PubliCE, (PubliCE) 1998

Revision of Literature

Suplementación con Creatina: Análisis del valor de la Suplementación Ergogénica, de la Seguridad Médica, y de otros temas de interés

Richard B Kreider[1]

[1]*Associate Professor, Assistant Department Chair, Exercise & Sport Nutrition Laboratory, Department of Human Movement Sciences & Education, The University of Memphis, Memphis, TN 38152.*

RESUMEN

La creatina es un aminoácido que es sintetizado de forma endógena a partir de la glicina, arginina, metionina, o que es obtenido en pequeñas cantidades a partir de la dieta, de la carne y el pescado. La creatina es almacenada principalmente en el músculo como creatina libre y fosfocreatina. Ha sido reportado que la suplementación de corta duración con creatina (15 a 25 g/d por espacio de 5 a 7 días) incrementa el contenido total de la misma en un 15 a 30 % (de 127 a 149 mmol/kg de peso seco) e incrementa la reserva de fosfocreatina de un 10 a un 40 % (de 67 a 91 mmol/kg de peso seco). Ha sido reportado que la disponibilidad incrementada de creatina y fosfocreatina mantiene los niveles de trifosfato de adenosina durante el ejercicio de alta intensidad y facilita su recobro en series repetidas de ejercicio de alta intensidad. Ha sido reportado que la suplementación de corta duración con creatina, incrementa la fuerza y la potencia máxima (5-15 %) y el trabajo realizado durante sprints repetidos (5-15 %). Ha sido reportado que la suplementación de larga duración con creatina o con suplementos que contengan la misma (15 a 25 g/d por 5 a 7 días y 2 a 25 g/d luego de 7 a 84 días) produce, durante el entrenamiento, ganancias significativamente mayores en la fuerza, rendimiento en el sprint, y en la masa magra en los sujetos experimentales comparados con los controles. Consecuentemente, la creatina se ha convertido en los tiempos recientes en uno de los suplementos nutricionales más populares entre los atletas. Mientras que no todos los estudios reportan beneficios ergogénicos, la mayoría de los mismos indican que la creatina es un suplemento nutricional efectivo y seguro. Sin embargo, en la literatura popular han sido expresadas preocupaciones relacionadas a efectos desconocidos a largo plazo y reportes de una mayor incidencia de lesiones musculares. Este artículo provee una revisión comprensiva de la literatura referida a la suplementación con creatina, así como un examen de la validez de los intereses relacionados a la suplementación con creatina.

Palabras Clave: nutrición deportiva, ayuda ergogénica, ejercicio, fosfocreatina

INTRODUCCIÓN

Durante el ejercicio explosivo, el aporte de energía para refosforilar el adenosín difosfato (ADP) a adenosín trifosfato (ATP) está determinada largamente por la cantidad de fosfocreatina (PCr) almacenada en el músculo (1,2). Cuando se depletan las reservas de PCr, el rendimiento se deteriora rápidamente, debido a la inhabilidad de resintetizar el ATP a la tasa requerida (1,2). Ya que la disponibilidad de las reservas de PCr musculares pueden influenciar significativamente la cantidad de energía generada durante breves períodos de ejercicio a alta intensidad, ha sido hipotetizado que el incremento de los contenidos de creatina muscular, por medio de la suplementación, puede incrementar la disponibilidad de PCr y permitir una tasa acelerada de resíntesis de ATP, durante y luego del ejercicio de corta duración y alta intensidad (3, 4, 5,6). Estudios iniciales indicaron que la suplementación con creatina puede incrementar el contenido de creatina, incrementar el rendimiento en ejercicios de sprints anaeróbicos, y producir grandes ganancias de fuerza y de masa magra. Consecuentemente, en los últimos tiempos la creatina se ha convertido en uno de los suplementos nutricionales más importantes entre los atletas (7).

En el siguiente artículo se ha revisado la literatura disponible referida al efecto de la suplementación con creatina sobre la bioenergética muscular, el rendimiento y la composición corporal. Además son discutidas inquietudes referidas a la seguridad y a la ética de la suplementación con creatina. El artículo concluye con un resumen sobre los hallazgos encontrados en este tema y con sugerencias sobre áreas adicionales de investigación.

CONTENIDO MUSCULAR DE CREATINA Y RESÍNTESIS DE FOSFOCREATINA

La reserva corporal de creatina (como creatina libre y fosfocreatina) es de aproximadamente 120 g en una persona de 70 kg de peso corporal. Cerca del 95 % de la reserva de creatina está almacenada en el músculo esquelético principalmente como PCr (66 %). La cantidad restante de Cr se encuentra en el corazón, el cerebro y los testículos. Los requerimientos diarios normales de creatina son de aproximadamente 1,6 % de la cantidad total de creatina (aproximadamente 2 g para un individuo de 70 kg). De esta cantidad, cerca de la mitad de los requerimientos diarios son obtenidos de la dieta, principalmente de la carne, el pescado y los productos de origen animal. Por ejemplo, hay aproximadamente 1 g de creatina en 250 g de carne roja cruda. La cantidad restante de creatina es sintetizada en el hígado, los riñones y el páncreas a partir de los aminoácidos glicina, arginina y metionina.

La Tabla 1 provee información detallada referida a estudios que han investigado los efectos de la suplementación con creatina sobre la bioenergética muscular y sobre la capacidad de ejercicio en los humanos. Las concentraciones normales de creatina están en un rango de entre 120 a 125 mmol/kg de peso seco (4, 5, 9-19). Ha sido reportado que la suplementación con creatina de corta duración (15 a 30 g/d de 5 a 7 días) incrementa las reservas de Cr en un 15 a 30 % y las reservas de PCr de un 10 a un 40 % (4, 5, 8-19, 42, 46). Por ejemplo, Harris y cols. (5) reportaron que ingerir 20 a 30 g/d de creatina de 5 a 7 días o alternando días por un espacio de 21 días, incrementa la Cr en un 20 % (de 127 a 149 mmol/kg de peso seco) y la PCr en un 36 % (de 67 a 91 mmol/kg de peso seco). Del mismo modo, Balson y cols. (8) reportaron que la suplementación con creatina (20 g/d por 6 días) incrementó la Cr muscular en un 18 % (de 129 a 152 mmol/kg de peso seco). Los reportes iniciales sugirieron que no todos los sujetos respondían a la suplementación con creatina. También hubo alguna evidencia de que los individuos en los que se observaba un cambio en el contenido de la creatina muscular menor a 20 mmol/kg de peso seco, no respondían tan bien a la suplementación con creatina (5, 12).

Sin embargo, estudios más recientes (10, 11) indicaron que ingerir creatina (20 g/d) con glucosa (380 g/d) por 5 días incrementó el contenido de creatina muscular en un 10 % más que cuando la creatina fue ingerida sola (de 143 a 158 mmol/kg de peso seco). Además, el contenido de glucógeno fue incrementado en un 18 % más que cuando la glucosa fue ingerida sola (de 418 a 489 mmol/kg de peso seco). Mientras que este incremento no fue significativamente diferente entre grupos debido a la variabilidad intra-sujetos, correlacionó significativamente con los cambios en la creatina total. La captación aumentada de creatina fue asociada con un incremento de la insulina sérica mediado por la glucosa (11). Consecuentemente, estos datos indicaron que cuando la creatina fue ingerida con glucosa, todos los sujetos respondieron a la suplementación con creatina.

Ya que la suplementación con creatina incrementa la PCr intramuscular, un cierto número de estudios han evaluado los efectos de la suplementación con creatina sobre la resíntesis de ATP y PCr luego de series repetidas de ejercicio de alta intensidad (4, 8, 9, 12, 15, 17, 19). Estos estudios indican que la suplementación con creatina no parece alterar las concentraciones de ATP pre-ejercicio (5, 9, 46, 48). Sin embargo, las concentraciones elevadas de PCr sirven para mantener las concentraciones de ATP a un grado más alto durante esfuerzos de sprint máximos (19). Además ha sido

reportado que la suplementación con creatina aumenta la tasa de resíntesis de ATP y PCr luego del ejercicio intenso (4, 8, 15-17, 19). Por ejemplo, Balson y cols. (8) investigaron los efectos de la suplementación con creatina (20 g/d por 6 días) sobre la tasa de resíntesis de PCr luego de sprints (5 sprints de 6'' con pausas de 30'' entre cada sprint). Los resultados revelaron que luego de la suplementación con creatina las concentraciones musculares de PCr fueron significativamente más altas luego de 5 sprints (70 vs. 46 mmol/kg de peso seco). Del mismo modo, Greenhaff y cols (12) reportaron que la suplementación con creatina promovió una tasa de resíntesis de PCr un 42 % mayor luego de 120'' de recuperación, después de realizar 20 contracciones isométricas evocadas eléctricamente. Colectivamente estos descubrimientos indican que la suplementación de corta duración con creatina puede ser efectiva para incrementar las concentraciones musculares de Cr total y PCr. Además, las concentraciones elevadas de Cr y PCr pueden servir para ayudar a mantener las concentraciones de ATP durante el ejercicio de alta intensidad, así como a aumentar la resíntesis de PCr. Teóricamente, la suplementación con creatina puede aumentar el rendimiento en un solo esfuerzo o en sprints repetitivos que envuelvan el sistema de producción de energía de los fosfágenos.

Referencia	Sujetos y dosis del suplemento	Evaluaciones llevadas a cabo	Resultados
Greenhaff y cols. (4)	10 varones y 2 mujeres realizaron un pre-test y luego ingirieron 20 gr/d de Cr durante 5 d.	Los sujetos realizaron 20 contracciones isométricas eléctricas (1.6 seg de contr. con 1.6 seg de pausa) del cuadriceps o tibial anterior con flujo sanguíneo ocluido en la extremidad. Se realizaron biopsias en el vasto lateral antes de, y a los 40 seg y 137 seg de la recuperación.	La suplementación con Cr resultó en un 20% de aumento en la recuperación de la PCr muscular determinada por biopsia (55 a 67 mmol/kg.) y una concentración > 11% con RMN 77 a 85 mmol/kg.).
Harria y cols. (5)	12 varones y 5 mujeres activos e inactivos ingirieron entre 20 y 30 gr/d de Cr durante 4, 5, 7, 10, o 21 días (tomando en días alternados).	Se determinó la creatina total (TCr), ATP,y PCr antes y después de la suplementación 5 sujetos realizaron ejercicio en un cicloergómetro con una pierna durante 60', de manera que se pudieran determinar los efectos del ejercicio luego de la suplementación sobre TCr, ATP, y PCr Se obtuvieron muestras de sangre para determinar los niveles de Cr y perfiles hematológicos. También se determinó la eliminación urinaria de Cr.	Dosis de 5 gr de Cr resultaron en un pico de concentración de creatina plasmática ([Cr]), después de 60 min de la administración. Dosis repetidas 5 gr c/2 h por 8 h mantuvieron altos niveles de Cr. La suplementación aumentó TCr en 20 % (127 a 149mmol/kg.), PCr en 36% (67 a 91 mmol/kg.), sin efectos en ATP Los mayores aumentos ocurrieron en los sujetos con menores niveles iniciales de TCr. El ejercicio con la suplementación de Cr resultó en TCr muscular significativamente mayor (9 %). Los análisis de orina revelaron que el consumo de Cr fue mayor durante los primeros 2 días. No se observaron efectos significativos en los perfiles sanguíneos.

Bolsom y cols. (8)	7 varones realizaron tests pre – suplementación y luego consumieron 20 gr/d de Cr por 6 días.	5 sprints x 6 seg en cicloergómetro. Con 30 seg de pausa, seguido de 1 sprint máx. x 10", con 40" de pausa entre si. Biopsias extraídas en reposo, luego de 5° sprint de 6 seg, y luego del sprint de 10 seg. Antes y después de la suplementación se realizaron movimientos de sentadilla con salto.	La masa corporal aumentó 1.1 kg. El contenido total de Cr muscular, aumentó significativamente (129 a 152 mmol/kg.).Luego de la suplementación la concentración de PCr fue mayor después del 5° sprint (70 vs. 46 mmol/kg.). y el lactato fue inferior (26 vs. 44 mmol/kg.). El trabajo fue significativamente, mayor en el sprint de 10 seg. No se observaron diferencias en el rendimiento en los saltos.
Febbraio y cols. (9)	6 varones realizaron tests pre-suplementación y luego ingirieron 20 gr/d de Cr por 5 días.	6 sujetos realizaron 4 sprints x 60 seg de pausa entre sprints, seguidos por pedaleo hasta el agotamiento a una intensidad igual al 115-120% del VO_2 máx. Antes y después del ejercicio se determinó: TCr, PCr, ATP, ADP, AMP, inosina-5'- monofosfato (IMP), amoníaco, niveles de lactato y glucógeno.	La suplementación con Cr provocó aumentos significativos en TCr y PCr sin efectos sobre ATP, ADP, AMP, IMP, amoníaco (NH_3), lactato, o glucógeno. La suplementación con Cr no afectó el tiempo hasta el agotamiento durante el 5° sprint. Las reservas de TCr volvieron a la normalidad dentro del periodo de lavado de 28 días.
Green y cols. (10)	21 varones ingirieron 20 gr/d la de Cr con 400 gr/d de carbohidratos por 5 días.	Antes y después de suplementación se determinaron las concentraciones de TCr y glucógeno.	La suplementación con Cr aumentó TCr un 18% (122 a 143 mmol/kg.) y no afectó el contenido de glucógeno (365 a 366 mmol/kg.). La ingesta de glucosa sola provocó una disminución del 4 % en TCr (130 a 124 mmol/kg.) y un aumento del 22 % en el contenido de glucógeno (338 a 441 mmol/kg.). La suplementación de glucosa con Cr provocó aumentos significativamente mayores en TCr (124 a 158 mmol/kg. o 27 %) y en el contenido de glucógeno muscular (331 a 489 mmol/kg. o 48 %).
Green y cols (11)	A 22 varones se les administró ya sea: a) dieta normal, sin ejercicio 20 gr/d de Cr con un placebo sin glucosa; b) dieta rica en CHO, sin ejercicio, 20 g /d de Cr y 93 gr/d de CHO; c) dieta rica en CHO, ejercicio (60 min de ciclismo al 70% del VO2 máx), 20 gr/d de Cr con 93 gr/d de CHO; o d) dieta normal, sin ejercicio y un placebo.	En los días 1 y 3 se determinaron los niveles de Cr plasmática, insulina, y eliminación. de creatina urinaria en 24 hs para evaluar la retención	Los resultados mostraron que la ingesta de carbohidratos (CHO) aumentó la retención de Cr debido al mayor incremento en los niveles de insulina, y que el ejercicio no brindó mayores beneficios.

Greenhaff y cols. (12)	8 varones activos, pero no altamente entrenados, ingirieron 20 gr/d de Cr por 5 d.	Antes y después de la suplementación, se extrajeron biopsias musculares en reposo y luego de 0, 20,60, 120 seg de recuperación luego de contracciones isométricas eléctricamente evocadas (20 contracciones x 1.6 seg con 1.6 seg de pausa entre contracciones)	Los sujetos tuvieron aumentos significativos en el peso (1.6 kg.). TCr en reposo (15%); la resíntesis de PCr fue similar a los 60 seg de recuperación pero 42 %> a los 120 seg de recuperación, luego de suplementación con Cr. Hubo evidencia de que no todos los sujetos respondieron a la suplementación con Cr.
Hultman y cols. (13)	31 varones ingirieron ya sea 20 gr/d de Cr por 6 días seguido por una ingesta de 2 gr/d durante 22 días o 3 gr/d de Cr durante 28 días.	Se determinó el contenido muscular de Cr y la eliminación de Cr en orina.	La ingesta de 20 gr/d de Cr por 6 días resultó en un aumento del 20 % en TCr. Ingerir 2 gr/de Cr de ahí en más, sirvió para mantener los niveles de TCr muscular. Sin embargo, los mismos declinaron dentro de los 30 días sin ingerir la dosis de mantenimiento de 2 gr/d. Ingerir 3 gr/d de Cr resultó en un aumento gradual de TCr muscular alcanzando los niveles de llenado en 28 días. La eliminación urinaria fue paralela a la ingesta.
Kurosawa y cols. (14)	4 varones y 1 mujer consumieron 30 gr/de Cr por 14 días.	Los sujetos realizaron ejercicios de prensión de baja y alta intensidad en los cuales se determinaron las concentraciones de Cr en sangre y de PCr en el antebrazo usando ^{31}P Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Además, se obtuvieron biopsias para medir las concentraciones musculares, de PCr y ATP. Luego los sujetos comenzaban suplementación y realizaban ejercicios de prensión con su brazo dominante (1 contracción al 30% de la contracción voluntaria máxima hasta el agotamiento) 6 veces por día por 14 días. Los pre-tests eran repetidos luego de la suplementación.	La suplementación con Cr aumentó la concentración sanguínea de Cr (47 veces) y también las concentración de Cr muscular relativa a los niveles de ATP en 11 % en el grupo no entrenado y 23 % en el entrenado. La suplementación con Cr aumentó la fuerza de prensión en el grupo no entrenado (20 %) y entrenado (35 %). No se observaron diferencias significativas en el tiempo hasta el agotamiento durante las contracciones de baja intensidad, a pesar de que los tiempos aumentaron un 23 y 96 % para el brazo desentrenado y entrenado, respectivamente.
Lemon y cols. (15)	7 varones activos ingirieron ya sea 20 gr/d de Cr o un placebo por 5 días. Luego, los sujetos cumplieron un período de lavado de 35 días, y después repitieron el experimento ingiriendo el suplemento alternativo.	Los sujetos realizaron 20 contracciones isométricas máximas (flexión plantar) de 30 seg con 16 seg de pausa luego de la ingesta de 5 días de Cr y de placebo. Se determinaron las concentraciones de PCr y ATP durante el ejercicio, usando ^{31}P RMN. Se extrajeron muestras sanguíneas para medir la Cr en suero.	La suplementación con Cr aumentó el peso en 1.3.kg., PCr/ATP un 8 % (p= 0.10), la fuerza total producida en un 11 %, y la fuerza máxima en un 10 %. Las tasas calculadas de fosforilación oxidativa y glucólisis fueron mayores con la suplementación. Además, hubo evidencia que el período de lavado de 35 días no fue lo suficientemente prolongado para que los niveles de TCR volvieran a los valores normales.

Ruden y cols. (16)	5 mujeres y 4 varones ingirieron 20 gr/d de Cr y un placebo por 4 d, separados por un período de lavado de 14 días.	Los sujetos realizaron un esfuerzo máximo en un cicloergómetro durante 30 seg antes y después de la suplementación. Antes y después del ejercicio, se determinó TCr y PCr en músculo.	La TCr muscular fue significativamente mayor luego de la suplementación con Cr (de 20 a 21 mmol/kg. más). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en las ganancias de PCr (Cr 6.4 vs. placebo 2.5 mmol/kg.). No hubo diferencias significativas en la potencia pico, potencia media, o disminución en la potencia.
Vanderberghe y cols. (17)	9 varones ingirieron un placebo, 0.5 gr/kg./d de Cr, o 0.5 gr/kg./d de Cr + 5 mg/kg./d de cafeína por 6 días.	Antes y después de la suplementación los sujetos realizaron tres contracciones máximas de flexión plantar seguidas por una serie de 90, 80, y 50 extensiones de rodilla con 2' de pausa. Una ^{31}P RMN de gemelo midió las concentraciones de ATP y PC en reposo y luego de la contracción isométrica. El torque del extensor dinámico de la rodilla fue medido usando un dinamómetro isoquinético.	La suplementación con Cr no afectó significativamente las concentraciones de ATP. Los niveles musculares de PCr fueron significativamente mayores, en un 4 a 6 % en ambos grupos que recibieron Cr. El torque aumentó significativamente en 10-23 % en el grupo con Cr, pero no en el que ingirió Cr y cafeína.
Vanderberghe y cols. (18)	Al azar, y con un diseño a doble – ciego, 19 mujeres desentrenadas ingirieron un placebo o 20 gr/d de Cr por 4 días. Luego tomaron 5 gr/d de allí en más, por 66 días. Una sub – muestra de 13 terminó luego en entrenamiento, mientras mantenía una baja dosis de suplementación. Fueron evaluadas 28 días después de terminar con la suplementación.	Antes y después de 4, 35, y 70 días de suplementación se determinó la PCr total, y el cociente PCr/ATP. Además, se llevaron a cabo evaluaciones de fuerza (30 contracciones máx. de brazo), de levantamiento y composición corporal a través del método hidrostático. La sub – muestra de 13 fue evaluada además a los 7, 28, y 70 días determinada la suplementación.	Por medio de RMN se determinó que la PCr y el cociente PCr/ATP aumentaron significativamente, 6 % luego de 4 días de suplementación en el grupo con Cr. Estos valores fueron mantenidos durante la fase de suplementación con dosis bajas. El volumen en orina no difirió entre los grupos; sin embargo, la suplementación con Cr elevó la Cr. La misma resultó en aumentos significativamente mayores en la fuerza máx. (20-25 %), rendimiento en ejercicio intervalado máximo (10-25 %, y masa magra (60 %), en comparación con el placebo. Luego de la finalización del entrenamiento, los aumentos en fuerza y masa magra fueron mantenidos en el grupo con Cr que ingirió 5 gr/d de Cr. Los niveles musculares de PCr disminuyeron luego de 28 días de terminada la suplementación. Sin embargo, los aumentos de masa magra se mantuvieron en el grupo con Cr.

Casey y cols. (19)	9 varones ingirieron 20 gr/d de Cr por 5 d.	Antes y después de la suplementación los sujetos realizaron 2 series de 30 seg de pedaleo. Se obtuvieron biopsias para determinar Cr total, ATP, y PCr.	La suplementación con Cr produjo aumentos significativos en PCr en reposo, tanto en fibras I cono II. El contenido total de Cr aumentó 23 mmol/kg. El trabajo total en ambas series de ejercicio aumentó un 4 %. Hubo una pérdida un 31 % menor en el ATP, a pesar de producir más trabajo en el grupo con Cr. Los cambios en la PCr en reposo en las fibras tipo II tuvieron una correlación positiva con los cambios en PCr durante el ejercicio y cambios en el trabajo total.
Bocque cols. (20)	Con un diseño a doble ciego y al azar, 23 varones deportistas entrenados en resistencia tomaron ya sea 20 gr/d de Cr por 7 días, y 2 gr/d de Cr por 35 días, o un placebo con sacarosa.	Los sujetos realizaron 1 RM de bíceps y se determinó la composición corporal por peso hidrostático antes y después de la suplementación.	Los sujetos que tomaron Cr tuvieron un aumento significativo en la fuerza en 1 RM (11.9 vs. 6.8 kg.). El peso (2 kg.) y la masa magra (1.6 kg.) aumentaron significativamente en el grupo con Cr pero no se observaron cambios en el grupo placebo.
Birch y cols. (21)	Diseño doble ciego y al azar, en el que 14 varones tomaron ya sea 20 gr/d de Cr, o una cantidad equivalente de placebo, por 5 días.	Los sujetos realizaron 3 sprints isoquinéticos máximos de 30" en bicicleta, con 4 min de recuperación entre sprints. Se obtuvieron muestras sanguíneas antes y después del ejercicio para determinar los niveles de amoniaco y lactato.	La potencia máxima aumentó significativamente (8 %) en el grupo con Cr durante el sprint 1. La potencia media (6 %) y el trabajo (9 %) fueron significativamente mayores en los sprints 1 y 2 luego de la ingesta de Cr. No se observaron diferencias significativas en el sprint 3. Los niveles plasmáticos de amoniaco disminuyeron luego de la suplementación con Cr. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los niveles de lactato sanguíneo.
Earnest y cols. (22)	Con un diseño a doble ciego y al azar, 10 varones entrenados en resistencia ingirieron, ya sea 20 gr/d de Cr o un placebo, por 28 días durante el entrenamiento.	Antes y después de la suplementación, los sujetos realizaron 3 test's de Wingate de 30" en bicicleta con 5' de pausa entre c/u; 1RM en press de banca, una repetición en press de banca de 70 % de 1RM. La composición corporal por método hidrostático.	La suplementación con Cr resultó en aumentos significativos en el trabajo realizado en los 3 test's de Wingate (15, 24, y 23 %); un aumento del 8 % en 1 RM en el press de banca en el grupo con Cr; un aumento del 43 % en el volumen de levantamiento; y un incremento de 1.7 kg. en el peso en los cuales la masa magra fue responsable de 1.6 kg. de dicho aumento ($p = 0.054$).

Greenhaff y cols. (23)	Diseño doble ciego y al azar, en el que 9 varones y 3 mujeres, activos, pero no altamente entrenados ingirieron ya sea 20 gr/d de Cr con 4 gr/d de glucosa, o 24 gr/d de glucosa por 5 días.	Los sujetos realizaron 5 series de 30 contracciones máximas de extensión de rodilla con 60" de pausa entre c/serie, en un dinamómetro isoquinético. Se tomaron muestras sanguíneas para medir el amoníaco plasmático .Y el lactato sanguíneo.	La suplementación con Cr produjo aumentos significativos en el torque pico total, durante las series 2 y 3, y alcanzaron significancia en la 4° serie. Además, el torque pico total en las últimas 10 repeticiones de la serie 1 fue significativamente mayor en el grupo con Cr. Los niveles de amoníaco plasmático fueron significativamente menores luego de la 4° y 5° serie en el grupo c/ Cr. No se observaron diferencias significativas entre grupos en los niveles de lactato.
Stout y cols. (24)	Diseño doble ciego y al azar, en el que 24 futbolistas de 2° división tomaron ya sea un polvo saborizado con 35 gr de glucosa (G); 5.25 gr de Cr c/1 gr de glucosa en un polvo saborizado (Cr); o, el polvo G con 5.25 gr de Cr (G/Cr). Los sujetos ingirieron estos suplementos 4 veces/día por 5 días, y 2 veces/d por 56 días, durante el entrenamiento de fuerza fuera de temporada.	Antes y después de la suplementación, se determinó la composición corporal por DEXA y realizaron 1RM en el press de banca, salto vertical, y sprints de 100 yardas.	En comparación con el grupo placebo, G/Cr tuvo aumentos significativamente mayores en masa magra (2.9 kg.), 1RM en press de banca (16 kg.) y en el rendimiento en el salto vertical (4.3 cm) mientras que el tiempo de sprint disminuyó (-0.29"). Los que tomaron Cr tuvieron > aumentos la masa magra (2.6 kg.), 1RM (4.4 kg.) y en salto (3.8 cm) y 0.22" < en el sprint en comparación con el grupo placebo pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas debido a la variabilidad entre sujetos.
Volek y cols. (25)	Diseño doble ciego y al azar, en el que 14 varones entrenados en fuerza ingirieron 25 gr/d e Cr, o placebo, por 7 días.	Los sujetos realizaron 5 series hasta el agotamiento con 10 RM en el press de banca con 2' de pausa entre series. Al día siguiente realizaron 5 series de 10 repeticiones de sentadilla c/salto con el 30 % de 1RM en sentadilla. Se evaluó la composición corporal midiendo pliegues cutáneos y, se determinó la concentración de lactato, antes y después de las series de ejercicio.	El peso aumentó significativamente 1.1 kg. sin diferencias significativas en la sumatoria de pliegues. La suplementación con Cr resultó en un aumento significativo del N° de reps. realizadas en las 5 series de press de banca y de sentadilla con salto.
Goldberg y cols. (26)	34 futbolistas de 1° División A y atletas ingirieron, ya sea 3 gr/ de Cr o un placebo, por 14 días, durante el entrenamiento.	Antes y después de la suplementación, se tomó el peso, salto vertical, y tiempo de sprint en 40 yardas. Además los sujetos hicieron 1RM en el press de banca, tests de deslizar la pierna y extensión.	El peso (0.9kg.) y el salto vertical (2.6 %) fueron significativamente mayores en el grupo con Cr. No se observaron diferencias significativas entre grupos en 1RM, tiempo de sprint extensión o deslizamiento de pierna.

Bosco y cols. (27)	Diseño doble ciego y al azar, en el que varones velocistas y saltadores de elite tomaron ya sea 20 gr/d de Cr o un placebo, por 5 días.	Los sujetos realizaron un test máximos de saltos continuos durante 45" y una carrera máxima en cinta hasta el agotamiento a 20 km/h (durando cerca de 60").	La suplementación con Cr promovió una mejoría del 7 % en el rendimiento en los saltos durante los primeros 15" del test de salto y del 5 % en el segundo segmento de 15". La carrera máxima hasta el agotamiento aumentó un 13 % en el grupo con Cr.
Almada y cols. (28)	Diseño doble ciego y al azar, en el que 41 jugadores de fútbol NCAA de 1° División ingirieron glucosa (G), glucosa con 3 gr/d de HMB cálcico o el suplemento G/HMB con 15.75 gr de Cr, por 28 días.	Los sujetos realizaron 12 x 6" sprints en cicloergómetro c/30" de pausa; levantaron carga en press de banca, sentadilla, y" cargada de potencia".	Se observó que los sujetos que tomaron Cr con GET/HMB tuvieron mayores aumentos en el promedio de trabajo durante los sprints (p = 0.06), en sentadilla (p = 0.08) y en cargada de potencia (p = 0.008).
Hamilton-Ward y cols. (29)	Diseño doble ciego y al azar, en el que 20 mujeres jugadoras de racquet tomaron ya sea un placebo o 25 gr/d de Cr, por 7 días.	Antes y después de suplementación realizaron evaluaciones de 1RM de rotación interna, y de flexión de codo hasta la fatiga.	No se observaron diferencias significativas entre grupos en la fuerza concéntrica y excéntrica en 1RM en rotación interna o en la flexión de codo hasta la fatiga. Hubo un aumento no significativo de 0.7 kg en el peso.
Johnson y cols. (30)	Diseño doble ciego y al azar, en que 18 varones y mujeres ingirieron ya sea placebo o 20 gr/d de Cr, por 6 días.	Antes y después de suplementación realizaron extensiones concéntricas y excéntricas de máxima potencia. Esto fue seguido por una evaluación de fatiga muscular isotónica.	La suplementación con Cr resultó en incrementos significativos en la máxima potencia concéntrica (6%) y excéntrica (9%), y en el trabajo total concéntrico (25%) y excéntrico (15%).
Kreider y cols. (31)	Diseño doble ciego y al azar, en que 25 jugadores de fútbol de 1° División A ingirieron ya sea un placebo con glucosa, electrolitos, y taurina, o este placebo con 15.75 gr/d de Cr por 28 días durante entrenamiento de resistencia/agilidad.	Antes y después de la suplementación los sujetos: 1) fueron evaluados en peso, agua corporal total, y composición corporal por DEXA; 2) se les extrajo muestras sanguíneas en ayunas; 3) realizaron 12 x 6" de sprints máximos en cicloergómetro con 30" de pausa; y 4) realizaron 1RM isotónica: press de banca, sentadilla, y cargada de potencia.	Los perfiles en sangre permanecieron dentro de lo normal para deportistas involucrados en entrenamientos intensos. Sin embargo sujetos que ingirieron Cr observaron mayores aumentos en creatinina, creatín quinasa, lactato dehidrogenasa, y ALT mientras que el cociente urea nitrogenada/creatinina fue menor. Además, se observaron efectos positivos en la modificación de lípidos. Los aumentos en el peso (2.4 kg.), en la masa magra y ósea (2.4 kg.) en el grupo con Cr fueron significativamente mayores que en el grupo placebo. El rendimiento de sprint durante las primeras 5 repeticiones y los aumentos en general en el volumen de levantamiento fueron significativamente mayores en el grupo con Cr.

Grindstaff y cols. (32)	Diseño doble ciego y al azar, en que 11 mujeres y 9 varones nadadores juniors de nivel regional y nacional, ingirieron ya sea 21 gr/d de Cr con 4 gr/d maltodextrina o 25 gr/d de maltodextrina. Por 9 días durante el entrenamiento.	Antes y después de la suplementación se tomó el peso, el agua corporal total, y la composición corporal a través de la medición de los pliegues cutáneos. Además, los sujetos realizaron 3 series de nado de 100 m estilo libre con 60" de pausa entre series y evaluaciones isokinéticas en un ergómetro para brazos de 20" con 60" de pausa.	El peso no tuvo un aumento significativo (0.5 kg) en el grupo con Cr. Sin embargo, hubo evidencias que la masa grasa ($p = .08$) la composición corporal ($p = .09$) fueron menores en el grupo Cr. Los tiempos de nado fueron menores en el grupo Cr (1.1"). Además, la suplementación con Cr disminuyó significativamente los tiempos en el segundo sprint (-093"s). Hubo datos de mejores tiempos para los tres sprints ($p = .057$). El trabajo con la extremidad superior en Cr fue significativamente mayor que en el placebo después de la serie de 20" (7.8 %) pero no fue significativamente mayor que el placebo en el 2° (5.3%) o 3° (0.5%) sprint.
Prevost y cols. (33)	18 sujetos tomaron un placebo con cloruro de calcio por 5 días antes de pre - evaluación. Luego, de manera doble ciego y al azar, tomaron ya sea el placebo o 18.75 gr/d Cr por 5 días antes del post-test y 2.25 gr/d de Cr cada día durante el post-test.	Antes y después de la suplementación pedalearon hasta el agotamiento a una intensidad del 150 % del VO_2 máx. bajo las siguientes condiciones: 1) pedaleo continuo hasta el agotamiento; 2) pedaleo intervalado 60" de esfuerzo con 120" de pausa; 3) pedaleo intervalado con 20" de esfuerzo por 40" de pausa; o 4) pedaleo intervalado con 10" de esfuerzo por 20" de pausa.	La suplementación con Cr provocó aumentos significativos en el trabajo total para todas las series de ejercicio, con los mayores incrementos en el protocolo de 10 x 20". Protocolo 1 (23.5%); Protocolo 2 (61%), Protocolo 3 (62%); Protocolo 4 (100%).
Ziegenfuss y cols. (34)	Diseño doble ciego y al azar, en que 33 varones y mujeres entrenados tomaron ya sea 0.35 gr/kg./d de Cr o un placebo con maltodextrina, por 3 días o 5 días.	Se determinó el volumen muscular del muslo y el agua intra y extracelular. Además, realizaron 6 x 10" sprints en cicloergómetro para determinar la potencia anaeróbica. Finalmente se determinó la producción total de proteínas ([^{15}N] glicina) en 3 sujetos para evaluar si la Cr afecta o no la síntesis/catabolismo de proteínas	Los resultados revelaron que el trabajo total en los últimos 5 x 10" sprints fue mayor en el grupo con Cr. El volumen del muslo aumentó 7% en 5 de 6 sujetos. El agua corporal total e intracelular aumentó 2-3%. El nivel de nitrógeno fue mayor ya sea a través del aumento en la síntesis de proteínas o por la menor degradación de proteínas. No se observaron efectos en el sexo o modo de entrenamiento.

Balsom y cols. (35)	En un diseño doble ciego ciega y al azar. 18 varones activos a bien entrenados ingirieron ya sea 30 g/d de Cr con 6 g/d de glucosa o 36 g/d de glucosa por 6 días.	Se realizó evaluaciones de tiempo de carrera en cinta hasta el agotamiento, con duraciones de 3-4 min y una carrera al aire libre de 6 km. Durante la carrera en cinta se determinó el VO_2 máximo. Se determinó frecuencia cardiaca post – esfuerzo, el lactato sanguíneo y los niveles de hipoxantina.	Los sujetos observaron un aumento significativo (0.9 kg) en el peso en el grupo con Cr. No hubo diferencias significativas entre los grupos, en el tiempo en cinta hasta el agotamiento (placebo +0.21 min, Cr +0.25 min). Luego de la carrera en cinta se produjeron aumentos significativos en el lactato. Hubo un aumento significativo en el tiempo de carrera en los 6 km quizás debido al aumento de peso
Dawson y cols. (36)	Diseño doble ciego y al azar, sobre 18 varones (estudio I) y 11 varones (estudio II), realizaron evaluaciones en condiciones basales y luego ingirieron ya sea 20 gr/d de Cr, o glucosa, por 5 días.	Estudio I Los sujetos realizaron 1 sprint de 10" en cicloergómetro antes de, y a uno y tres días después de la suplementación. Estudio II. Los sujetos que realizaron 6 x 6" sprints en un cicloergómetro con 30" de pausa entre sprints.	Estudio I: No hubo diferencias significativas entre el trabajo realizado antes y después de la suplementación en el sprint de 10". Estudio II: La suplementación con Cr provocó aumentos significativos en el trabajo total durante los 6 sprints x 6", el trabajo completo en el sprint 1, y la potencia pico.
Ferreira y cols. (37)	Diseño doble ciego y al azar, sobre 25 jugadores de fútbol de 1° División A; ingirieron ya sea un placebo con glucosa, electrolitos y taurina, o este placebo con 15.75 gr/d de Cr por 28 días durante el entrenamiento.	Antes y después de la suplementación los sujetos: 1) realizaron 12 sprints máximas en cicloergómetro de 6" con 30" de pausa; y 2) realizaron una evaluación de repetición máximas en press de banca isotónico y en sentadilla de resistencia/agilidad.	El rendimiento de sprint durante los primeros 5 sprints, el volumen de levantamiento en el press de banca y los aumentos totales en el volumen de levantamiento fueron significativamente mayores en el grupo con Cr.
Harris y cols. (38)	Diseño doble ciego y al azar, sobre 10 corredores varones entrenados en media distancia; que tomaron ya sea un placebo o 30 gr/d de Cr con 5 gr/d de glucosa, por 6 días.	Antes y después de la suplementación los sujetos realizaron 4 carreras máximas de 300 m con 4' de pausa. Al día siguiente, realizaron 4 carreras de 1.000 m con 3 min de descanso.	La suplementación con Cr resultó en una disminución significativa en los tiempos finales en 300 y 1.000 m. Además, el tiempo total para correr los 4 x 1000 m fue significativamente menor en el grupo con Cr. Los mejores tiempos en 300 m y 1.000 m fueron reducidos significativamente en 0.3" y 2.1" en el grupo con Cr.
Kirksey y cols. (39)	Diseño doble ciego y al azar, sobre 16 atletas varones y 20 atletas mujeres que ingirieron ya sea 0.3 gr/d de Cr o un placebo, por 42 días, durante el período preparatorio.	Antes y después de la suplementación se determinó la composición corporal por hidrodensitometría y pliegues cutáneos. Además se realizaron saltos verticales y 5 test de Wingate de 30" en cicloergómetro.	La suplementación con Cr provocó aumentos significativos en la masa magra (4.8 vs. 3.5 kg.) y en la potencia pico media en el test de Wingate (106 vs. 38N). No se observaron efectos de grupo, de tiempo, ni de sexo.
Leenders y cols. (40)	Diseño doble ciego y al azar, en el que 6 nadadores tomaron ya sea 20 g/d de Cr o un placebo, por 14 días durante el entrenamiento.	Durante en entrenamiento y durante las series de rendimiento, los sujetos realizaron series intervaladas de 6 reps. de 50 m con 180" de pausa, 10 x 25 m con 60" de pausa y 12 x 100 con 150" de pausa.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los tiempos de sprint en 10 x 25m o 12 x 100m. Sin embargo, los tiempos en los 6 x 50 fueron significativamente menores. Además, se observó una tendencia lineal significativa para la velocidad de nado en la serie intervalada en el grupo con Cr.

Earnest y cols. (41)	Diseño doble ciego y al azar, en el que 8 varones y 7 mujeres activos, fueron suplementados con 20 gr/d de Cr o un placebo, por 5 días.	Los sujetos completaron la adaptación y las series de base para establecer las intensidades que provoquen fatiga en los 90-600". Luego realizaron 3 series experimentales luego de 5 días de suplementación para evaluar los efectos de la suplementación con Cr sobre el tiempo hasta el agotamiento, a varias intensidades de esfuerzo.	Los sujetos que ingirieron Cr produjeron trabajo significativamente mayor debido a su efecto sobre la extensión del tiempo de ejercicio principalmente a las intensidades más elevadas.
Rossiter y cols. (42)	Diseño doble ciego y al azar, sobre 19 remeros de nivel competitivo, que tomaron ya sea 0.25 gr/kg./d de Cr, o un placebo, por 5 días.	Se estimó el consumo total de Cr monitoreando la eliminación en orina. Los sujetos remaron 1.000 m para evaluar los efectos ergogénicos de la Cr sobre el rendimiento en remo.	El consumo total de Cr durante los 5 días promedió 35 g, con un consumo muscular estimado de 38 mmol/kg. No se observó cambio en el tiempo de rendimiento para el grupo placebo (214 a 214"). Sin embargo, el tiempo de rendimiento fue significativamente menor en el grupo con Cr (211 a 208.7"). El aumento en el consumo de Cr no estuvo significativamente correlacionado con tiempos de rendimiento.
Earnes y cols. (43)	Diseño doble ciego y al azar, sobre 11 varones entrenados, que tomaron ya se 20 gr/d de Cr con 4 g/d de glucosa por 4 día, seguido por 10 gr/d de Cr por 6 días o un placebo.	Antes y después de la suplementación realizaron 2 carreras en cinta ergométrica. Hasta el agotamiento a 214 m/min con una pendiente determinada a provocar fatiga dentro de los 90". Las carreras eran separadas por una pausa de 8 min. Se determinaron los niveles de lactato sanguíneo antes y después del ejercicio.	No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los cambios de peso. La suplementación con Cr mejoró significativamente. En el tiempo total hasta el agotamiento. (Placebo 166 a 163.8; Cr 176.5 a 182.2 s). La mayor mejoría se observó en la segunda carrera. El lactato post – esfuerzo fue significativamente mayor en el grupo con Cr.
Nelson y cols. (44)	19 corredores y 9 corredoras entrenados, realizaron pre-test y luego ingirieron 20 gr/d de Cr, por 7-8 días.	Antes y después de la suplementación hicieron una evaluación máxima progresivo para determinar el VO_2 máx. y el umbral anaeróbico ventilatorio. Además se determinaron las concentraciones de lactato y amonio, antes y después del ejercicio.	No se observaron cambios significativos en el VO_2 pico. Sin embargo, la suplementación con Cr resultó en un aumento significativo en el umbral anaeróbico (67 a 74 %). Además, hubo una disminución significativa en el lactato, y en el amonio.

Jacobs y cols. (45)	Diseño doble ciego y al azar, sobre 26 varones y mujeres; que tomaron ya sea 20 gr/d de Cr o un placebo, por 5 días.	Los sujetos realizaron ejercicio hasta el agotamiento a una intensidad equivalente al 125% del VO_2 máx, antes, después de 5 días de suplementación, y 7 días después de terminar con la misma. Durante c/serie se determinó el tiempo hasta el agotamiento y el máximo déficit de oxígeno acumulado durante cada ejercicio.	La suplementación con Cr aumentó significativamente el tiempo hasta el agotamiento a los 5 días después de la suplementación con al misma (130 a 141" o 8 %) y permaneció incrementada después de 7 días de terminada la suplementación (139" o 7 %). Además el déficit de oxígeno aumentó significativamente un 9 % luego de 5 días y permaneció elevado un 7 % después de 7 días de terminada la suplementación.

Tabla 1. *Resumen de los estudios que investigaron el valor ergogénico de la suplementación con creatina sobre la bioenergética muscular y el rendimiento*

Tipo de Ejercicio/Rendimiento	**Referencias**
1 RM (una repetición máxima) y/o pico de potencia	17,18,20-25,30,34,39,63
Salto vertical	24,26,27
Series multiples de contracciones musculares máximas	14,15,17,18,22,23,25,27-31
Esprint aislados de 6 a 30''	8,19,21,22,23,24,28,32-34,37
Sprints repetitivos	8,21,22,28,31-34,36-40,47
Ejercicio de 1,5 a 5 minutos	38,41-43
Incremento del umbral ventilatorio anaeróbico	44
Incremento de la capacidad máxima de ejercicio	45

Tabla 2. *Resumen del tipo de ejercicio o de las condiciones del ejercicio en las cuales han sido reportados beneficios ergogénicos de la suplementación con creatina.*

EFECTOS SOBRE EL RENDIMIENTO

La mayoría de los estudios que investigaron el valor ergogénico de la suplementación con creatina de corta (5 a 7 días) y larga (20 a 25 g/d por espacio de 5 a 7 días y 2 a 25 g/g luego) duración han encontrado que la suplementación con creatina incrementa significativamente el fuerza, la potencia, el rendimiento en el sprint, y el trabajo realizado durante series múltiples de contracciones musculares a intensidad máxima (ver Tabla 1 y 2).

Por ejemplo, Volek y cols. (25) reportaron que la suplementación con creatina (25 g/d por 7 días) resulto en un aumento significativo de la cantidad de trabajo realizado durante cinco series de press de banca y de saltos desde sentadilla (SJ) en un grupo experimental comparado con un grupo placebo. Harris y cols. (38) reportaron que con suplementación con creatina (30 g/d durante 6 días, lograron incrementos significativos en el rendimiento en sprint durante series de carreras de 300 a 1000 m. Kreider y cols. (31) reportaron que 28 días de suplementación con creatina (15,75 g/d) durante un período de entrenamiento de fuerza y agilidad, fuera de la temporada de fútbol, resulto en incrementos significativos en el rendimiento en sprints repetidos (en los primeros 5 de 12 sprints de 6'' con una pausa de 30'' entre cada sprint) y en el volumen de carga levantado en esfuerzos isotónicos máximos en press de banca, sentadilla, y cargada de potencia. La mejora en la capacidad del ejercicio ha sido atribuida al incremento en el contenido de Cr y PCr (4, 5, 8-19, 42,46) particularmente en las fibras musculares tipo II (19, 46), a una mayor resíntesis de PCr (4, 8, 15-17, 19), a la mejora de la eficiencia metabólica (8, 19, 21, 23, 44, 47), y a que la mayor calidad del entrenamiento promueve mayores adaptaciones al entrenamiento (18, 20, 22, 24, 26, 28, 31, 32, 37, 39, 40, 59, 63).

Sin embargo, no todos los estudios han encontrado incrementos en el rendimiento (ver Tabla 3). La suplementación parece ser menos ergogénica cuando el régimen de suplementación es menor a 20 g/d por espacio de 5 días (16, 49, 54) o cuando

se lleva a cabo una suplementación con dosis bajas (2 a 3 g/d) sin un período inicial de carga con dosis más altas (26, 48).Los estudios que usaron muestras relativamente pequeñas (ej. <6 sujetos por grupo) o que emplearon diseños experimentales con entrecruzamiento, con un período de lavado menor a cinco semanas entre los intentos (9, 15, 16, 49), no han encontrado beneficios ergogénicos. La suplementación con creatina puede ser menos ergogénica dependiendo de la cantidad de trabajo realizado, y de la duración de las pausas realizadas.

Tipo de ejercicio	Referencias
1 RM (una repetición máxima)	29
Trabajo realizado durante contracciones musculares de baja intensidad	14
Trabajo realizado durante contracciones de alta intensidad.	48
Sprints aislados de 6 a 30''	16,26,36,49
Sprints repetitivos (pausa de 5 a 25")	50-54
Ejercicio > 60''	9,46,50,55,56

Tabla 3. *Resumen de los tipos de ejercicio o de las condiciones del ejercicio en las cuales ha sido reportado que la suplementación con cretina no provee beneficios ergogénicos.*

Efectos	Referencias
Incrementos significativos en la masa corporal total luego de regimenes de suplementación de corta duración	8,11,12,15,17,25,35,47,52
Efectos no significativos en la masa corporal total luego de regimenes de suplementación de corta duración.	29,32,53,55,56,69
Incrementos significativos de la masa corporal total luego de un período de suplementación de larga duración.	18,20,22,24,26,39,59,63,64,65,67
Incrementos significativos de la masa magra	18,20,22,24,34,39,59,63,64,65

Tabla 4. *Efectos de la creatina sobre la masa corporal.*

EFECTOS SOBRE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

La Tabla 4 muestra los estudios que evaluaron los efectos de la suplementación con creatina sobre la composición corporal y la masa magra. La mayor parte de los estudios indican que la suplementación con creatina de corta duración (20 a 25 g/d por espacio de 5 a 7 días) incrementa la masa corporal total en aproximadamente 0,7 a 1,6 kg (12, 15, 17, 34, 35). Se cree que el incremento del peso corporal se produce debido a una retención de agua estimulada por la creatina y a un aumento de la síntesis proteica (3, 15, 34, 61, 62). Por ejemplo, Ziegenfuss et al. (34) reportaron que 5 días de suplementación con creatina incrementaron los niveles de nitrógeno por un aumento de la síntesis proteica o por una reducción de la degradación proteica. El aumento de la masa corporal era acompañado de un aumento de un 7 % en el volumen muscular del muslo, determinado por resonancia magnética nuclear (MRI) y de un incremento del volumen de los fluidos intra y extracelular de un 2-3 %.

Un cierto número de estudios de larga duración (7 a 140 días) que investigaron los efectos de la creatina sola, o la contenida en suplementos (20 a 25 g/d por espacio de 5 a 7 días y 2 a 25 g/g después) sobre la composición corporal durante el entrenamiento, reportaron aumentos significativos de la masa corporal total (18, 20, 22, 31, 58, 63, 65) y en la masa magra (18, 20, 22, 24, 31, 39, 58, 59, 63, 65). Las ganancias observadas en la masa corporal total y en la masa magra fueron de 0, 8 a 3 kg más grandes en los sujetos experimentales que en los controles dependiendo de la duración y de la cantidad de suplementación (18, 20, 22, 24, 31, 39, 59, 63, 65). Además, estas ganancias fueron asociadas a una capacidad aumentada de esprintar y a ganancias en la fuerza (18, 20, 22, 24, 31, 39, 59, 63, 65), sin ningún cambio en el agua corporal total expresada como un porcentaje del peso corporal total (31, 34, 55, 58, 59, 64, 65).

Vanderberghe et al. (11) reportó que a mujeres a las que se les administro creatina (20 g/d por 4 días, seguido de 5 g/d por 66 días) durante un período de entrenamiento de la fuerza, incrementaron significativamente la masa magra en comparación con un grupo placebo. Estas ganancias fueron mantenidas durante un período subsiguiente de 70 días de desentrenamiento, en donde continuaba la suplementación (5 g/d). Las ganancias en la masa magra fueron mantenidas 28 días después de finalizada la suplementación, a pesar de que los niveles musculares de PCr habían retornado cerca de los valores pre-suplementación. Consecuentemente, es improbable que la retención de fluidos estimulada por la creatina pueda justificar toda la ganancia de masa magra observada en este estudio. Algunos investigadores han hipotetizado que la creatina puede estimular una ganancia inicial de fluido intracelular, que sirve para incrementar la presión osmótica celular y estimular la síntesis proteica (3, 31, 34). Las ganancias en la masa magra y en la fuerza observadas luego, pueden ocurrir debido a un aumento en la síntesis proteica y a la habilidad del atleta de mantener un volumen de entrenamiento mayor, lo que provoca un aumento en la cantidad de tejido magro. Sin embargo, es necesaria más investigación para evaluar los efectos de la suplementación con creatina sobre la síntesis proteica, la retención de fluidos y la composición corporal antes de que sean establecidas conclusiones definitivas.

EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CREATINA SOBRE LOS MARCADORES DEL ESTADO MEDICO

Los niveles séricos de creatina se incrementan por varias horas luego de la ingestión de una dosis de 5 g de creatina (5, 15). La captación de creatina dentro del músculo ocurre principalmente durante los primeros días de la suplementación con la misma (5, 42). Los excesos de creatina ingerida se excretan después, principalmente como creatina en la orina, con pequeñas cantidades convertidas en creatinina o urea (1, 3, 5, 42). Ha sido reportado que los niveles séricos de creatinina no se ven afectados (68, 69), o se ven ligeramente incrementados (31, 67) luego de 28 (31), 56 (68, 69) y 365 días (67) de suplementación con creatina. Ha sido sugerido que el aumento de la creatinina sérica y en la orina reflejan un incremento en la liberación y en el ciclo de la creatina intramuscular como consecuencia de un aumento del intercambio de las proteínas miofibrilares en respuesta a la suplementación con creatina y no debido a un origen patológico (3, 31, 69).

Los estudios que investigaron los efectos de la suplementación con creatina sobre las enzimas musculares y hepáticas no han encontrado ningún efecto (67, 68) o incrementos moderados en los niveles de creatín quinasa (31, 68), lactato dehidrogenasa (31) y aspartato aminotransferasa (31) luego de 28 y 56 días de suplementación. Los niveles incrementados de CK, LDH, AST reportados luego de la suplementación con creatina estuvieron dentro de los límites normales para atletas que realizan entrenamientos de alta intensidad y pueden reflejar una mayor concentración o actividad de la CK y en la habilidad de mantener volúmenes de entrenamiento más grandes.

De manera interesante, los atletas que ingirieron creatina tuvieron un menor índice nitrógeno/creatina (31). La urea es un marcador de la degradación proteica. El ejercicio intenso promueve cierto grado de degradación proteica, la magnitud de la degradación puede ser evaluada en parte, midiendo la magnitud del cambio de la urea sérica y de la excreción urinaria de urea. Aunque el ejercicio intenso puede también incrementar los niveles urinarios y séricos de creatinina, el incremento es relativamente pequeño. Consecuentemente, el incremento en el índice urea/creatinina es usado como un marcador general del catabolismo. Estos descubrimientos sugieren que a pesar de los modestos incrementos observados en los niveles séricos de CK, LDH y AST, los sujetos que ingirieron creatina pueden haber experimentado un menor catabolismo durante el entrenamiento (31).

Ha sido reportado que la suplementación con creatina posiblemente afecta los perfiles lipídicos de pacientes varones y mujeres de mediana edad que tienen lípidos altos, y de atletas varones. Earnest y cols (69) reportaron que 56 días de suplementación con creatina resultaron en una disminución significativa del colesterol total (5 a 6 % a los 28 y 36 días respectivamente) y de los triglicéridos (23 y 22 % a los 28 y 56 días, respectivamente) en pacientes con triglicéridos medianamente altos. Una respuesta similar fue observada con las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Kreider et al. (31) reportaron que 28 días de suplementación con creatina incrementaron las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un 13 %, mientras que las VLDL disminuyeron un 13 % y el índice colesterol total/HDL disminuyo un 7 %. Aunque todavía es necesaria investigación adicional, estos hallazgos sugieren que la suplementación con creatina puede tener efectos beneficiosos sobre la salud al modificar los lípidos sanguíneos.

Finalmente, ha sido reportado que la administración intravenosa de fosfocreatina incrementa el metabolismo del miocardio y reduce la incidencia de fibrilación ventricular en pacientes con cardiopatía isquémica (60, 70-74). Consecuentemente, hay interés en determinar el efecto de la suplementación oral con creatina sobre la función del corazón y en la capacidad en ejercicio de pacientes con enfermedades cardíacas.

Gordon y cols. (75) reportaron que la suplementación con creatina (20g/d por 10 días) no mejoró la fracción de eyección en pacientes con disfunción cardiaca, con una fracción de eyección menor al 40 %. Sin embargo la suplementación con creatina incremento significativamente el rendimiento en el ejercicio de extensión de rodillas (21 %), el torque pico (5 %) y el rendimiento en bicicleta ergométrica (10 %). Colectivamente estos hallazgos sugieren que la administración de fosfocreatina y/o la suplementación oral con creatina poseen algún valor terapéutico en los pacientes con enfermedad cardiaca. Aunque en necesaria más investigación para evaluar los efectos de la suplementación con creatina a largo plazo sobre el estado de salud, hay estudios disponibles que sugieren que la suplementación con creatina es médicamente segura y que puede proveer beneficios para la salud, cuando es tomada en las dosis sugeridas en la literatura.

1. Una posible supresión de la síntesis endógena de creatina.
2. Un posible aumento del stress renal y daño hepático.
3. Reportes de calambres musculares cuando se ejercita en calor
4. Anecdotal reports of muscle strains and pulls 4. reportes de tirones y lesiones musculares.
5. Efectos desconocidos de la suplementación con creatina a largo plazo.

Tabla 5. *Efectos colaterales y reportes que existen en la literatura popular acerca de la suplementación con creatina.*

EFECTOS COLATERALES E INQUIETUDES

El único efecto colateral que ha sido reportado en estudios clínicos que investigaron a la suplementación con creatina en dosis de 1,5 a 25 g/d durante 3 a 365 días en pacientes en períodos pre y post operatorios, sujetos desentrenados, y atletas de elite, ha sido la ganancia de peso (3). Sin embargo, en ciertas publicaciones y propagandas de suplementos, han sido mencionados un cierto número de reportes acerca de posibles efectos colaterales de la suplementación con creatina (ver Tabla 5). Debe ser destacado que esta información sale de reportes insubstanciales y puede no estar relacionada a la suplementación con creatina. No hay ninguna evidencia de estudios clínicos bien controlados que indiquen que la suplementación con creatina causa alguno de estos efectos colaterales. No obstante, ya que muchas de estas inquietudes han recibido recientemente una atención significativa de los medios, está garantizada una breve discusión en torno a la validez de estas inquietudes.

Han sido expresadas algunas inquietudes relacionadas a si la suplementación con creatina puede causar un efecto a largo plazo de supresión de la síntesis endógena de creatina. Ha sido reportado que la síntesis de creatina declina durante períodos de ingesta de creatina incrementada (1, 3, 13). Sin embargo, no hay evidencias de que la suplementación con creatina cause una supresión a largo plazo de la síntesis de creatina.

Ya que la creatina es un aminoácido, ha sido sugerido que la suplementación con creatina puede incrementar el stress renal y causar daño en el hígado. De este modo, Poortmans y cols. (76) reportaron que la suplementación con creatina (20 g/d por 5 días) no afecto a ningún marcador del stress renal.

Consecuentemente, no hay evidencia de que la suplementación con creatina incremente el stress renal cuando se ingiere en las dosis recomendadas.

Hay ciertos reportes de que atletas que entrenan en el calor o en condiciones húmedas pueden experimentar una mayor incidencia de calambres cuando toman creatina. Los que proponen esta teoría sugieren que la suplementación con creatina puede causar grandes entradas de fluidos dentro del músculo, lo que altera el estado de los electrolitos, promueve la deshidratación y/o incrementa el stress térmico. Sin embargo, ningún estudio ha reportado que la suplementación con creatina cause calambres, deshidratación, o cambios en la concentración de electrolitos, algunos de estos estudios evaluaron a atletas altamente entrenados durante períodos de alta intensidad de entrenamiento (24, 25, 31, 32, 38-42, 48, 50, 52, 56, 63, 64, 65).

Han sido expresados reportes de efectos colaterales a largo plazo desconocidos. Ya que todavía no se han realizado estudios clínicos bien controlados a largo plazo y de larga duración (> a un año) debe ser destacado que los atletas han estado usando a la creatina como un suplemento nutricional por más de 10 años. Este autor no se ha enterado de ninguna complicación médica significativa que este directamente vinculada a la suplementación con creatina.

Consecuentemente, a partir de las investigaciones disponibles parece que la suplementación con creatina es médicamente segura, cuando esta última es ingerida en las dosis descriptas en la literatura.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

Basándose en la literatura disponible, puede afirmarse que la suplementación con creatina de corta duración, incrementa la fuerza y potencia máxima en un 5 a 15 %, el trabajo realizado durante series de máximo esfuerzo muscular en un 5 a 15 %, el rendimiento en esfuerzos aislados de sprint en un 1 a 5 % y el trabajo realizado durante sprints repetitivos en un 5 a 15 % (ver Tabla 2). Ha sido reportado que la suplementación con creatina, o con la creatina contenida en suplementos, a largo plazo (15 a 25 g/d por 5 a 7 días y 2 a 25 g/d después por 7 a 84 días), promueve ganancias significativas en la fuerza, el rendimiento en el sprint, y en la masa magra durante el entrenamiento en sujetos experimentales comparados con los controles (20, 28, 22, 24, 31, 39, 40, 58, 59). Sin embargo, no todos los estudios han reportado beneficios ergogénicos, posiblemente debido a diferencias intra-sujeto en la respuesta a la suplementación con creatina, la duración de la suplementación, el criterio de evaluación de los ejercicios y/o la duración de las pausas entre las series repetidas de ejercicio (ver Tabla 3). El único efecto colateral de la suplementación con creatina, reportado en la literatura científica, ha sido la ganancia de peso (3). Consecuentemente, basándose en la literatura disponible, parece que la suplementación con creatina es una estrategia nutricional segura y efectiva para aumentar el rendimiento durante el ejercicio.

Las investigaciones futuras sobre los efectos de la suplementación con creatina deberían: (a) incluir la producción de proteínas, cinética de la creatinina, flujo enzimático muscular y hepático, metabolismo del colesterol y de los lípidos, medición del aumento de la masa magra; (b) determinar el valor terapéutico y la seguridad médica de la suplementación con creatina; (c) medir los efectos de la suplementación con creatina en el volumen, la intensidad, y el rendimiento en distintos eventos deportivos y (d) determinar si los reportes de incidencia de calambres musculares y lesiones musculoesqueléticas tienen alguna validez en atletas que toman creatina durante el entrenamiento.

El autor quiere agradecer a muchas de las personas, investigadores asistentes, y colegas de la Universidad de Memphis que han contribuido en los estudios que investigaron el valor ergogénico y la seguridad medica de la suplementación con creatina.

REFERENCIAS

1. Chanutin A (1926). The fate of creatine when administered to man. *J Biol Chem; 67: 29-41*
2. Greenhaff P, Bodin K, Harris R, Hultman E, Jones D, McIntyre D et al (1993). The influence of oral creatine supplementation on muscle phosphocreatine resynthesis following intense contraction in man. *J Physiol; 467: 75P*
3. Tullson P, Rundell K, Sabina R, Terjung R (1996). Creatine analogue beta-guanidinopropionic acid alters skeletal muscle AMP deaminase activity. *Am J Physiol; 270: C76-85*
4. Kreider R (1995). Effects of creatine loading on muscular strength and body composition. *Str Cond; Oct: 72-3*
5. Febbraio M, Flanagan T, Snow R, Zhao S, Carey M (1995). Effect of creatine supplementation on intramuscular TCr, metabolism and performance during intermittent, supramaximal exercise in humans. *Acta Physiol Scand; 155: 387-95*
6. Green A, Sewell D, Simpson L, Hulman E, Macdonald I, Greenhaff P (1996). Creatine ingestion augments muscle creatine uptake and glycogen synthesis during carbohydrate feeding in man. *J Physiol; 491: 63*
7. Green A, Simpson E, Littlewood J, Macdonald I, Greenhaff P (1996). Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feedings in humans. *Acta Physiol Scand; 158: 195-202*
8. Kurosawa Y, Iwane H, Hamaoka T, Shimomitsu T, Katsumura T, Sako T et al (1997). Effects of oral creatine supplementation on high-and low-intensity grip exercise performance. *Med Sci Sport Exerc; 29: S251*
9. Lemon P, Boska M, Bredle D, Rogers M, Ziegenfuss T, Newcomer B (1995). Effect of oral creatine supplementation on energetic during repeated maximal muscle contraction. *Med Sci Sport Exerc; 27: S204*
10. Ruden T, Parcell A, Ray M, Moss K, Semler J, Sharp R et al (1996). Effects of oral creatine supplementation on performance and muscle metabolism during maximal exercise. *Med Sci Sport Exerc; 28: S81*
11. Vandenberghe K, Gillis N, Van Leemputte M, Van Hecke P, Vanstapel F, Hespel P (1996). Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. *J Appl Physiol; 80: 452-7*
12. Vanderberghe, K., Goris M., Van Hecke P., Van Leeputte M., Vangerven L., Hespel P (1997). Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance-training. *J Appl Physiol; 83: 2055-63*
13. Casey A, Constantin-Teodosiu D, Howell D, Hultman E, Greenhaff P (1996). Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. *Am J Physiol; 271: E31-7*
14. Becque B, Lochmann J, Melrose D (1997). Effect of creatine supplementation during strength training on 1 RM and body

composition. *Med Sci Sport Exerc; 29: S146*
15. Birch R, Noble D, Greenhaff P (1994). The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man. *Eur J Appl Physiol; 69: 268-70*
16. Earnest C, Snell P, Rodriguez R, Almada A, Mitchell T (1995). The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition. *Acta Physiol Scand; 153: 207-9*
17. Stout J, Eckerson J, Noonan D, Moore G, Cullen D (1997). The effects of a supplement designed to augment creatine uptake on exercise performance and fat free mass in football players. *Med Sci Sport Exerc; 29: S251*
18. Volek J, Kraemer W, Bush J, Boetes M, Incledon T, Clark K, Lynch J (1997). Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. *J Am Diet Assoc; 97: 765-70*
19. Goldberg P, Bechtel P (1997). Effects of low dose creatine supplementation on strength, speed and power by male athletes. *Med Sci Sport Exerc; 29: S251*
20. Bosco C, Tihanyi J, Pucspk J, Kovacs I, Gobossy A, Colli R et al (1997). Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance. *Int J Sports Med; 18: 369-72*
21. erreira M, Wilson M, Grindstaff P, Plisk S, et al (1997). Effects of calcium -HMB supplementation with or without creatine during training on strength and sprint capacity. *FASEB J; 11: A374*
22. Hamilton-Ward K, Meyers M, Skelly W, Marley R, Saunders J (1997). Effect of creatine supplementation on upper extremity anaerobic response in females. *Med Sci Sport Exerc; 29: S146*
23. Johnson K, Smodic B, Hill R (1997). The effects of creatine monohydrate supplementation on muscular power and work. *Med Sci Sport Exerc; 29: S251*
24. Kreider R, Ferreira M, Wilson M, Grindstaff P, Plisk S, Reinhardy J et al (1998). Effects of creatine supplementation on body composition, strength and sprint performance. *Med Sci Sport Exerc; 30: 73-82*
25. Grindstaff P, Kreider R, Bishop R, Wilson M, Wood L, Alexander C et al (1997). Effects of creatine supplementation on repetitive sprint performance and body composition in competitive swimmers. *Int J Sport Nutr; 7: 330-46*
26. Prevost M, Nelson A, Morris G (1997). The effects of creatine supplementation on total work output and metabolism during high-intensity intermittent exercise. *Res Q Exerc Sport; 68: 233-40*
27. Ziegenfuss T, Lemon P, Rogers M, Ross R, Yarasheski K (1997). Acute creatine ingestion: effects on muscle volume, anaerobic power, fluid volumes, and protein turnover. *Med Sci Sports Exerc; 29: S127*
28. Dawson B, Cutler M, Moody A, Lawrence S, Goodman C, Randall N (1995). Effects of oral creatine loading on single and repeated maximal short sprints. *Aust J Sci Med Sport; 27: 56-61*
29. Ferreira M, Kreider R, Wilson M, Grindstaff P, Plisk S, Reinhardy J et al (1997). Effects of ingesting a supplement designed to enhance creatine uptake on strength and sprint capacity. *Med Sci Sport Exerc; 29: S146*
30. Harris R, Viru M, Greenhaff P, Hultman E (1993). The effect of oral creatine supplementation on running performance during maximal short term exercise in man. *J Physiol; 467: 74P*
31. Kirksey K, Warren B, Stone M, Stone M, Johnson R (1997). The effects of six weeks of creatine monohydrate supplementation in male and female track athletes. *Med Sci Sport Exerc; 29: S145*
32. Leenders N, Lesniewski L, Sherman W, Sand G, Sand S, Mulroy M, Lamb D (1996). Dietary creatine supplementation and swimming performance. Overtraining and Overreaching in Sport Conference.. *Abstracts; 1: 80*
33. Earnest C, Stephens D, Smith J (1997). Creatine ingestion effects time to exhaustion during estimation of the work rate-time relationship. *Med Sci Sport Exerc; 29: S285*
34. Rossiter H, Cannell E, Jakeman P (1996). The effect of oral creatine supplementation on the 1000 m performance of competitive rowers. *J Sports Sci; 14: 175-9*
35. Earnest C, Almada A, Mitchell T (1997). Effects of creatine monohydrate ingestion on intermediate duration anaerobic treadmill running to exhaustion. *J Strength Cond Res; 11: 234-8*
36. Nelson A, Day R, Glickman-Weiss E, Hegstad M, Sampson B (1997). Creatine supplementation raises anaerobic threshold. *FASEB J; 11: A589*
37. Jacobs I, Bleue S, Goodman J (1997). Creatine ingestion increases anaerobic capacity and maximum accumulated oxygen deficit. *Can J Appl Physiol; 22: 231-43*
38. Myburgh K, Bold A, Bellinger B, Wilson G, Noakes T (1996). Creatine supplementation and sprint training in cyclists: metabolic and performance effects. *Med. Sci. Sport Exerc; 28: S81*
39. Balsom P, Ekblom B, Sjodin B, Hultman E (1993). Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise. *Scand J Med Sci Sport; 3: 143-9*
40. Thompson C, Kemp G, Sanderson A, Dixon R, Styles P, Taylor D et al (1996). Effect of creatine on aerobic and anaerobic metabolism in skeletal muscle in swimmers. *Br J Sports Med; 30: 222-5*
41. Odland L, MacDougall J, Tarnopolsky M, Elorriage A, Borgmann A, Atkinson S (1994). The effect of oral creatine supplementation on muscle phosphocreatine and power output during a short-term maximal cycling task. *Med Sci Sport Exerc; 26: S23*
42. Burke L, Pyne D, Telford R (1996). Effect of Oral creatine supplementation on single-effort sprint performance in elite swimmers. *Int J Sport Nutr; 6: 222-33*
43. Cooke W, Grandjean P, Barnes W (1995). Effect of oral creatine supplementation on power output and fatigue during bicycle ergometry. *J Appl Physiol; 78: 670-3*
44. Mujika I, Chatard J, Lacoste L, Barale F, Geyssant A (1996). Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers. *Med Sci Sport Exerc; 28: 1435-41*
45. Redondo D, Dowling E, Graham B, Almada A, Williams M (1996). The effect of oral creatine monohydrate supplementation on running velocity. *Int J Sport Nutr; 6: 213-21*
46. Barnett C, Hinds M, Jenkins D (1996). Effects of oral creatine supplementation on multiple sprint cycle performance. *Aust J Sci Med. Sport; 28: 35-9*
47. Terrilion K, Kolkhorst F, Dolgener F, Joslyn S (1997). The effect of creatine supplementation on two 700-m maximal running bouts.

Int J Sport Nutr; 7: 138-43
48. Godly A, Yates J (1997). Effects of creatine supplementation on endurance cycling combined with short, high-intensity bouts. *Med Sci Sport Exerc; 29: S251*
49. Stroud M, Holliman D, Bell D, Green A, MacDonald I, Greenhaff P (1994). Effect of oral creatine supplementation on respiratory gas exchange and blood lactate accumulation during steady state incremental treadmill exercise and recovery in man. *Clin Sci; 87: 707-10*
50. Kreider R, Ferreira M, Wilson M, Grindstaff P, Plisk S, Reinhardy J et al (1997). Effects of ingesting a supplement designed to enhance creatine uptake on body composition during training. *Med Sci Sport Exerc; 29: S145*
51. Kreider R, Ferreira M, Wilson M, Grindstaff P, Plisk S, Reinhardy J et al (1997). Effects of calcium -HMB supplementation with or without creatine during training on strength and sprint capacity. *FASEB J; 11: A374*
52. Pauletto P, Strumia E (1996). Clinical experience with creatine phosphate therapy. *In Conway M and Clark J. editors. Creatine and Creatine Phosphate: Scientific and Clinical Perspectives. San Diego, CA: Academic Press, 185-98*
53. Bessman S, Savabi F (1988). The role of the phosphocreatine energy shuttle in exercise and muscle hypertrophy. *In: Taylor A, Gollnick P, Green H editors. International Series on Sport Sciences: Biochemistry of Exercise VII: Champaign, IL: Human Kinetics, 167-78*
54. Ingwall J (1976). Creatine and the control of muscle-specific protein synthesis in cardiac and skeletal muscle. *Circ Res; 38: I115-23*
55. Kreider R, Grindstaff P, Wood L, Bullen D, Klesges R, Lotz D, et al (1996). Effects of ingesting a lean mass promoting supplement during resistance training on isokinetic performance. *Med Sci Sport Exerc; 28: S36*
56. Kreider R, Klesges R, Harmon K, Grindstaff P, Ramsey L, Bullen D et al (1996). Effects of ingesting supplements designed to promote lean tissue accretion on body composition during resistance exercise. *Int J Sport Nutr; 6: 234-46*
57. Kreider R, Ferreira M, Wilson M, Almada A (1997). Effects of creatine supplementation with and without glucose on body composition in trained and untrained men and women. *J Strength Cond Res; 11: 283*
58. Clark J, Odoom J, Tracey I, Dunn J, Boehm E, Paternostro G et al (1996). Experimental observations of creatine and creatine phosphate metabolism. *In Conway M, Clark J editors. Creatine and Creatine Phosphate: Scientific and Clinical Perspectives. San Diego, CA: Academic Press, 33-50*
59. Sipila I, Rapola J, Simell O, Vannas A (1981). Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina. *New Eng J Med; 304: 867-70*
60. Almada A, Mitchell T, Earnest C (1996). Impact of chronic creatine supplementation on serum enzyme concentrations. *FASEB J; 10: A4567*
61. Earnest C, Almada A, Mitchell T (1996). High-performance capillary electrophoresis-pure creatine monohydrate reduces blood lipids in men and women. *Clin Sci; 91: 113-18*
62. Constantin-Teodosiu D, Greenhaff P, Gardiner S, Randall M, March J, Bennett T (1995). Attenuation by creatine of myocardial metabolic stress in Brattleboro rats caused by chronic inhibition of nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol; 116: 3288-92*
63. Conway M, Clark J editors (1996). Creatine and Creatine Phosphate: Scientific and Clinical Perspectives. *San Diego, CA: Academic Press*
64. SaksV, Stepanov V, Jaliashvili I, Konerev E, Kryzkanovsky S, Strumia E (1996). Molecular and cellular mechanisms of action for cardioprotective and herapeutic role of creatine phosphate. *In Conway M, Clark J. Editors: Creatine and Creatine Phosphate: Scientific and Clinical Perspective. San Diego, CA: Academic Press, 91-114*
65. Wakatsuki T, Ohira Y, Nakamura K, Asakura T, Ohno H, Yamamoto M (1995). Changes of contractile properties of extensor digitorum longus in response to creatine-analogue administration and/or hindlimb suspension in rats. *Jpn J Physiol; 45: 979-89*
66. Wakatsuki T, Ohira Y, Yasui W, Nakamura K, Asakura T, Ohno H, Yamamoto M (1994). Responses of contractile properties in rat soleus to high-energy phosphate and/or unloading. *Jpn J Physiol; 44: 193-204*
67. Gordon, A, Hultman E, Kaijser L, Kristgansson S, rolf C, Nyquist O et al (1995). Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovasc Res; 30: 413-18*
68. Poortmans J, Auquier H, Renaut V, Durassel A, Saugy M, Brisson G (1997). Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *Eur J Appl Physiol; 76: 566-7*

Cita Original

Kreider, R.B. Creatine supplementation: Analysis of ergogenic value, medical safety, and concerns. JEPonline Vol. 1, No. 1, 1998.