

Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen creatina como ingrediente

Número de referencia: AESAN-2024-002

Informe aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 18 de junio de 2024

Grupo de trabajo

Ángel José Gutiérrez Fernández (Coordinador), Ángel Gil Izquierdo (Coordinador), Concepción María Aguilera García, Irene Bretón Lesmes, Gema Nieto Martínez, Silvia Pichardo Sánchez y María de Cortes Sánchez Mata

Comité Científico

Concepción María Aguilera García Universidad de Granada	María Pilar Guallar Castellón Universidad Autónoma de Madrid	Azucena del Carmen Mora Gutiérrez Universidad de Santiago de Compostela	María Dolores Rodrigo Aliaga Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Houda Berrada Ramdani Universitat de València	Ángel Gil Izquierdo Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Gema Nieto Martínez Universidad de Murcia	María de Cortes Sánchez Mata Universidad Complutense de Madrid
Irene Bretón Lesmes Hospital Gregorio Marañón de Madrid	Ángel José Gutiérrez Fernández Universidad de La Laguna	Silvia Pichardo Sánchez Universidad de Sevilla	Gloria Sánchez Moragas Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Rosa María Capita González Universidad de León	Isabel Hernando Hernando Universitat Politècnica de València	María del Carmen Recio Iglesias Universitat de València	Antonio Valero Díaz Universidad de Córdoba
Araceli Díaz Perales Universidad Politécnica de Madrid	Baltasar Mayo Pérez Consejo Superior de Investigaciones Científicas	Ana María Rivas Velasco Universidad de Granada	María Roser Vila Casanovas Universitat de Barcelona

Secretario técnico

Vicente Calderón Pascual

Gestión técnica del informe AESAN: María Ángeles Carlos Chillerón

Resumen

La creatina es una sustancia endógena sintetizada en el páncreas, riñones e hígado, que, además, puede ser aportada a través de la dieta, principalmente por la ingesta de carne y pescado, o en forma de ingrediente de complemento alimenticio, siendo el monohidrato de creatina y el clorhidrato de creatina las formas comercializadas más comunes de creatina.

La creatina es eficaz para mejorar el entrenamiento y el rendimiento del ejercicio físico de corta duración y alta intensidad. De hecho, en el Reglamento (UE) N° 432/2012 están recogidas las declaraciones de propiedades saludables atribuibles a aquellos alimentos que aporten una ingesta diaria de 3 g de creatina y relacionadas con el efecto de la creatina sobre el ejercicio físico.

En función de la información disponible en la actualidad sobre la creatina y teniendo en cuenta que monohidrato y clorhidrato de creatina son las formas de creatina comúnmente utilizadas en la fabricación de complementos alimenticios con creatina, el Comité Científico considera que las cantidades máximas diarias de 3,41 g de monohidrato de creatina y de 3,84 g de clorhidrato de creatina proporcionan una cantidad máxima diaria de 3 g/día de creatina y son aceptables desde el punto de vista de su seguridad en su uso como complementos alimenticios para población adulta sana.

Palabras clave

Creatina, complemento alimenticio.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the risk associated with the consumption of food supplements that contain creatine as an ingredient

Abstract

Creatine is an endogenous substance synthesised in the pancreas, kidneys and liver, which can also be provided through the diet, mainly through the intake of meat and fish, or in the form of a food supplement ingredient, with creatine monohydrate and creatine hydrochloride being the most common marketed forms of creatine.

Creatine is effective in improving the training and performance of short duration and high intensity physical exercise. In fact, Regulation (EU) No. 432/2012 includes the health claims attributable to foods that provide a daily intake of 3 g of creatine and related to the effect of creatine on physical exercise.

Based on the information currently available on creatine and considering that creatine monohydrate and hydrochloride are the forms of creatine commonly used in the manufacture of food supplements with creatine, the Scientific Committee considers that the maximum daily amounts of 3.41 g of creatine monohydrate and 3.84 g of creatine hydrochloride provide a maximum daily amount of 3 g/day of creatine and are acceptable from the standpoint of their safety in use as food supplements for a healthy adult population.

Key words

Creatine, food supplement.

Cita sugerida

Comité Científico AESAN. (Grupo de Trabajo) Gutiérrez, Á., Gil, Á., Aguilera, C., Bretón, I., Nieto, G., Pichardo, S. y Sánchez, M.C. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con el riesgo asociado al consumo de complementos alimenticios que contienen creatina como ingrediente. *Revista del Comité Científico de la AESAN*, 2024, 39, pp: 47-62.

1. Introducción

Como consideración general, debe tenerse en cuenta que los complementos alimenticios tienen la finalidad de complementar la dieta normal y suponen un aporte adicional de vitaminas, minerales u otras sustancias con efecto nutricional o fisiológico. Por otro lado, el aporte de una cantidad concentrada de nutrientes u otras sustancias puede suponer un riesgo de exceso de su ingesta por parte de la población que los consume. Además, en el caso de mujeres embarazadas o lactantes, población infantil, personas mayores y personas enfermas, el uso de complementos alimenticios solo debe realizarse si existen razones que lo justifiquen, ya que la evaluación de la seguridad de su uso se refiere a población adulta con una situación fisiológica normal. Los complementos alimenticios en ningún caso deben sustituir al uso de medicamentos sin una supervisión médica adecuada. Solo deben utilizarse para complementar la dieta y, de forma general, su uso no es necesario si se sigue una dieta variada y equilibrada, a la que no pueden reemplazar.

La creatina es una sustancia endógena sintetizada en el páncreas, riñones e hígado a partir de los aminoácidos esenciales arginina, glicina y metionina. Aproximadamente, el 95 % de la creatina total se almacena en el músculo esquelético, y el resto se encuentra en el cerebro, los testículos y los riñones. De la creatina presente en el músculo, aproximadamente, el 65 % se encuentra en forma de fosfocreatina (PCR, *phosphocreatine*), que es una fuente de fosfato necesario para la síntesis de adenosín trifosfato (ATP), del que los músculos dependen para obtener la energía durante el ejercicio físico de corta duración y alta intensidad (Graham y Hatton, 1999) (Fernandez y Hosey, 2009) (Robinson, 2023). Las fuentes exógenas de creatina a través de los alimentos son, principalmente, la carne y el pescado (EFSA, 2011a). Además, la creatina está disponible en forma de complemento alimenticio, siendo el monohidrato de creatina la forma comercializada más común de creatina (Robinson, 2023).

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha llevado a cabo dos evaluaciones sobre el efecto de la creatina en el ejercicio físico, concretamente, sobre la mejora del rendimiento físico en series sucesivas de ejercicios breves de alta intensidad y sobre el refuerzo del efecto del entrenamiento de resistencia en la fuerza muscular en adultos mayores de 55 años (EFSA, 2011, 2016).

Actualmente, en el Reglamento (UE) N° 432/2012 (UE, 2012) están recogidas las declaraciones de propiedades saludables atribuibles a aquellos alimentos que aporten una ingesta diaria de 3 g de creatina en determinadas condiciones. Por otra parte, el Real Decreto 1487/2009 (BOE, 2009), relativo a los complementos alimenticios, indica que podrán utilizarse en la fabricación de los complementos alimenticios las sustancias con efecto nutricional o fisiológico que se incluyen en el anexo de dicho real decreto, así como sus formas, en tal cantidad que, de acuerdo con la dosis del producto recomendada para el consumo diario efectuada por el fabricante, no se superen las cantidades máximas diarias que se establecen en el mencionado anexo.

Sin embargo, en el anexo del Real Decreto 1487/2009 al que se hace referencia (BOE, 2009), figura el monohidrato de creatina (con una dosis máxima de 3 g) y no creatina, por lo que no se pueden recoger las declaraciones de propiedades saludables de creatina establecidas por el Reglamento (UE) N° 432/2012 (UE, 2012) y en el Reglamento de Ejecución (UE) 2017/672 (UE, 2017).

Por ello, se solicitó al Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) que realizara una evaluación de la seguridad de la utilización de monohidrato de creatina como ingrediente de complementos alimenticios en una cantidad máxima diaria que aporte 3 g de creatina, cantidad para la cual se han aprobado dos declaraciones de propiedades saludables a nivel de la Unión Europea. Igualmente, se solicitó la evaluación de la seguridad de la utilización de otros compuestos distintos de monohidrato de creatina como ingredientes de complementos alimenticios en una cantidad máxima diaria que aporten una cantidad igual a 3 g diarios de creatina y sean seguros para el consumidor.

2. Características de la creatina

La creatina, ácido 2-(carbamimidóil(metil)amino) acético (N° CAS 57-00-1), también denominada ácido (alfa-metilguanido) acético, N-(aminoiminometil)-N-metilglicina, N-amidinosarcosina, N-metil-N-guanilglicina o metilglicociamina, es un aminoácido no proteico, derivado de guanidina, con fórmula $C_4H_9N_3O_2$ (Figura 1) y masa molar de 131,14 g/mol. Presenta una solubilidad en agua limitada (13 g/l a 18 °C), que aumenta con la temperatura y con la disminución del pH del medio. Su solubilidad en alcohol es muy baja (0,1 g/l) y es insoluble en éter (Jäger et al., 2011) (O'Neil, 2013).

La creatina cristaliza como monohidrato formando prismas monoclinicos. La forma anhidra se obtiene a 100 °C. Presenta un punto de fusión de 255 °C y se descompone a 303 °C. Es una base débil, con pKb de 11,02 a 25 °C, y puede formar sales con ácidos fuertes, mediante la protonación de la guanidina; además, puede actuar como agente complejante (Jäger et al., 2011) (O'Neil, 2013) (Yalkowsky et al., 2016).

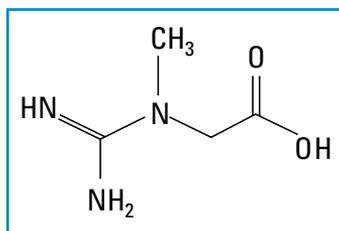


Figura 1. Estructura química de la creatina.

Esta molécula fue aislada por primera vez del músculo esquelético por M.E. Chevreul en 1835, dándole su nombre derivado del griego *kreas* (carne) (Demant y Rhodes, 1999).

La forma en que la creatina se incluye en los complementos alimenticios es mayoritariamente como monohidrato de creatina (Jäger et al., 2011), comercializado desde la década de los 90. Esta forma presenta una solubilidad en agua de 12,3 g/l a 20 °C, produciendo un pH de 7. Posteriormente, se han desarrollado otras posibles fuentes de creatina, con distintas propiedades de solubilidad, estabilidad, biodisponibilidad y eficacia, como son, entre otras, las siguientes:

- Clorhidrato de creatina, que puede disociarse en creatina y ácido clorhídrico, presentando mejor solubilidad que el monohidrato de creatina, debido al descenso de pH producido (Escalante et al., 2022) (Kreider et al., 2022).

- Sales de creatina con distintos ácidos: malato, citrato, piruvato, taurinato, piroglutamato, decanoato, gluconato o ascorbato de creatina, que pueden ser disociadas en creatina libre y el ácido correspondiente. Al disolverse también producen un descenso del pH, debido a la parte ácida de la molécula, que puede alcanzar valores de hasta 2,6 en el caso del piruvato de creatina, aumentando su solubilidad. Así, si se normaliza por la cantidad de creatina que contienen y se comparan con el monohidrato de creatina, el citrato de creatina es 1,55 veces más soluble y el piruvato de creatina es 2,63 veces más soluble que el monohidrato (Jäger et al., 2011).
- Complejos de varias moléculas de creatina con ácidos polipróticos, como, por ejemplo, el cítrico, de modo que el primer grupo carboxílico es suficientemente fuerte como para formar una sal con creatina ($pK_a = 3,09$), mientras que las siguientes moléculas ($pK_a2 = 4,75$; $pK_a3 = 5,41$) forman complejos con la sal. El compuesto formado sería, en este caso, el citrato de tricreatina (1 citrato:3 creatina), que al disolverse produce un pH ácido de 3,2 (Jäger et al., 2011). Se ha propuesto también la utilización del orotato de tricreatina; sin embargo, debe tenerse en cuenta que las sales del ácido orótico presentan un estrecho margen de seguridad (EFSA, 2009) (Andrés et al., 2017) (Escalante et al., 2022).
- Quelato de creatina en forma aniónica con magnesio divalente, en una relación 2:1 (Kreider et al., 2022).
- Ésteres metílicos o etílicos de creatina, que podrían hidrolizarse liberando creatina. Sin embargo, se ha observado que, al contrario de lo que pudiera parecer, el éster etílico de creatina se degrada rápidamente a creatinina, en el medio ácido gástrico, lo que supondría una muy baja eficacia para esta fuente de creatina (Giese y Lecher, 2009).
- Alcoholes de creatina, como creatinol-O-fosfato y dicreatinol sulfato (Jäger et al., 2011) (Kreider et al., 2022).

Las distintas formas de creatina son estables en estado sólido; por ejemplo, el monohidrato de creatina se mantiene sin signos de degradación durante, al menos, 3 años a 40 °C de temperatura (Jäger, 2003). Sin embargo, su estabilidad es mucho menor en disolución, derivando en ciclizaciones intramoleculares, que producen creatinina. Generalmente, la degradación se intensifica al descender el pH y aumentar la temperatura, aunque pH extremos (menor de 2,5 o mayor de 12,1), previenen la degradación de la creatina (Kreider et al., 2022). En general, las sales y ésteres de creatina son menos estables que el monohidrato de creatina, degradándose por mecanismo de hidrólisis intramolecular. También se ha observado que la presencia de carbohidratos puede aumentar la estabilidad de algunas sales de creatina en disolución, debido al descenso de pH que generan (Howard y Harris, 1999) (Jäger et al., 2011).

Sin embargo, en comparación con el monohidrato de creatina, hasta el momento no existe una clara evidencia de que estas nuevas formas de creatina sean significativamente más biodisponibles, eficaces y seguras que el monohidrato (Jäger et al., 2011).

3. Fuentes de creatina

La creatina es producida naturalmente en el cuerpo humano a partir de aminoácidos y se transporta a través de la sangre para ser utilizada por los músculos. Aproximadamente, el 95 % de la

creatina total en el cuerpo humano se encuentra en el músculo esquelético (Stec y Rawson, 2010). En humanos y animales, alrededor de la mitad de la creatina almacenada proviene de los alimentos, principalmente de la carne. La creatina es sintetizada por los riñones, el páncreas y el hígado (aproximadamente, 1 g/día), además de la creatina ingerida a través de los alimentos (aproximadamente, 1-5 g/día) (Alves et al., 2013). La creatina quinasa (CK, *Creatine Kinase*) cataliza la transferencia reversible del grupo N-fosforilo de la PCr al adenosín difosfato (ADP) para regenerar el ATP (Wyss y Kaddurah-Daouk, 2000). Es importante destacar que existen deficiencias genéticas en la ruta de biosíntesis de la creatina que resultan en diversas alteraciones neurológicas graves.

Existen dos fuentes principales de suministro de creatina (Mercimek-Andrews y Salomons, 2009):

- Fuentes endógenas: se estima que las necesidades diarias de creatina para un hombre de 70 kg son, aproximadamente, 2 g. Si una persona sigue una dieta mediterránea estándar, ingiere entre 0,25 y 1 g diario de creatina. Por lo tanto, el resto de la creatina necesaria para cubrir las necesidades diarias debe ser sintetizada por el propio organismo. Esta cantidad de creatina sintetizada endógenamente varía entre 1 y 1,7 g, dependiendo de la cantidad de alimentos ricos en creatina consumidos en la dieta.
- Fuentes exógenas: los alimentos que contienen mayor cantidad de creatina son el pescado y la carne roja, que tienen de 3 a 5 g por kg de alimento crudo, y algo menos cuando se han cocinado.

Algunas de las principales fuentes alimentarias de creatina son:

- Pescado: especialmente pescados como el arenque (6,5-10 g/kg), el bacalao (3 g/kg), el salmón (4,5 g/kg), el atún (4 g/kg) o la platija (2 g/kg) son ricos en creatina.
- Carne de ternera: la carne roja, como el bistec (4,5 g/kg) y otras partes de la ternera, es una de las fuentes más ricas en creatina.
- Carne de cerdo: el cerdo también contiene cantidades significativas de creatina (5 g/kg).
- Carne de pollo y conejo: aunque tiene menos creatina que la carne de ternera, el pollo sigue siendo una buena fuente de creatina (3,4 g/kg), al igual que la de conejo (3,4 g/kg).
- Mariscos: algunos mariscos también contienen creatina, aunque en menor medida que los pescados y las carnes.

Una persona que sigue una dieta mediterránea estándar suele ingerir entre 0,25 y 1 g diario de creatina. Sin embargo, las personas completamente vegetarianas prácticamente no ingieren creatina, ya que los alimentos de origen vegetal contienen muy poca o ninguna cantidad de creatina (trazas).

4. Equivalencia de contenido de creatina

Con las fórmulas comerciales de creatina se busca, por un lado, conseguir un entorno más ácido que favorezca su disolución en forma de sales de este compuesto más disociables y, por otro, la mayor cantidad posible de creatina contenida en estas formas de sal de creatina. En este sentido, el clorhidrato de creatina es una de las formas más solubles de este compuesto, aportando un 78,2 % de creatina, sin embargo, el monohidrato de creatina, siendo una forma menos soluble que la

anterior, aporta un mayor contenido de creatina disponible en sangre y en tejidos (87,9 %). Otras formas solubles de creatina aportan un contenido menor de creatina a nivel sistémico, como son el piruvato de creatina, el dicitrato de creatina y el citrato de creatina, que aportan un 59,8 %, un 57,7 % y un 40,6 % de creatina, respectivamente (Kreider et al., 2022).

5. Nutrición y metabolismo

La creatina ingerida se absorbe en el intestino y pasa a la circulación sanguínea. Una vez en la sangre, la creatina se transporta a varios tejidos, como el corazón, la musculatura lisa, el cerebro y el músculo esquelético. Sin embargo, la gran mayoría de las reservas de creatina se encuentran en el músculo esquelético.

Las razones por las cuales la mayor cantidad de creatina se localiza en el músculo esquelético son las siguientes:

- La creatina se transporta desde la sangre al músculo mediante un proceso de transporte activo, saturable y dependiente de sodio y cloro, es decir, se transporta contra un gradiente de concentración, mediado por la insulina.
- Una vez dentro de la célula muscular, la creatina queda atrapada (*trapping*) por dos mecanismos:
 - mediante la conversión (fosforilación) del 60 al 70 % del total de creatina muscular en PCr, que no puede salir del músculo porque no atraviesa la membrana celular, y
 - la creatina libre en el músculo probablemente permanezca unida a algún componente interno que aún no se conoce. Además, la creatina es una sustancia osmóticamente activa, lo que significa que su presencia en el músculo induce un aumento de líquido intracelular debido al paso de agua desde el espacio extracelular al interior de la célula.

La creatina endógena se sintetiza a partir de tres aminoácidos: glicina, arginina y metionina. El principal órgano productor de creatina es el hígado, aunque el páncreas y los riñones también sintetizan pequeñas cantidades. El músculo no tiene la capacidad de sintetizar creatina. La síntesis endógena de creatina está regulada por la cantidad de creatina y sus precursores presentes en la dieta. Por ejemplo, si la cantidad de creatina ingerida es baja, se estimula la síntesis endógena. Sin embargo, si la cantidad de creatina ingerida es alta, la síntesis endógena se inhibe o incluso se suprime. Además, el consumo elevado de precursores de creatina (como glicina y arginina) puede estimular su síntesis endógena (Bonilla et al., 2021).

La creatina se sintetiza endógenamente a partir de arginina y glicina por la arginina-glicina amidotransferasa (AGAT) a guanidinoacetato (GAA). A continuación, el GAA es metilado por la enzima guanidinoacetato N-metiltransferasa (GAMT) con S-adenosilmetionina (SAM) para formar creatina (Bonilla et al., 2021). El riñón, el páncreas, el hígado y algunas regiones del cerebro contienen AGAT, y la mayor parte de GAA se forma en el riñón y son convertidos por la GAMT en creatina en el hígado (da Silva et al., 2009). La síntesis endógena de creatina proporciona, aproximadamente, la mitad de las necesidades diarias de creatina; la cantidad restante de creatina necesaria para mantener los niveles normales en los tejidos se obtiene de la dieta, principalmente de la carne roja y el pesca-

do, o de complementos alimenticios (Brosnan y Brosnan, 2016). La creatina ingerida se absorbe en el intestino y pasa a la circulación. Una vez en la sangre, la creatina se transporta a varios tejidos, almacenándose mayoritariamente en músculo esquelético y en el cerebro.

Aproximadamente, el 95 % de la reserva de creatina del organismo se encuentra en el músculo esquelético. También se encuentran altos niveles de creatina en otras células con altas demandas energéticas como los cardiomiocitos, hepatocitos, células renales, células del oído interno, eritrocitos, espermatozoides y células fotorreceptoras. Tras la síntesis o absorción, la creatina llega a los tejidos diana a través del torrente sanguíneo y del transporte intracelular mediado por una proteína transportadora de solutos denominada transportador de creatina dependiente de sodio y cloruro (CRT, *creatine transporter*, también conocido como SLC6A8). Este transportador pertenece a una familia de transportadores de neurotransmisores conocida como familia 6 de transportadores de solutos. La creatina es uno de los principales osmolitos del sistema nervioso central, que puede desempeñar funciones importantes en condiciones fisiopatológicas del cerebro. Aunque algunos de los tejidos mencionados podrían sintetizar creatina, el CRT es necesario para transportar la creatina endógena y exógena a células con demandas energéticas elevadas y fluctuantes para una función fisiológica adecuada (Kreider y Stout, 2021).

Una vez la creatina entra en el citosol a través del transportador CRT (Tarnopolsky et al., 2001) (Santacruz y Jacobs, 2016), gracias a las isoformas de la enzima CK citosólicas y glucolíticas asociadas, se mantienen los niveles de ATP glucolítico, la relación ATP/ADP citosólica y el consumo de ATP citosólico (Wallimann et al., 2011). Además, la creatina se difunde en las mitocondrias y se acopla con el ATP producido a partir de la fosforilación oxidativa y el translocador de nucleótidos de adenina (ANT, *Adenine Nucleotide Translocator*) a través de la CK mitocondrial. A continuación, la PCr difunde de nuevo al citosol y ayuda a cubrir las necesidades energéticas. Este acoplamiento reduce la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*) y, por tanto, la creatina actúa como antioxidante directo y/o indirecto (Rahimi, 2011) (Saraiva et al., 2012). La lanzadera de PCr es importante en la translocación del ATP producido a partir de la fosforilación oxidativa en la mitocondria al citosol y a las zonas de la célula que necesitan ATP para el metabolismo energético (Wallimann et al., 2011). Por lo tanto, el transportador de PCr es un importante regulador del metabolismo celular.

En el tejido muscular, el 50-80 % de la creatina se encuentra en forma fosforilada, PCr, que está en equilibrio con el ATP. La tasa de reacción está altamente influenciada por la enzima CK. La PCr sirve como un reservorio de energía y tiene un mayor potencial de transferencia de grupo fosforilo que el ATP. Por lo tanto, cuando el músculo se estimula durante un período prolongado en ausencia de glucólisis o respiración, el suministro de PCr se agotará en pocas horas al mantener la concentración de ATP. Esto ocurre especialmente en el caso del músculo *post mortem*, cuando el suministro de ATP ha disminuido significativamente debido a la respiración oxidativa (Bonilla et al., 2021).

El papel de la creatina en el metabolismo energético y el impacto que la creatina tiene en el mantenimiento de la disponibilidad de energía en enfermedades que dependen del sistema CK/PCr proporciona la base metabólica sobre cómo la creatina puede afectar a la salud y a la enfermedad o proporcionar beneficios terapéuticos. La creatina desempeña un papel fundamental en el sumi-

nistro de energía a través del sistema de la CK y la PCr (Wallimann et al., 2011). En este sentido, la energía libre producida por la degradación enzimática del ATP en ADP y fosfato inorgánico (Pi) por la CK sirve como combustible primario para reponer ATP para el metabolismo celular. La descomposición de PCr en Pi y creatina con la enzima CK produce alrededor de 10,3 kcal de energía libre que puede ser utilizada para resintetizar ADP + Pi en ATP (Schlattner et al., 2016) (Ydfors et al., 2016) (Bonilla et al., 2021). La capacidad de reponer los niveles de ATP agotados durante estados de alta demanda energética como el ejercicio intenso o en condiciones en las que la producción de energía está deteriorada (por ejemplo, isquemia o hipoxia) o es insuficiente, debido a una mayor demanda (por ejemplo, en algunos estados de enfermedad), es importante para mantener la disponibilidad de ATP. De hecho, alteraciones en las concentraciones de creatina debidas a deficiencias de CRT, AGAT o GAMT pueden producir cambios funcionales en estos tejidos, dando lugar a una amplia gama de enfermedades que se agrupan en el síndrome de deficiencia de creatina. Por ejemplo, el mal funcionamiento de la CRT da lugar a niveles bajos de creatina intracelular que, aunque no es letal, induce una alteración del metabolismo energético cerebral en la misma medida que las deficiencias en las enzimas de biosíntesis de creatina. Una desregulación en el metabolismo de la creatina también ha sido implicada en varias condiciones patológicas, incluyendo disfunción muscular, cardiomiopatía y cáncer, entre otras (Kreider y Stout, 2021).

Aproximadamente, 2/3 de la creatina que se almacena en el músculo se une al Pi y se almacena como PCr, mientras que el resto se almacena como creatina libre. La reserva total de creatina (creatina + PCr) es de unos 120 mmol/kg de masa muscular seca para un individuo de 70 kg que mantiene una dieta que incluye carne roja y pescado. Se ha descrito que los vegetarianos tienen unas reservas musculares de creatina y PCr un 20-30 % más bajas que los no vegetarianos (Green et al., 1996) (Hultman et al., 1996). El cuerpo degrada aproximadamente el 1-2 % de la creatina del músculo al día en creatinina, que se excreta por la orina. La degradación de creatina a creatinina es mayor en individuos con mayor masa muscular y en individuos con mayores niveles de actividad física. Por lo tanto, un individuo de talla normal puede necesitar consumir 2-3 g/día de creatina para mantener unas reservas normales de creatina en función de la dieta, la masa muscular y los niveles de actividad física (Brosnan y Brosnan, 2016). De hecho, Wallimann et al. (2011) señalaron que, dado que las reservas de creatina no están totalmente saturadas en dietas veganas u omnívoras normales, que generalmente aportan 0 o 0,75-1,5 g/día de creatina, las necesidades dietéticas diarias de creatina pueden ser del orden de 2-4 g/día para promover la salud general.

6. Seguridad

En relación con la seguridad del uso de la creatina en complementos alimenticios, hoy en día existen más de 500 publicaciones sobre esta suplementación (Antonio et al., 2021). No obstante, pese al alto número de estudios relacionados con el efecto de la creatina como complemento alimenticio, aún existe una relativa incertidumbre respecto a la seguridad relacionada con la utilización de esta sustancia en ciertos grupos de población.

La ingesta normal de creatina a través de los alimentos se corresponde, aproximadamente, con 1 g creatina/día, que se equipara con la cantidad producida endógenamente (Balsom et al., 1994).

Incluso en población con dietas especiales, por ejemplo, veganas o vegetarianas, esta cantidad debida a la alimentación es menor (Harris et al., 1992) (Rogerson, 2017) (Kaviani et al., 2020). De acuerdo con Venderley y Campbell (2006), cuando se utilizan regímenes de suplementación con creatina basados en una ingesta de 20-25 g/día de creatina durante 3-7 días, se están ingiriendo dosis muy elevadas de creatina, que es imposible ingerirlas únicamente a través de la dieta.

Parece estar ampliamente aceptado que el efecto secundario más común de la suplementación con creatina se refiere a la retención de agua (Rosene et al., 2015) (Buck et al., 2023). Por ejemplo, en un estudio con cargas de 0,3 g/kg de peso corporal (p.c.) /día entre 5 a 7 días y dosis de mantenimiento de 0,03 g/kg p.c./día en periodos de 4 a 6 semanas se comprobó esta retención de agua (Hall y Trojian, 2013). Sin embargo, hoy en día existe controversia respecto a esta afirmación, ya que un gran número de estudios que incluyen amplios rangos de suplementación con creatina (entre 5 y 10 semanas) parecen contradecir este hecho, ya que no muestran esta retención descrita (Powers et al., 2003) (Spillane et al., 2009) (Rawson et al., 2011) (Jagim et al., 2012) (Andre et al., 2016). En definitiva, actualmente existen más evidencias que apoyan que la suplementación con creatina no provoca esta retención de líquidos referida.

Por lo tanto, la principal preocupación respecto al posible efecto tóxico del uso de la creatina se basa principalmente en los posibles efectos sobre la función renal. Hay que tener en cuenta que, tras la degradación no enzimática a creatinina, tanto de la creatina como de la PCr, aquella es transportada vía sanguínea y excretada vía urinaria (Ropero-Miller et al., 2000) (Wyss y Kaddurah-Daouk, 2000). La creatina, en condiciones normales, no está presente en la orina pero, durante su suplementación, la creatina puede alcanzar niveles muy altos en orina con independencia de la edad de los sujetos (Rawson et al., 2002). Aunque la suplementación oral de creatina se lleve a cabo en cantidades de 20 g/día durante 5 días, el aumento significativo de creatina en orina y plasma no se correspondería con cambios significativos en creatinina en orina, aclaramiento de creatinina ni tasa de excreción de albúmina (Mihic et al., 2000). Son muchos los estudios que investigan los efectos de la suplementación con creatina en la función renal en diferentes grupos poblacionales de individuos sanos (Derave et al., 2004) (Carvalho et al., 2011) (Lugaresi et al., 2013) (Blancquaert et al., 2018) y enfermos (Bender et al., 2008) (Gualano et al., 2011) (Hayashi et al., 2014) (Domingues et al., 2020) y, en líneas generales, indican que no existen evidencias de que esta suplementación pueda ser perjudicial para la población general (Lonmgobardi et al., 2023).

Teniendo en cuenta estos datos, la suplementación con monohidrato de creatina hasta 30 g/día durante 5 años podría ser segura en población adulta, ya que no existe actualmente evidencia científica de efectos perjudiciales, tanto entre individuos sanos como entre poblaciones con patologías clínicas, que pudieran beneficiarse de esta suplementación (Kreider et al., 2017). Hay que tener en cuenta que la suplementación con creatina no debería ser utilizada por individuos con enfermedad renal preexistente, no obstante, aunque se haya determinado un ligero aumento en los agentes mutagénicos (metilamina y formaldehído, principalmente) en la orina después de una dosis de carga elevada de creatina (20 g/día), su excreción se mantiene dentro de un rango normal (Francaux y Poortmans, 2006). Otro de los datos a tener en cuenta, es que el consumo de creatina podría simular los indicadores de una enfermedad renal, ya que existen datos de diagnóstico erróneo de

nefropatías y de sospecha de nefrotoxicidad por drogas (Pritchard y Kalra, 1998) (Willis et al., 2010) (Williamson y New, 2014).

También se ha puesto de manifiesto el posible efecto adverso de su consumo concomitante con el etanol ya que, a pesar de que la suplementación de ratón macho con monohidrato de creatina parece proteger al hígado de una posible producción de hígado graso en dietas con alto contenido en lípidos, se ha confirmado que agrava la hepatopatía alcohólica inducida por etanol (Marinello et al., 2022). Si bien este efecto no se ha confirmado en humanos, ni en consumos moderados de etanol, es una cuestión que debería tenerse en cuenta.

Un grupo de población de especial interés es la población adolescente, ya que se ha comprobado un aumento del uso de creatina en este grupo para la práctica deportiva (Jagim et al., 2018). Por lo tanto, se deberían aumentar los esfuerzos destinados a determinar la seguridad del consumo de este complemento alimenticio en este grupo de población. En este sentido, Simpson et al. (2019) realizaron un estudio con deportistas de élite de entre 16 y 21 años, con una suplementación de 0,3 g/kg p.c./día durante 7 días y 5 g/día durante 7 semanas posteriores, hallando indicios que hacen que no se pueda excluir que la suplementación con creatina tenga un efecto adverso en las vías respiratorias de estos atletas, con especial atención a los individuos con sensibilización alérgica. Hoy en día existe una deficiencia de estudios sobre la seguridad y eficacia de la suplementación con creatina en adolescentes (Metzger et al., 2023), por lo que se debería potenciar el número de estudios referentes a este grupo poblacional.

Conclusiones del Comité Científico

En función de la información disponible en la actualidad sobre la creatina como ingrediente de complementos alimenticios y teniendo en cuenta las consideraciones generales reflejadas en el presente informe, el Comité Científico concluye que las cantidades máximas diarias de 3,41 g de monohidrato de creatina y de 3,84 g de clorhidrato de creatina, de acuerdo con la equivalencia reflejada en este informe, proporcionan una cantidad máxima diaria de 3 g/día de creatina, son aceptables desde el punto de vista de su seguridad en su uso como complementos alimenticios para población adulta sana.

Los estudios de evaluación de la seguridad del uso de monohidrato de creatina y de clorhidrato de creatina en complementos alimenticios para población no adulta son insuficientes.

Es posible que las conclusiones que se exponen deban ser revisadas en el futuro a la luz de nuevas evidencias científicas.

Referencias

- 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. y Gualano, B. 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, pp: 1-10.
- Andre, T., Gann, J., McKinley-Barnard, S. y Willoughby, D. (2016). Effects of Five Weeks of Resistance Training and Relatively-Dosed Creatine Monohydrate Supplementation on Body Composition and Muscle Strength, and Whole-Body Creatine Metabolism in Resistance-Trained Males. *International Journal of Kinesiology and Sports Science*, 4 (2), pp: 27-35.

- Andres, S., Ziegenhagen, R., Trefflich, I., Pevny, S., Schultrich, K., Braun, H., Schanzer, W., Hirsch-Ernst, K.I., Schafer, B. y Lampen, A. (2017). Creatine and creatine forms intended for sports nutrition. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61, pp: 1600772-1600911.
- 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. y 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, pp: 1-17.
- Balsom, P.D., Soderlund, K. y Ekblom, B. (1994). Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Medicine*, 18, pp: 268-280.
- Bender, A., Samtleben, W., Elstner, M. y Klopstock, T. (2008). Long-term creatine supplementation is safe in aged patients with Parkinson disease. *Nutrition Research*, 28 (3), pp: 172-178.
- Blancquaert, L., Baguet, A., Bex, T., Volckaert, A., Everaert, I., Delanghe, J., Petrovic, M., Vervaet, C., De Henauw, S., Constantin-Teodosiu, D., Greenhaff, P. y Derave, W. (2018). Changing to a vegetarian diet reduces the body creatine pool in omnivorous women, but appears not to affect carnitine and carnosine homeostasis: A randomised trial. *The British Journal of Nutrition*, 119, pp: 759-770.
- BOE (2009). Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. BOE N° 244 de 9 de octubre de 2009, pp: 85370-85378.
- Bonilla, D.A., Kreider, R.B., Stout, J.R., Forero, D.A., Kerksick, C.M., Roberts, M.D. y Rawson, E.S. (2021). Metabolic Basis of Creatine in Health and Disease: A Bioinformatics-Assisted Review. *Nutrients*, 13 (4): 1238, pp: 1-32.
- Brosnan, M.E. y Brosnan, J.T. (2016). The role of dietary creatine. *Amino Acids*, 48, pp: 1785-1791.
- Buck, E.A., Saunders, M.J., Edwards, E.S. y Womack, C.J. (2023). Body composition measured by multi-frequency bioelectrical impedance following creatine supplementation. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 63, pp: 1188-1193.
- Carvalho, A.P.P.F., Molina, G.E. y Fontana, K.E. (2011). Creatine supplementation associated with resistance training does not alter renal and hepatic functions. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 17, pp: 237-241.
- da Silva, R.P., Nissim, I., Brosnan, M.E. y Brosnan, J.T. (2009). Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat *in vitro* and *in vivo*. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 296 (2), pp: E256-261.
- Demant, T.W. y Rhodes, E.C. (1999). Effects of creatine supplementation on exercise performance. *Sports Medicine*, 28, pp: 49-60.
- Derave, W., Marescau, B., Vanden Eede, E., Eijnde, B.O., De Deyn, P.P. y Hespel, P. (2004). Plasma guanidino compounds are altered by oral creatine supplementation in healthy humans. *Journal of Applied Physiology*, 97, pp: 852-857.
- Domingues, W.J.R., Ritti-Dias, R.M., Cucato, G.G., Wolosker, N., Zerati, A.E., Puech-Leao, P., Nunhes, P.M., Moliterno, A.A. y Avelar, A. (2020). Does Creatine Supplementation Affect Renal Function in Patients with Peripheral Artery Disease? A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. *Annals of Vascular Surgery*, 63, pp: 45-52.
- EFSA (2009). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (ANS). Scientific Opinion on orotic acid salts as sources of orotic acid and various minerals added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal*, 7 (7): 1187, pp: 1-25.
- EFSA (2011). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to creatine and increase in physical performance during short-term, high intensity, repeated exercise bouts, increase in endurance capacity and increase in endurance performance pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No. 1924/2006. *EFSA Journal*, 9 (7): 2303, pp: 1-24.
- EFSA (2016). Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Aller-

- gies (NDA). Scientific opinion on creatine in combination with resistance training and improvement in muscle strength: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No. 1924/2006. *EFSA Journal*, 14 (2): 4400, pp: 1-17.
- Escalante, G., Gonzalez, A.M., St Mart, D., Torres, M., Echols, J., Islas, M. y Schoenfeld, B.J. (2022). Analysis of the efficacy, safety, and cost of alternative forms of creatine available for purchase on Amazon.com: are label claims supported by science? *Heliyon*, 8 (12): e12113, pp: 1-9.
- Fernandez, M.M. y Hosey, R.G. (2009). Performance-enhancing drugs snare nonathletes, too. *Journal of Family Practice*, 58 (1), pp: 16-23.
- Francaux, M. y Poortmans, J.R. (2006). Side effects of creatine supplementation in athletes. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 1 (4), pp: 311-323.
- Giese, M.W. y Lecher, C.S. (2009). Qualitative *in vitro* NMR analysis of creatine ethyl ester pronutrient in human plasma. *International Journal of Sports Medicine*, 30 (10), pp: 766-770.
- Graham, A.S. y Hatton R.C. (1999). Creatine: a review of efficacy and safety. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 39 (6), pp: 803-810.
- Green, A.L., Hultman, E., Macdonald, I.A., Sewell, D.A. y Greenhaff, P.L. (1996). Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *The American Journal of Physiology*, 271, pp: E821-E826.
- Gualano, B., de Salles Painelli, V., Roschel, H., Lugaresi, R., Dorea, E., Artioli, G.G., Lima, F.R., da Silva, M.E., Cunha, M.R., Seguro, A.C., Shimizu, M.H., Otaduy, M.C., Sapienza, M.T., da Costa Leite, C., Bonfá, E. y Lancha Junior, A.H. (2011). Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *European Journal of Applied Physiology*, 111, pp: 749-756.
- Hall, M. y Trojian, T.H. (2013). Creatine supplementation. *Current Sports Medicine Reports*, 12 (4), pp: 240-244.
- Harris, R.C., Soderlund, K. y Hultman, E. (1992). Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clinical Science*, 83 (3), pp: 367-374.
- Hayashi, A.P., Solis, M.Y., Sapienza, M.T., Otaduy, M.C., de Sa Pinto, A.L., Silva, C.A., Sallum, A.M., Pereira, R.M. y Gualano, B. (2014). Efficacy and safety of creatine supplementation in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lupus*, 23, pp: 1500-1511.
- Howard, A.N. y Harris, R.C. (1999). Compositions containing creatine. United States Patent.
- Hultman, E., Söderlund, K., Timmons, J.A., Cederblad, G. y Greenhaff, P.L. (1996). Muscle creatine loading in men. *Journal of Applied Physiology*, 81, pp: 232-237.
- Jäger, R. (2003). The Use of Creatine Monohydrate in Sports Nutrition. Degussa BioActives Publications. Disponible en: <https://www.gfe-ev.de/seiten/naehrstoffee/rubriken/abc/creatinesport.pdf> [acceso: 21-02-24].
- Jäger, R., Purpura, M., Shao, A., Inoue, T. y Kreider, R.B. (2011). Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids*, 40, pp: 1369-1383.
- Jagim, A.R., Oliver, J.M., Sanchez, A., Galvan, E., Fluckey, J., Riechman, S., Greenwood, M., Kelly, K., Meininger, C., Rasmussen, C. y Kreider, R.B. (2012). A buffered form of creatine does not promote greater changes in muscle creatine content, body composition, or training adaptations than creatine monohydrate. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 9 (1): 43, pp: 1-18.
- Jagim, A.R., Stecker, R.A., Harty, P.S., Erickson, J.L. y Kerkisick, C.M. (2018). Safety of Creatine Supplementation in Active Adolescents and Youth: A Brief Review. *Frontiers in Nutrition*, 5: 115, pp: 1-13.
- Kaviani, M., Shaw, K. y 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, pp: 1-14.
- Kreider, R.B., Kalman, D.S., Antonio, J., Ziegenfuss, T.N., Wildman, R., Collins, R., Candow, D.G., Kleiner, S.M., Almada, A.L. y 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, pp: 1-18.
- Kreider, R.B. y Stout, J.R. (2021). Creatine in Health and Disease. *Nutrients*, 13 (2): 447, pp: 1-27.
- Kreider, R.B., Jäger, R. y Purpura, M. (2022). Bioavailability, efficacy, safety, and regulatory status of creatine and related compounds: a critical review. *Nutrients*, 14 (5): 1035, pp: 1-51.
- Longobardi, I., Gualano, B., Seguro, A.C. y Roschel, H. (2023). Is It Time for a Requiem for Creatine Supplementation-Induced Kidney Failure? A Narrative Review. *Nutrients*, 15 (6): 1466, pp: 1-17.
- Lugaresi, R., Leme, M., de Salles Painelli, V., Murai, I.H., Roschel, H., Sapienza, M.T., Lancha Junior, A.H. y 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, pp: 1-6.
- Marinello, P.C., Cella, P.S., Testa, M.T.J., Guirro, P.B., da Silva Brito, W.A., Padilha, C.S., Cecchini, A.L., da Silva, R.P., Duarte, J.A.R. y Deminicis, R. (2022). Creatine supplementation protects against diet-induced non-alcoholic fatty liver but exacerbates alcoholic fatty liver. *Life Sciences*, 310: 121064, pp: 1-10.
- Mercimek-Andrews, S. y Salomons, G.S. (2009). Creatine Deficiency Disorders. *GeneReviews*®. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/pdf/Bookshelf__NBK3794.pdf [acceso: 21-02-24].
- Metzger, G.A., Minneci, P.M., Gehred, A., Day, A. y Klingele, K.E. (2023). Creatine supplementation in the pediatric and adolescent athlete- A literature review. *Journal of Orthopaedics*, 38, pp: 73-78.
- Mihic, S., MacDonald, J.R., McKenzie, S. y Tarnopolsky, M.A. (2000). Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32 (2), pp: 291-296.
- O'Neil, M.J. (2013). En libro: *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 15ª edición. Cambridge. M.J. O'Neil, Royal Society of Chemistry.
- Powers, M.E., Arnold, B.L., Weltman, A.L., Perrin, D.H., Mistry, D., Kahler, D.M., Kraemer, W. y Volek, J. (2003). Creatine Supplementation Increases Total Body Water Without Altering Fluid Distribution. *Journal of Athletic Training*, 38 (1), pp: 44-50.
- Pritchard, N.R. y Kalra, P.A. (1998). Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet*, 351 (9111), pp: 1252-1253.
- Rahimi, R. (2011). Creatine supplementation decreases oxidative DNA damage and lipid peroxidation induced by a single bout of resistance exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 25 (12), pp: 3448-3455.
- Rawson, E.S., Clarkson, P.M., Price, T.B. y Miles, M.P. (2002). Differential response of muscle phosphocreatine to creatine supplementation in young and old subjects. *Acta Physiologica Scandinavica*, 174 (1), pp: 57-65.
- Rawson, E.S., Stec, M.J., Frederickson, S.J. y Miles, M.P. (2011). Low-dose creatine supplementation enhances fatigue resistance in the absence of weight gain. *Nutrition*, 27 (4), pp: 451-455.
- Robinson, D. (2023). Nutritional and non-medication supplements permitted for performance enhancement. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/nutritional-and-non-medication-supplements-permitted-for-performance-enhancement> [acceso: 21-02-24].
- Rogerson, D. (2017). Vegan diets: practical advice for athletes and exercisers. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14: 36, pp: 1-15.
- Ropero-Miller, J.D., Paget-Wilkes, H., Doering, P.L. y Goldberger, B.A. (2000). Effect of oral creatine supplementation on random urine creatinine, pH, and specific gravity measurements. *Clinical Chemistry*, 46, pp: 295-297.
- Rosene, J.M., Matthews, T.D., McBride, K.J., Galla, A., Haun, M., McDonald, K., Gagne, N., Lea, J., Kasen, J. y Farias, C. (2015). The effects of creatine supplementation on thermoregulation and isokinetic muscular performance following acute (3-day) supplementation. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 55 (12), pp: 1488-1496.
- Santacruz, L. y Jacobs, D.O. (2016). Structural correlates of the creatine transporter function regulation: The undiscovered country. *Amino Acids*, 48, pp: 2049-2055.

- Saraiva, A.L., Ferreira, A.P., Silva, L.F., Hoffmann, M.S., Dutra, F.D., Furian, A.F., Oliveira, M.S., Figuera, M.R. y Royes, L.F. (2012). Creatine reduces oxidative stress markers but does not protect against seizure susceptibility after severe traumatic brain injury. *Brain Research Bulletin*, 87, pp: 180-186.
- Schlattner, U., Klaus, A., Rios, S.R., Guzun, R., Kay, L. y Tokarska-Schlattner, M. (2016). Cellular compartmentation of energy metabolism: Creatine kinase microcompartments and recruitment of B-type creatine kinase to specific subcellular sites. *Amino Acids*, 48, pp: 1751-1774.
- Simpson, A.J., Horne, S., Sharp, P., Sharps, R. y Kippelen, P. (2019). Effect of Creatine Supplementation on the Airways of Youth Elite Soccer Players. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51 (8), pp: 1582-1590.
- Spillane, M., Schoch, R., Cooke, M., Harvey, T., Greenwood, M., Kreider, R. y Willoughby, D.S. (2009). The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 6: 6, pp: 1-14.
- Stec, M.J. y Rawson, E.S. (2010). Benefits of creatine supplementation for older adults. *Brazilian Journal of Biomechanics*, 4 (4), pp: 215-226.
- Tarnopolsky, M.A., Parshad, A., Walzel, B., Schlattner, U. y Wallimann, T. (2001). Creatine transporter and mitochondrial creatine kinase protein content in myopathies. *Muscle Nerve*, 24, pp: 682-688.
- UE (2012). Reglamento (UE) N° 432/2012 de la Comisión, de 16 de mayo de 2012, por el que se establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños. DO L 136 de 25 de mayo de 2012, pp: 1-40.
- UE (2017). Reglamento de Ejecución (UE) 2017/672 de la Comisión, de 7 de abril de 2017, por el que se autoriza una declaración relativa a las propiedades saludables de los alimentos distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad y al desarrollo y la salud de los niños, y se modifica el Reglamento (UE) N° 432/2012. DO L 97 de 8 de abril de 2017, pp: 24-26.
- Venderley, A.M. y Campbell, W.W. (2006). Vegetarian diets: nutritional considerations for athletes. *Sports Medicine*, 36 (4), pp: 293-305.
- Wallimann, T., Tokarska-Schlattner, M. y Schlattner, U. (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*, 40, pp: 1271-1296.
- Williamson, L. y New, D. (2014). How the use of creatine supplements can elevate serum creatinine in the absence of underlying kidney pathology. *BMJ Case Report*, 2014: bcr2014204754, pp: 1-4.
- Willis, J., Jones, R., Nwokolo, N. y Levy, J. (2010). Protein and creatine supplements and misdiagnosis of kidney disease. *BMJ*, 340: b5027.
- Wyss, M. y Kaddurah-Daouk, R. (2000). Creatine and creatinine metabolism. *Physiological Reviews*, 80 (3), pp: 1107-1213.
- Yalkowsky, S.H., He, Y. y Jain, P. (2016). En libro: *Handbook of aqueous solubility data*. 2ª edición. Boca Raton. CRC Press.
- Ydfors, M., Hughes, M.C., Laham, R., Schlattner, U., Norrbom, J. y Perry, C.G. (2016). Modelling *in vivo* creatine/phosphocreatine *in vitro* reveals divergent adaptations in human muscle mitochondrial respiratory control by ADP after acute and chronic exercise. *The Journal of Physiology*, 594 (11), pp: 3127-3140.

