatine supplementation in endurance sports. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30:1123-1129.
- Greenhaff, P.L., K. Bodin, K. Söderlund, and E. Hultman (1994). Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am. J. Physiol.*266:E725-730.
- Gualano, B., H. Roschel, A.H. Lancha-Jr, C.E. Brightbill, and E.S. Rawson (2012). In sickness and in health: the widespread application of creatine supplementation. *Amino Acids.*43:519-529.
- Gualano, B., E.S. Rawson, D.G. Candow, and P.D. Chilibeck (2016). Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain. *Amino Acids.*48:1793-1805.
- Harris, R.C., E. Hultman, and L.O. Nordesjo (1974). Glycogen, glycolytic intermediates and high-energy phosphates determined in biopsy samples of musculus quadriceps femoris of man at rest. Methods and variance of values. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*33:109-120.
- Harris, R.C., K. Söderlund, and E. Hultman (1992). Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin. Sci.* 83:367-374.
- Häussinger, D., E. Roth, F. Lang, and W. Gerok (1993). Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet.*341:1330-1332.
- Heaton, L.E., J.K. Davis, E.S. Rawson, R.P. Nuccio, O.C. Witard, S.L. Halson, K.W. Stein, L.B. Baker, K. Baar, and J.M. Carter (2017). Selected in season nutritional strategies to enhance recovery for team sport athletes: A practical overview. *Sports Med.* 47:2201-2218.
- Hopwood, M.J., K. Graham, and K.B. Rooney (2006). Creatine supplementation and swim performance: a brief review. *J. Sports Sci. Med.*5:10-24.
- Hultman, E., K. Söderlund, J.A. Timmons, G. Cederblad, and P.L. Greenhaff (1996). Muscle creatine loading in men. *J. Appl. Physiol.*81:232-237.
- Jäger, R., M. Purpura, A. Shao, T. Inoue, and R.B. Kreider (2011). Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids.*40:1369-1383.
- Lanhers, C., B. Pereira, G. Naughton, M. Trousselard, F.X. Lesage, and F. Dutheil (2015). Creatine supplementation and lower limb strength performance: a systematic review and meta-analyses. *Sports Med.*45:1285-1294.
- Lanhers, C., B. Pereira, G. Naughton, M. Trousselard, F.X. Lesage, and F. Dutheil (2017). Creatine supplementation and upper limb strength performance: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.*47:163-173.
- Lopez, R.M., D.J. Casa, B.P. McDermott, M.S. Ganio, L.E. Armstrong, and C.M. Maresh (2009). Does creatine supplementation hinder exercise heat tolerance or hydration status? A systematic review with meta-analyses. *J. Athl. Train.*44:215-223.
- Low, S.Y., M.J. Rennie, and P.M. Taylor (1996). Modulation of glycogen synthesis in rat skeletal muscle by changes in cell volume. *J. Physiol.*495:299-303.
- Nelson, A.G., R. Day, E.L. Glickman-Weiss, M. Hegsted, J. Kokkonen, and B. Sampson (2000). Creatine supplementation alters the response to a graded cycle ergometer test. *Eur. J. Appl. Physiol.*83:89-94.
- Nelson, A.G., D.A. Arnall, J. Kokkonen, R. Day, and J. Evans (2001). Muscle glycogen supercompensation is enhanced by prior creatine supplementation. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33:1096-1100.
- Olsen, S., P. Aagaard, F. Kadi, G. Tufekovic, J. Verney, J.L. Olesen, C. Suetta, and M. Kjaer (2006). Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *J. Physiol.*573:525-534.
- Persky, A.M., and E.S. Rawson (2007). Safety of creatine supplementation. *Subcell. Biochem.*46:275-289.
- Rawson, E.S., and J.S. Volek (2003). Effects of creatine supplementation and resistance training on muscle strength and weightlifting performance. *J. Strength Cond. Res.*17:822-831.
- Rawson, E.S., and A.M. Persky (2007). Mechanisms of muscular adaptations to creatine supplementation. *Int. Sport Med.* J.8:43-53.
- Rawson, E.S., and A.C. Venezia (2011). Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids.*40:1349-1362.
- Rawson, E.S., P.M. Clarkson, T.B. Price, and M.P. Miles (2002). Differential response of muscle phosphocreatine to creatine supplementation in young and old subjects. *Acta Physiol. Scand.*174:57-65.
- Rawson, E.S., P.M. Clarkson, and M.A. Tarnopolsky (2017). Perspectives on exertional rhabdomyolysis. *Sports Med.*47(Suppl 1):33-49.
- Rawson, E.S., M.P. Miles, and D. E. Larson-Meyer (2018). Dietary supplements for health, adaptation, and recovery in athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 28:188-199.
- Roberts, P.A., J. Fox, N. Peirce, S.W. Jones, A. Casey, and P.L. Greenhaff (2016). Creatine ingestion augments dietary carbohydrate mediated muscle glycogen supercompensation during the initial 24 h of recovery following prolonged exhaustive exercise in humans. *Amino Acids.* 48:1831-1842.
- Rosene, J., T. Matthews, C. Ryan, K. Belmore, A. Bergsten, J. Blaisdell, R. Love, M. Marrone, K. Ward, and E. Wilson (2009). Short and longer-term effects of creatine supplementation on exercise induced muscle damage. *J. Sports Sci. Med. Sport.*8:89-96.
- Safdar, A., N.J. Yardley, R. Snow, S. Melov, and M.A. Tarnopolsky (2008). Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiol. Genomics.*32:219-228.
- Sahlin, K. (2014). Muscle energetics during explosive activities and potential effects of nutrition and training. *Sports Med.* 44(Suppl 2):S167-173.
- Sakellaris, G., M. Kotsiou, M. Tamiolaki, G. Kalostos, E. Tsapaki, M. Spanaki, M. Spilioti, G. Charissis, and A. Evangelou (2006). Prevention of complications related to traumatic brain injury in children and adolescents with creatine administration: an open label randomized pilot study. *J. Trauma.*61:322-329.
- Sakellaris, G., G. Nasis, M. Kotsiou, M. Tamiolaki, G. Charissis, and A. Evangelou (2008). Prevention of traumatic headache, dizziness and fatigue with creatine administration. A pilot study. *Acta Paediatr.* 97:31-34.
- Santos, R.V., R.A. Bassitt, E.C. Caperuto, and L.F. Costa Rosa (2004). The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30km race. *Life Sci.*75:1917-1924.
- Snow, R.J., and R.M. Murphy (2003). Factors influencing creatine loading into human skeletal muscle. *Exerc. Sport Sci. Rev.*31:154-158.
- Sullivan, P.G., J.D. Geiger, M.P. Mattson, and S.W. Scheff (2000). Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann. Neurol.*48:723-729.
- Tomcik, K.A., D.M. Camera, J.L. Bone, M.L. Ross, N.A. Jeacocke, B. Tachtsis, J. Senden, L.J.C. van Loon, J.A. Hawley, and L.M. Burke (2018). Effects of creatine and carbohydrate loading on cycling time trial performance. *Med. Sci. Sports Exerc.*50:141-150.
- Turner, C.E., W.D. Byblow, and N. Gant (2015). Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. *J. Neurosci.*35:1773-1780.
- Vagnozzi, R., S. Signoretti, R. Floris, S. Marziali, M. Manara, A.M. Amorini, A. Belli, V. Di Pietro, S. D'Urso, F.S. Pastore, G. Lazzarino, and B. Tavazzi (2013). Decrease in N-acetylaspartate following concussion may be coupled to decrease in creatine. *J. Head Trauma Rehabil.*28:284-292.
- van Loon, L.J., A.M. Oosterlaar, F. Hartgens, M.K. Hesselink, R.J. Snow, and A.J. Wagenmakers (2003). Effects of creatine loading and prolonged creatine supplementation on body

- composition, fuel selection, sprint and endurance performance in humans. *Clin. Sci.*104:153-162.
- Vandebuerie, F., B. Vanden Eynde, K. Vandenberghe, and P. Hespel (1998). Effect of creatine loading on endurance capacity and sprint power in cyclists. *Int. J. Sports Med.*19:490-495.
- Veggi, K.F., M. Machado, A.J. Koch, S.C. Santana, S.S. Oliveira, and M.J. Stec (2013). Oral creatine supplementation augments the repeated bout effect. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*23:378-387.
- Volek, J.S. and E.S. Rawson (2004). Scientific basis and practical aspects of creatine supplementation for athletes. *Nutrition.*20:609-614.
- Willoughby, D.S., and J. Rosene (2001). Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Med. Sci. Sports Exerc.*33:1674-1681.
- Willoughby, D.S., and J.M. Rosene (2003). Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. *Med. Sci. Sports Exerc.*35:923-929.
- Yquel, R.J., L.M. Arsac, E. Thiaudiere, P. Canioni, and G. Manier (2002). Effect of creatine supplementation on phosphocreatine resynthesis, inorganic phosphate accumulation and pH during intermittent maximal exercise. *J. Sports Sci.*20:427-437.

TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Eric. S. Rawson. The Safety and Efficacy of Creatine Monohydrate Supplementation: What we have learned from the Past 25 Years of Research. *Sports Science Exchange* (2018) Vol. 29, No. 186, 1-6. por Pedro Reinaldo García M.Sc.