

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA



Universidad de Valladolid

SUPLEMENTACIÓN CON CREATINA.
UN ANÁLISIS NUTRICIONAL Y
COMERCIAL

Estudiante: Raúl Martín de la Peña.

Tutor: Pedro Benito Moyano.

Curso 2018-2019

RESUMEN

La suplementación deportiva está en auge, especialmente entre los deportistas amateur. Dentro de este ámbito, la creatina es uno de los suplementos más estudiados y representativos de la situación del sector. Esta sustancia, en su forma monohidrato, es segura y efectiva para la mejora del rendimiento deportivo en varias disciplinas, pero sus beneficios a nivel clínico aún no se conocen en profundidad. Además, la legislación vigente, la sobrecarga informativa y la situación del mercado de la suplementación crean un entorno en el que resulta complicado para el consumidor tomar una decisión de compra acorde a sus necesidades. Aun así, la creatina monohidrato parece ser la mejor opción tanto en el aspecto nutricional como en el comercial, especialmente si posee alguna certificación de calidad que minimice los riesgos de contaminación y falsificación.

Palabras clave: Creatina, rendimiento deportivo, aplicaciones clínicas, seguridad, marketing.

ABSTRACT

Sports supplementation is on the rise, especially among amateur athletes. Within this area, creatine is one of the most studied and representative supplements of the sector situation. This substance, in its monohydrate form, is safe and effective to improve sports performance in several disciplines, but its clinical benefits are not yet known in depth. In addition, current legislation, information overload and the situation of the supplementation market create an environment in which it is difficult for the consumer to make a purchase decision according to their needs. Even so, creatine seems to be the best option both in the nutritional and commercial aspects, especially if it has a quality certification that minimizes the risks of contamination and falsification.

Keywords: Creatine, sports performance, clinical applications, security, marketing.

Listado de abreviaturas

ADP: Adenosín difosfato

ATP: Adenosín trifosfato.

BSCG: Banned Substances Control Group.

CK: Creatina quinasa.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FDA: Food and Drug Administration.

GAMT: Guanidinoacetato metiltransferasa.

GATM: Arginina:glicina amidinotransferasa.

GMP: Good Manufacturing Practices.

HCA: Aminas heterocíclicas carcinógenas.

HCL: Ácido clorhídrico.

IFS: International Food Standard.

ISO: International Organization for Standardization.

ISSN: International Society of Sports Nutrition.

SAH: S-adenosilhomocisteína.

SAM: S-adenosil-L-metionina.

SLC: Transportador de solutos.

- Ejemplo: SLC6A8 (Transportador de solutos, familia 6, miembro 8).

WADA: World Anti-Doping Agency.

Contenido

1. JUSTIFICACIÓN.....	6
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
4. ¿QUÉ ES LA CREATINA?.....	9
4.1. Historia.....	9
4.2. Estructura, síntesis y absorción.....	11
4.3. Fuentes dietéticas	13
4.4. Mecanismos de acción	13
5. SUPLEMENTACIÓN CON CREATINA.....	15
5.1. Dosis y protocolo de uso	15
5.2. Efectos de la creatina	17
5.3. Interacción con otras sustancias	21
5.4. Tipos de creatina.....	21
5.5. Seguridad.....	24
6. ASPECTOS COMERCIALES	24
6.1. Legislación sobre suplementación deportiva	24
6.2. Autenticidad de los suplementos comercializados.....	26
6.3. Marketing en la suplementación	28
6.4. Comparación de precios.....	31
7. CONCLUSIONES	34
Bibliografía.....	35

1. JUSTIFICACIÓN

La importancia de la suplementación deportiva está aumentando en los últimos años, especialmente en lo que se refiere a su utilización por parte de deportistas amateur. También se está incrementando, a un ritmo aun mayor, la información en la red sobre el tema. Sin embargo, la mayoría de la información disponible no es veraz, incluida la que proporcionan los propios vendedores. Esto, junto a una legislación especialmente permisiva, da lugar a un mercado repleto de suplementos diferentes, todos ellos con supuestos beneficios, en el que el consumidor tiene dificultades para filtrar las opciones disponibles y tomar la mejor decisión.

En este caso, se pone el foco en la creatina por ser uno de los suplementos más estudiados y utilizados. Esto ha generado un gran mercado a su alrededor en el que continuamente surgen nuevas versiones del mismo producto con pequeñas modificaciones que prometen grandes mejoras. Desde hace décadas es posible encontrar en el mercado la forma clásica, es decir, la creatina monohidrato, pero en la actualidad la cantidad de variantes es casi inabarcable. De hecho, muchos fabricantes hacen sus propias fórmulas en las que mezclan diferentes tipos de creatina y aseguran que aquellos que las utilicen obtendrán mejores resultados.

Por otro lado, la existencia de suplementos contaminados o falsificaciones es relativamente común, y la variedad de certificaciones y sellos de calidad también se ha incrementado. Aunque el objetivo de estas certificaciones es dar seguridad al consumidor, en algunos aspectos suponen un factor de confusión más a la hora de tomar la decisión de compra final.

Por todo ello, resulta de gran interés determinar los beneficios reales de la creatina y hasta qué punto está justificada la compra de sus diferentes versiones.

2. OBJETIVOS

En el marco descrito, **el objetivo principal** del presente trabajo es determinar si la creatina es un suplemento recomendable y las mejores opciones disponibles en el mercado. A su vez se plantean los siguientes **objetivos secundarios**.

- Analizar los mecanismos de acción de la creatina y los posibles beneficios que pueden derivar de su consumo.
- Determinar la seguridad de la suplementación con creatina y las dosis adecuadas.

- Explorar la legislación existente sobre suplementación y sus consecuencias.
- Analizar las diferentes estrategias de marketing utilizadas por las empresas de suplementación.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para alcanzar los objetivos descritos, en primer lugar se realizaron varias lecturas previas para determinar el estado general del tema. Durante este proceso se consultaron revisiones sobre los usos clínicos de la creatina (1) y sus usos deportivos (2), además del documento de consenso de la International Society of Sports Nutrition (ISSN) (3) y la página web especializada Examine (4).

En base a esta toma de contacto previa se estableció la estructura general del trabajo y los temas a tratar. Para explorarlos, se realizó una **revisión bibliográfica** mediante el motor de búsqueda PubMed. Debido a la heterogeneidad de los temas tratados, no es posible establecer un criterio único de inclusión ya que, si bien sobre ciertos temas hay disponibles metaanálisis y revisiones sistemáticas, en otros los mejores estudios disponibles son observacionales o en animales. Por tanto, se escogieron en cada apartado concreto los estudios de mayor calidad en base a su diseño, priorizando los más recientes y significativos para el tema a tratar.

Posteriormente **se revisó la legislación vigente** sobre complementos alimenticios realizando un análisis de los Reales Decretos que regulan este tipo de productos. Esto se realizó con el objetivo de tener una base de conocimiento sobre el marco legislativo que permitiera estudiar los aspectos comerciales en un contexto adecuado.

Tras estas revisiones se considera que los datos obtenidos, tanto en el campo nutricional como en el legislativo, permiten **realizar un análisis comercial centrado en el marketing** con una cantidad de información previa suficiente. En este caso, no se ha partido de cero debido a que el autor del TFG tenía un conocimiento previo bastante extenso de las marcas más conocidas y las vías de compra más habituales, lo cual resultó de gran ayuda.

Para la ejecución de este análisis se realizó una primera búsqueda en Google que permitió distinguir rápidamente dos tipos de páginas web de venta de suplementación: aquellas principalmente dedicadas a vender productos de otras marcas como Amazon o Nutritienda y aquellas dedicadas a vender productos propios como Myprotein. Además, se observa que las marcas que se distribuyen en un gran número de tiendas

diferentes en vez de centrarse en su propia tienda suelen ofrecer precios mayores y utilizar estrategias de marketing diferentes.

Tras una investigación individual de la historia y la estrategia de cada una de las marcas que más se repiten en diferentes tiendas y que mejor posicionadas están en Google, se llega a la conclusión de que es posible dividir el mercado en dos grandes grupos según sus estrategias de marketing: un primer grupo que utiliza una estrategia tradicional basada en el prestigio en el ámbito del culturismo, la antigüedad y la publicidad llamativa y un segundo grupo de empresas más modernas basadas en precios bajos y distribución directa al consumidor.

Para ejemplificar estas estrategias y realizar las posteriores comparaciones de precios, se escogen tres empresas que pueden enmarcarse dentro de cada uno de los dos grupos:

- En el caso de la estrategia tradicional, resulta indiferente qué empresas se elijan ya que hay un gran número de marcas de este tipo con características muy similares. Por ello se escogen tres que se consideran marcas de cierto prestigio dentro de este grupo y que tienen más de 20 años de antigüedad: Optimum Nutrition, Gaspari Nutrition y Universal Nutrition.
- En cuanto a las empresas con estrategias agresivas en precios, se escoge Myprotein por ser la más conocida, HSN por ser el mejor ejemplo dentro del mercado español, y BulkPowders por ofrecer, en general, los precios más bajos de Europa.

Finalmente, se realiza una **comparación de precios** para determinar cuál es la mejor opción del mercado, es decir, qué tipo de creatina, qué marca y qué certificación de calidad deberían escoger la mayoría de los consumidores.

En primer lugar se compara el precio de los tres tipos de creatina más conocidos, para determinar si hay alguna opción superior al monohidrato por razones económicas. En este caso no es posible utilizar los precios de las empresas mencionadas anteriormente, ya que no comercializan los tres tipos de creatina que se comparan. Por ello, se realiza una nueva búsqueda hasta encontrar una empresa que sí comercializa los tres tipos en formatos similares, en este caso la marca Amix.

En segundo lugar, se comparan los precios de la creatina monohidrato entre los dos grupos de empresas mencionados anteriormente, con el propósito de elegir la mejor opción. Finalmente, se compara la diferencia de precio existente entre la creatina

estándar de cada fabricante y la que se distribuye con el sello de calidad Creapure. Todas las comparaciones se realizan con el precio y las ofertas disponibles en la página web oficial de cada marca a 22 de Mayo de 2019.

4. ¿QUÉ ES LA CREATINA?

4.1. Historia

La palabra “creatina” proviene del griego “*kreas*” que significa carne. Esta palabra fue utilizada por primera vez en 1832 por Michel Eugène Chevreul, científico francés que descubrió la molécula.

En 1847, Justus von Liebig confirmó que la carne contiene creatina. Tras observar que la concentración de creatina en la carne de zorros salvajes era mucho mayor cuando estos eran cazados tras una persecución que cuando eran criados en cautividad, concluyó que estaba relacionada con el trabajo muscular. El mismo Liebig identificó poco después la creatinina, producto de la degradación de la creatina que había sido descubierto previamente por Heintz y Pettenkofer (5).

La fosfocreatina, forma en la que se encuentra la mayoría de la creatina en el tejido muscular, no fue descrita hasta 1927, año en el que tanto Fiske y Subarrow (6) como Eggleton (7) realizaron publicaciones al respecto. En 1967, se estudió por primera vez el gasto y la resíntesis de adenosín trifosfato (ATP) y fosfocreatina durante el ejercicio en humanos, gracias a la reintroducción de la técnica de biopsia con aguja (8). El ATP es un nucleótido que actúa como principal fuente de energía en la mayoría de las funciones celulares.

A principios del siglo XX ya eran habituales las publicaciones científicas que utilizaban el término creatina. Sin embargo, los trabajos sobre los efectos de la suplementación y su influencia en el rendimiento físico en humanos no fueron realmente frecuentes hasta la década de 1990 (9). Tras descubrirse que el contenido de fosfocreatina en el músculo humano puede incrementarse notablemente tras un periodo de suplementación con creatina (10), aumentó el interés por sus posibles aplicaciones.

En el 2007, la evidencia disponible respecto al uso de creatina como suplemento ya era más que suficiente para respaldar su utilización en varios contextos dentro del ámbito deportivo. Tanto es así que durante ese año la International Society of Sports Nutrition (ISSN) publicó su postura al respecto, concluyendo que el uso de creatina como suplemento es seguro, efectivo y ético (3).

Sin embargo, muchos atletas y entrenadores no esperaron a que las investigaciones publicadas fueran tan claras para empezar a utilizar esta sustancia. Si bien en ciertos libros se cita información anecdótica sobre el posible uso de creatina en los países del bloque del este desde 1960 (11), fue tras los juegos olímpicos de 1992 cuando se hicieron más habituales las noticias en referencia a su utilización por parte de ciertos atletas (12).

Tan solo cuatro años después, en los juegos olímpicos de 1996, el uso de creatina se había vuelto tan común que se llegó a estimar que el 80% de los atletas participantes la utilizaban (11). Este dato se extendió y es sencillo encontrar medios y páginas web que lo toman como cierto y que se refieren a este evento como los “*creatine games*”. Aun así, parece poco probable que la estimación sea precisa, especialmente si se tiene en cuenta que entre los atletas canadienses que participaron en esos juegos la prevalencia del uso de creatina fue del 14%. Este porcentaje, aun siendo mucho menor que el de la famosa estimación, fue más elevado que el de ningún otro suplemento utilizado por los deportistas de Canadá (13).

En la actualidad la creatina es uno de los suplementos más utilizados, especialmente por los atletas masculinos (14), pero no todo son ventajas. Como se estudiará en profundidad posteriormente, el principal inconveniente que presenta el uso de creatina monohidrato (la forma más frecuente) es un aumento de la retención de agua. Esto está ligado a sus efectos positivos, pero muchos atletas pueden verse perjudicados por la ganancia de peso asociada a pesar de obtener otros beneficios. En consecuencia, la creatina monohidrato es ampliamente utilizada en la mayoría de deportes de fuerza, pero en muchas otras disciplinas hay que ser más selectivo a la hora de decidir cuándo y cómo usarla. De hecho, cada vez hay más alternativas a la creatina monohidrato que buscan obtener los beneficios de esta pero sin inconvenientes, como se tratará más adelante.

A pesar de estar muy bien considerada entre la mayoría de atletas, entrenadores y expertos, gran parte de la sociedad sigue asociando la creatina a grandes riesgos para la salud o a dopaje. No es difícil encontrar noticias en los medios de comunicación que favorecen esta visión (15). Por ejemplo, las que se publicaron cuando el futbolista Zinedine Zidane reconoció haber tomado creatina en el juicio por dopaje contra la Juventus de Turín (16), o, más recientemente, las que relacionaron la muerte del jugador de rugby Jonah Lomu con el uso de creatina (17). En este sentido, es preciso aclarar que la creatina no está en la lista de sustancias prohibidas por la World Anti-Doping Agency (WADA) (18), y, según la ISSN, es segura y prohibir su uso podría

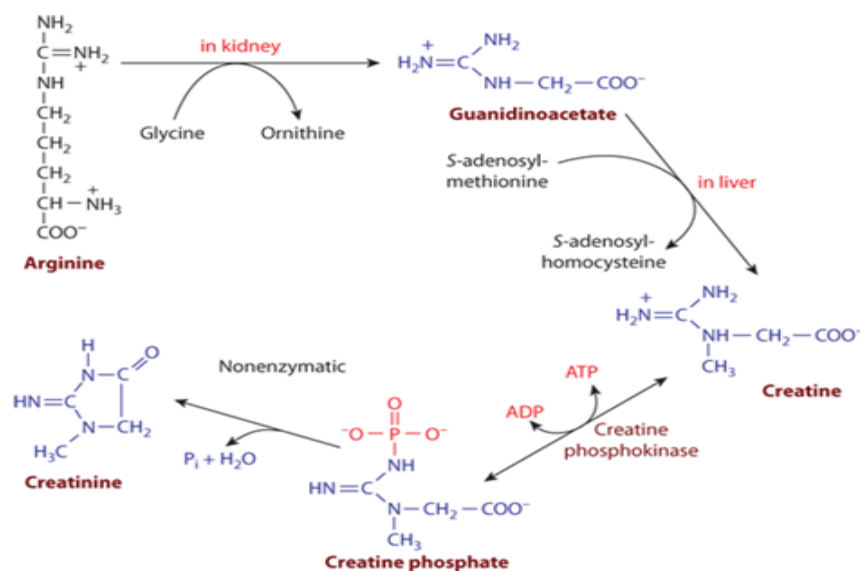
considerarse poco ético debido a sus efectos positivos ya que no difiere moralmente de otras técnicas nutricionales como las cargas de carbohidratos (3). Además, al ser una sustancia que se encuentra en productos animales y que el cuerpo puede sintetizar, no existen pruebas válidas para detectar su utilización.

4.2. Estructura, síntesis y absorción

La creatina es un aminoácido no proteico que se encuentra en animales y, en mucha menor medida, en plantas (19). En cuanto a los animales vertebrados, presentan grandes cantidades de creatina en el músculo esquelético y el corazón, y poseen creatina en menores concentraciones en casi todas sus células. También se puede encontrar creatina en varios invertebrados. La capacidad de sintetizar creatina varía mucho en función de la especie y en muchos casos hay creatina en animales que no pueden sintetizarla, ya que la adquieren de su entorno (20).

Esta molécula se sintetiza principalmente en los riñones, el hígado y el páncreas a partir de los aminoácidos L-arginina, glicina y L-metionina (Figura 1). Para ello son necesarias dos enzimas, la arginina:glicina amidinotransferasa (GATM) que cataliza la síntesis de guanidinoacetato, y la guanidinoacetato metiltransferasa (GAMT) que posibilita la metilación del guanidinoacetato para producir creatina. Mientras que la L-arginina y la glicina participan directamente en la producción de guanidinoacetato, la L-metionina actúa estimulando la síntesis de creatina a partir de este, ya que incrementa la concentración celular de S-adenosil-L-metionina (SAM). La SAM es necesaria para aportar un grupo metilo al guanidinoacetato y formar creatina (21).

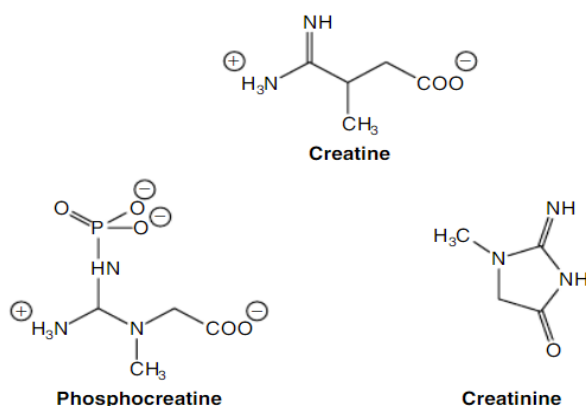
Figura 1. Metabolismo de la creatina



Fuente: King, MW (2014).

Tras la síntesis, se transporta a los tejidos, donde se transforma mayoritariamente en fosfocreatina mediante la acción de la creatina quinasa (CK). La creatina y la fosfocreatina pueden dar lugar a la creatinina, que se excreta en la orina. La creatinina se filtra libremente a través del glomérulo y no es absorbida ni metabolizada por el riñón. En la Figura 2 se puede observar la estructura de estas moléculas.

Figura 2. Estructura molecular de la creatina, la fosfocreatina y la creatinina



Fuente: Persky, AM (2003).

La concentración sérica de creatinina se utiliza en la práctica clínica como marcador de la función renal (22), pero la tasa de filtración glomerular no es la única variable que determina su concentración en suero, ya que, por ejemplo, la suplementación con creatina puede incrementar los niveles de creatinina y actuar como un falso indicador de deterioro de la función renal (23).

La creatina se absorbe en el intestino delgado, entra a la circulación portal y se transporta al hígado. Tanto la creatina ingerida como la sintetizada en el hígado pasan después a la circulación sistémica y se distribuyen por los tejidos cruzando la membrana celular mediante un sistema específico de transporte de creatina en contra de gradiente, que lleva a cabo un transportador dependiente de sodio y cloro (SLC6A8 o, en el caso del tejido neural, el SLC6A10) (24). Sin embargo, recientemente se ha identificado otro transportador que no es dependiente de sodio ni cloro (SLC16A12) y que es más prevalente en retina y riñones, mientras que SLC6A8 predomina en corazón y músculo (25) .

Entre el 60% y el 67% de la creatina que entra en las células se convierte en fosfocreatina mediante la enzima creatina quinasa. Alrededor del 2% de la creatina se convierte en creatinina (19).

Aunque las enzimas digestivas pueden degradar un pequeño porcentaje de creatina, su biodisponibilidad generalmente se acerca al 100% (26), pero dosis elevadas podrían saturar los depósitos del músculo esquelético (27). Tradicionalmente se ha consumido la creatina junto con carbohidratos de absorción rápida, por el hipotético efecto beneficioso que la secreción de insulina asociada produciría en la absorción de creatina. Si bien puede darse un aumento ligero de la absorción (28) la ingestión combinada de carbohidratos y creatina no parece tener mayores beneficios que ingerir solo creatina (29). Debido a que la creatina se absorbe razonablemente bien y actúa por saturación, esta estrategia no parece especialmente efectiva.

4.3. Fuentes dietéticas

Las fuentes principales de creatina en la dieta son la carne y el pescado, especialmente alimentos como el arenque, el salmón, el pollo, la ternera o el conejo. Se encuentra en menor medida en huevos y leche, y, en cuanto al resto de alimentos, su contenido es prácticamente irrelevante.

Incluso si se centra el análisis en los alimentos que más cantidad de creatina pueden aportar, su contenido por kilogramo oscila generalmente en un rango de 1 a 5 gramos. Además, esta cantidad se reducirá aun más durante el cocinado, que puede provocar que parte de la creatina se pierda en forma de creatinina (30) (31). Por otro lado, la dosis recomendada para la mejora del rendimiento suele variar según diferentes estudios entre 5 y 20 gramos en forma de creatina monohidrato, la cual contiene un 87,9% de creatina (32). Si se toma como ejemplo la situación más optimista dentro de estos rangos, sería necesario consumir 879g/d de alimentos ricos en creatina para igualar la dosis de suplementación habitual. Siendo más realistas, la cifra necesaria se situaría en varios kilogramos.

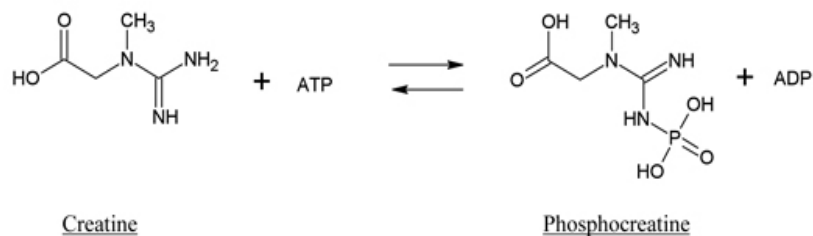
En cualquier caso, es evidente que el contenido de creatina en la dieta, por mucho que se consuman alimentos ricos en ella, no es suficiente para reemplazar a la suplementación, al menos en cuanto a sus beneficios en el rendimiento deportivo o el tratamiento de ciertas patologías. En cuanto al requerimiento para la población general, se habla generalmente de unos 2g/d, que podrían cubrirse entre ingesta dietética y síntesis endógena (33).

4.4. Mecanismos de acción

La creatina, la CK y la fosfocreatina forman un sistema de transporte y almacenamiento de energía conectando los lugares de producción energética en la mitocondria con los de consumo energético. La CK es una enzima clave en la

homeostasis de la energía celular que cataliza la transferencia de fosfatos (Figura 3) desde la fosfocreatina hasta el adenosín difosfato (ADP) para formar ATP (principal fuente de energía para la mayoría de funciones celulares) (19).

Figura 3. Reacción reversible de transferencia de fosfatos entre creatina y fosfocreatina



Fuente: Aalto Scientific, Ltd.

Es decir, la fosfocreatina en la célula sirve como reservorio de fosfatos que a su vez se utilizan para la producción de energía cuando es necesario. El músculo esquelético almacena suficiente ATP y fosfocreatina para cubrir aproximadamente 10 segundos de ejercicio de alta intensidad, pero los depósitos de fosfocreatina pueden incrementarse entre un 10% y un 40% mediante la suplementación con creatina (2). Esto permite regenerar ATP más rápido, siendo uno de los motivos por los que se asocia la suplementación con un aumento en la fuerza. Aun así, los depósitos siguen siendo limitados y en esfuerzos más largos serán necesarias otras fuentes de energía como glucosa y grasa para producir ATP, lo que explica que la suplementación con creatina no parezca ser efectiva para mejorar la capacidad aeróbica de forma directa.

En parte por este aumento del estado energético de la célula, se considera a la creatina un agente citoprotector (34). Sin embargo, también posee otras propiedades que promueven este efecto, como la capacidad de la fosfocreatina de interactuar con los fosfolípidos de la membrana celular (35). La relevancia que pueden tener estos mecanismos en diferentes patologías del ser humano aún no es clara, pero hay resultados prometedores en algunas áreas del ámbito clínico que se tratarán posteriormente.

La creatina es una sustancia osmóticamente activa, por lo que cualquier incremento en el contenido total de creatina del cuerpo resulta en un aumento de la retención de agua y por tanto en una ganancia de masa corporal. Sin embargo, a pesar de almacenarse principalmente de forma intramuscular, el incremento que provoca en el contenido de agua total parece repartirse de forma equitativa entre el compartimento

intracelular y el extracelular (36). Por otro lado, el aumento del volumen celular debido a la hidratación parece estar asociado *per se* a un mayor anabolismo y a una menor degradación proteica (37), y es otro de los potenciales mecanismos por los que la creatina puede tener efectos positivos. De hecho, se han descrito modificaciones de la expresión de ciertos genes relacionados con la proliferación y diferenciación de células satélite y la regulación de la síntesis de proteína (38), además de una disminución de la miostatina, que es un regulador catabólico de la masa muscular (39).

Como se ha visto previamente, la síntesis de creatina está precedida por la formación de guanidinoacetato. Este guanidinoacetato requiere un grupo metilo de la SAM para formar creatina, por lo que la síntesis de creatina conlleva un coste importante de grupos metilo. Se ha hipotetizado que esto podría requerir hasta el 70% de todos los grupos metilo derivados de la SAM. Aunque este porcentaje parece ser algo menor (40), sigue siendo relevante.

Si se tiene en cuenta que la suplementación, al aumentar la concentración de creatina, podría disminuir la GATM a nivel renal (41) y por tanto disminuir la síntesis endógena de creatina, sería posible ahorrar grupos metilo mediante el uso de creatina exógena. Además, cuando la SAM dona el grupo metilo, se convierte en S-adenosilhomocisteína (SAH), que acabará formando homocisteína. La homocisteína es un factor independiente de riesgo cardiovascular (42), y la reducción de su formación es otro de los mecanismos por los que, potencialmente, ciertas poblaciones se podrían beneficiar de la suplementación con creatina.

Estos son los mecanismos de acción de la creatina más estudiados y aparentemente más relevantes. De todos modos, cabe señalar que aún no se conocen al completo todas sus vías de acción, ni mucho menos todos los posibles efectos que puedan derivar de ellas.

5. SUPLEMENTACIÓN CON CREATINA

5.1. Dosis y protocolo de uso

Debido a que los efectos de la suplementación con creatina se deben principalmente al incremento de su concentración intracelular, y teniendo en cuenta que dicho incremento tiene un límite una vez que la concentración llega a un cierto punto, es posible suponer que hay una gran variedad de protocolos mediante los cuales se puede llegar a obtener beneficios. Evidentemente, se debe llegar a un mínimo de dosis que supere con cierto margen las necesidades diarias de creatina, que son de unos

2g/d aproximadamente, dependiendo del sujeto. A partir de ahí, existen múltiples opciones.

La ISSN recomienda, por ser la forma más rápida de obtener estos efectos, realizar una fase de carga en la que se consuman unos 0,3g/kg/d de creatina monohidrato durante 5-7 días, y posteriormente consumir 3-5 g/d para mantener elevados estos depósitos, aunque en atletas de mayor tamaño podrían ser necesarios 5-10 g/d (3).

La otra opción es obviar la fase de carga y utilizar desde el inicio dosis menores, habitualmente de 5-10 g/d. En este caso serán necesarias alrededor de 3 semanas para obtener los niveles de creatina deseados, durante las cuales no se producirán los mismos beneficios que si se hubiese realizado la fase de carga. Una vez superado este periodo, los resultados serán similares a los obtenidos tras la fase de carga habitual.

En cualquier caso, debido a la naturaleza de su acción, no es posible establecer una guía exacta de cuál es el mejor protocolo para cada situación, sexo, nivel de entrenamiento u objetivo. Incluso cuando se utiliza con objetivos clínicos, no hay un único método establecido y siempre se suelen seguir pautas similares a las expuestas anteriormente.

De hecho, hay sujetos que no pueden obtener los beneficios de la suplementación. Greenhaff et al. (43) observaron que aproximadamente entre el 20% y el 30% de los participantes que seguían un protocolo de suplementación con creatina no respondían con un incremento relevante de la creatina intracelular. Definieron como no respondedores a aquellos sujetos incapaces de incrementar el contenido de creatina en el músculo en más de 10mmol/kg de músculo seco y como respondedores a aquellos que pueden incrementarlo en más de 20mmol/kg. Entre ambos rangos se encontrarían los sujetos cuasi respondedores.

Se ha hipotetizado que la existencia de este fenómeno podría deberse a diferencias en la regulación y la actividad de los transportadores de creatina (44). Ciertos factores como el porcentaje de cada tipo de fibra muscular o el contenido inicial de creatina en el músculo están relacionados con la respuesta a la suplementación. De hecho, un contenido mayor de 150mmol/kg de músculo seco de creatina previo a la suplementación parece imposibilitar la respuesta. En relación a esto, los vegetarianos parecen tener depósitos menores y disfrutar de mayores beneficios tras su utilización (45). En general, se podría decir que los respondedores son individuos con un nivel inicial de creatina muscular más bajo, mayor porcentaje de fibras musculares de tipo II

y tienen más potencial de mejorar su rendimiento tras la suplementación (46). Estas diferencias interindividuales podrían explicar por qué, a pesar de haber numerosos estudios que encuentran beneficios significativos tras utilizar esta sustancia, es común encontrar otros similares en los que no se observa una respuesta estadísticamente significativa.

5.2. Efectos de la creatina

Si bien se han descrito previamente los mecanismos de acción de la creatina, este apartado se centrará de forma más específica en sus efectos y en la magnitud de estos. La extensión de esta sección sería demasiado amplia si se exploran todas las posibilidades, por ejemplo, en base a las vías de acción o a estudios en animales. Por tanto se describirán en profundidad solo aquellos efectos que se hayan observado en una magnitud significativa en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y que sean de interés para la práctica deportiva o el ámbito clínico. Aun así, siempre hay que tener presente la existencia de sujetos no respondedores a la hora de valorar lo descrito en algunos de estos puntos.

En primer lugar, se analizarán los efectos en el **ámbito deportivo**, tratando a fondo los más estudiados y nombrando también otros sobre los que no existe tanta bibliografía. **La mejora de la fuerza** es uno de los efectos más buscados a la hora de utilizar este suplemento, ya que hay una gran cantidad de estudios que muestran resultados positivos en este ámbito.

Los más significativos para analizar este punto en concreto son los dos metaanálisis que llevaron a cabo Lanhers et al. (47) (48) en 2015 y 2017 centrados en la fuerza del tren inferior y el tren superior respectivamente. Ambos utilizaron únicamente ECA en los que se midiera la fuerza en ejercicios de menos de 3 minutos de duración. Se concluyó que la suplementación con creatina es efectiva a la hora de mejorar la fuerza tanto del tren superior como del inferior, ya que se observaron mejoras significativas e independientes de las características de la población, los protocolos de entrenamiento y el protocolo de suplementación.

La magnitud del efecto en la fuerza global del tren superior fue de 0,317 (95 % CI 0,185-0,449; $p < 0,001$) y en la del tren inferior de 0,235 (95 % CI 0,125-0,346, $p < 0,001$). En 105 de los 113 estudios analizados la forma de creatina que se utilizó fue monohidrato y en más del 80 % se realizó un protocolo con fase de carga.

En cuanto al posible efecto en **la hipertrofia**, lo primero que hay que tener en cuenta es que el incremento del contenido de agua en el músculo que se ha descrito

anteriormente implica un aumento del diámetro de las fibras musculares sin necesidad de creación de nuevo tejido. Sin embargo, también es probable que se favorezca la creación de este nuevo tejido muscular mediante varios mecanismos ya mencionados, como el aumento de la fuerza, la regulación de la expresión genética, la disminución de la miostatina, etc.

En un metaanálisis de 100 estudios de intervención (71 de ellos ECA) se observó un efecto pequeño pero significativo en la composición corporal entendida como masa corporal, masa magra, masa grasa, porcentaje de grasa y agua corporal total (95 % CI 0,11-0,23; $p < 0,0001$). Sin embargo, el efecto no fue significativo para las mujeres. Si se disocia el concepto de composición corporal y se centra el análisis en la masa magra, que es el parámetro de más interés en este caso, el efecto también fue significativo (95 % CI 0,20-0,46; $p < 0,0001$), al contrario que en la masa grasa y el porcentaje de grasa, donde no se apreciaron diferencias relevantes.

En otro metaanálisis, en este caso de 22 ECA con participantes de entre 57 y 70 años de edad, se concluyó que la suplementación con creatina, en este caso monohidrato, supuso un mayor aumento de la masa magra que el placebo durante el entrenamiento de fuerza, concretamente 1,37 kg más (95% CI 0,97-1,76; $p < 0,00001$) (49). Un metaanálisis anterior, también en adultos mayores, había llegado previamente a una conclusión similar (50).

En general, los ECA disponibles sugieren un efecto positivo en el incremento de la masa muscular, si bien se puede observar cierta heterogeneidad en los resultados según el tamaño y las características de la muestra, probablemente debido a las ya mencionadas diferencias interindividuales en la respuesta a este suplemento. Además, es difícil determinar en qué medida este efecto se debe al incremento del contenido de agua.

A continuación se exponen **otros posibles beneficios** de la creatina en el rendimiento deportivo que no han demostrado producirse con tanta consistencia y de forma estadísticamente significativa en un número elevado de ECA. Aun así, hay que tener en cuenta varios detalles. En primer lugar que, aunque un efecto no se produzca de forma significativa en todos los ECA, no quiere decir que no pueda despertar el interés de ciertos atletas para los que una mejora ínfima puede marcar la diferencia en competición. Además, las diferencias interindividuales en la respuesta hacen que, en sujetos de características concretas, algunos de estos efectos puedan ser de interés aunque no se produzcan en todos los casos.

- Capacidad anaeróbica: Existen ECA en los que se han observado mejoras significativas, por ejemplo, en el test anaeróbico de Wingate (51) (52) (53), pero también es posible encontrar otros en los que no mejoró el rendimiento en sprint (54) (55). Las diferencias en la metodología de los estudios disponibles hacen difícil concluir de forma definitiva si existe o no un beneficio claro en este aspecto, aunque, en general, parece producir mejoras leves cuando se utiliza de forma correcta.
- Capacidad aeróbica: La creatina no parece beneficiar de forma directa el rendimiento en el ejercicio cardiovascular prolongado (56) (57), aunque algunos estudios sugieren una mejora leve en el VO2 máximo (58).
- Testosterona: La suplementación se relaciona con un aumento leve de la testosterona (59) (60) que, por su naturaleza como hormona, podría favorecer algunos de los efectos descritos anteriormente.
- Resíntesis de glucógeno: La creatina podría incrementar la resíntesis de glucógeno mediada por carbohidratos tras el ejercicio (61) (62).

Tras este análisis de los efectos de la creatina en el aspecto deportivo, se tratarán los posibles beneficios en el **ámbito clínico**. El uso principal de la creatina en el ámbito clínico deriva de los mismos efectos por los que suelen utilizarla los deportistas, es decir, el **aumento de la fuerza y la masa muscular**. Esto hace que sea interesante para ciertos pacientes en los que una mejora de estos aspectos puede suponer un incremento importante de la calidad de vida. Así, es posible encontrar ensayos clínicos que describen incrementos en la fuerza, masa muscular o calidad de vida, por ejemplo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (63), niños con distrofia muscular de Duchenne (64), mujeres postmenopáusicas con osteoartritis de rodilla (65) o mujeres de avanzada edad (66). Sin embargo, una vez más, existen ECA que no obtienen resultados positivos, incluso en la propia EPOC (67). No hay duda de que lo más adecuado es valorar el contexto concreto de cada individuo a la hora de decidir utilizar este tipo de suplementación, ya que, aunque puede producir beneficios importantes, no asegura resultados en todos los casos y es preferible combinarla con algún tipo de actividad física.

Por otro lado, **los síndromes de deficiencia de creatina** son un grupo de errores innatos del metabolismo que pueden alterar la síntesis de creatina (por déficit de GATM o GAMT) o su transporte (por déficit de transportadores). Estos síndromes conllevan retraso mental, epilepsia, autismo y otros problemas relacionados con el sistema nervioso, y tienen en común la depleción de los depósitos de creatina

cerebral. En caso de existir una deficiencia en las enzimas necesarias para sintetizar la creatina, pero no en el transportador, la patología puede ser tratada con suplementación oral. Estos síndromes están infradiagnosticados y deberían tenerse en cuenta en los niños que manifiesten los síntomas anteriores sin explicación aparente (68).

En cuanto a otros efectos menos conocidos, en un ECA realizado por Yoon et al. (69) se describió un efecto beneficioso de la creatina en los **síntomas de la depresión** al combinarla con un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, aparentemente incrementando la respuesta a este. Existen estudios de cohortes que también muestran efectos en esta línea (70) pero aún no es un área suficientemente explorada. También existen ensayos clínicos en los que se observan mejoras en el **estado de ánimo** en patologías como la enfermedad de Parkinson (71) o tras un periodo de privación del sueño (72).

Además, la creatina puede mejorar el **rendimiento cognitivo** en sujetos vegetarianos, los cuales, como se ha descrito previamente, son más susceptibles a obtener beneficios con ella (73) (74). Aunque resulta plausible biológicamente, aún falta mucha investigación en este ámbito, especialmente sobre si esto podría producirse en otro tipo de sujetos.

En cuanto a **la salud ósea**, en el ensayo clínico realizado por Chilibeck et al. (75) se observó un aumento mayor de la densidad ósea en los hombres de avanzada edad que combinaron el entrenamiento de fuerza con la creatina frente a los que lo combinaron con placebo. Los autores consideran que esto puede producirse de forma indirecta debido a un incremento de la tensión sobre el hueso en los puntos de inserción mediado por un aumento de la masa muscular. Resultados similares se obtuvieron en otro ECA realizado con mujeres postmenopáusicas (76). En cuanto a sujetos jóvenes, sanos y deportistas, no se han obtenido mejoras significativas en este aspecto (77).

Se especula sobre el papel de la creatina en el **metabolismo de la glucosa**, ya que en base a modelos animales podría incrementar la expresión de transportadores de glucosa GLUT4 en el músculo (78). En cuanto a ensayos en humanos, los pocos que hay arrojan resultados contradictorios, tanto de disminución de la glucosa en sangre en ayunas (79) (80) como de aumento (81), en ambos casos de poca magnitud y sin influencia en la secreción de insulina.

Como se explicó en el apartado sobre mecanismos de acción, la creatina podría disminuir la **producción de homocisteína** y por tanto el riesgo cardiovascular. Basándonos en los ECA realizados, se han observado disminuciones de este parámetro, pero de poca magnitud (82).

Además de lo expuesto anteriormente, los mecanismos de acción de la creatina y lo observado en modelos animales la convierten en un potencial complemento en muchas otras patologías como la enfermedad de Huntington, lesiones cerebrales, esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades relacionadas con el sistema inmune (1). Sin embargo, apenas existen estudios en humanos que traten estos temas.

5.3. Interacción con otras sustancias

Además de la ya mencionada relación con los carbohidratos a la hora de aumentar ligeramente la efectividad de la fase de carga vía secreción de insulina, la interacción que más controversia causa es la de creatina y cafeína.

En estudios *in vitro* se ha observado cómo un compuesto farmacéutico que, como la cafeína, es antagonista de los receptores de adenosina, puede bloquear los potenciales efectos de la creatina contra la aterosclerosis (83). En términos deportivos y en base a los ECA disponibles, no hay duda de que la cafeína sigue siendo efectiva se esté tomando o no creatina. Sin embargo, si los efectos propios de la creatina pueden verse afectados no está del todo claro, y lo más prudente parece ser reservar la cafeína para los días en los que realmente sea necesaria y no ingerir grandes dosis de esta cercanas a la suplementación con creatina de forma habitual, ya que hay ensayos tanto a favor como en contra de combinar ambas (84). En todo caso, no hay efectos negativos en la salud por combinarlas y no parece un tema que deba causar especial preocupación al usuario medio de este tipo de suplementación, a no ser que se trate de contextos específicos de alto rendimiento.

En cuanto a otras posibles interacciones, existen sustancias que, combinadas con creatina, podrían resultar en efectos mayores que ingerir solo creatina. Sin embargo, esto no se produciría por un mecanismo sinérgico concreto, sino simplemente por la adición del efecto de dos sustancias que por separado ya son positivas. El mejor ejemplo al respecto es la combinación con beta alanina para mejorar el rendimiento (85).

5.4. Tipos de creatina

La creatina monohidrato es el tipo más utilizado, e Incluso es habitual dar por hecho que se está hablando de este cuando se utiliza la palabra creatina en el ámbito de la

suplementación. Los efectos tratados anteriormente se corresponden en su mayoría con este tipo de creatina ya que es el más ampliamente estudiado. Sin embargo, no es ni mucho menos la única creatina que se puede encontrar en el mercado, y los fabricantes y distribuidores atribuyen a cada tipo de creatina cualidades que la diferencian del monohidrato. En el presente apartado se tratará la poca bibliografía que hay al respecto de algunas de las alternativas que se encuentran habitualmente en las tiendas, es decir, lo que es posible concluir desde el punto de vista científico, centrándonos en la creatina alcalina, la creatina etil éster y la creatina HCL. Más adelante se analizará su situación comercial.

La creatina alcalina se forma añadiendo un compuesto alcalino, por ejemplo carbonato de sodio, a la creatina monohidrato. De esta manera se obtiene una creatina con un pH superior a 7. Esta mezcla se hace con el objetivo de aumentar su absorción y que no se degrade debido al bajo pH gástrico, pero ya se ha expuesto previamente que la absorción de la forma monohidrato es suficientemente buena y que esta degradación no ocurre en un grado relevante.

En el único estudio que se ha realizado comparando directamente esta forma con la tradicional (86), se asignaron 36 sujetos con experiencia en el entrenamiento de fuerza a 3 grupos de forma aleatoria. Los participantes consumirían creatina monohidrato (20 g/d durante 7 días y posteriormente 5g/d), creatina alcalina a las mismas dosis que el grupo de monohidrato, o creatina alcalina a la dosis recomendada por el fabricante (1,5g/d) según el grupo al que pertenecieran. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en cuanto a composición corporal, rendimiento ni efectos secundarios, excepto al comparar el incremento del contenido de creatina muscular, que fue mayor en el grupo de creatina monohidrato que en el grupo que tomo 1,5g/d de creatina alcalina.

A pesar de que este estudio se utiliza habitualmente cuando se debate sobre la creatina alcalina, resulta difícil hacer un análisis en base a esta publicación. En primer lugar, no hay grupo control. Además, anteriormente se ha explicado que la creatina monohidrato se absorbe casi en su totalidad y que son necesarias dosis que superen con cierto margen las necesidades de creatina diarias, es decir, considerablemente superiores a 2g/d. A partir de ahí es posible concluir que la creatina alcalina no puede absorberse con mucha mayor eficiencia y que, por tanto, la dosis de 1,5 g/d que se utiliza en uno de los grupos es muy baja. De hecho, en este grupo aumenta el contenido de creatina muscular en menor medida que en el grupo monohidrato. Que aun así no se observen diferencias entre grupos en el resto de parámetros pone de

manifiesto que deben tenerse en cuenta las limitaciones de este estudio. Parece más sensato basarse en los ya conocidos mecanismos de absorción y de acción que en los resultados de un único estudio de estas características. Lo más probable es que esta creatina, en el mejor de los casos, permita obtener resultados similares al monohidrato a las mismas dosis, por lo que por el momento no hay grandes argumentos para considerarla superior.

La creatina etil éster es creatina monohidrato a la que se le ha añadido un éster con el objetivo de aumentar la absorción y evitar un aumento del agua corporal total. Sin embargo, la bibliografía disponible indica que sucede lo contrario. Este tipo de creatina no se absorbe bien y se degrada a creatinina mucho más fácilmente (87) por lo que no aumenta el contenido de creatina muscular con tanta eficacia como el monohidrato (88). De hecho, en ciertos casos se ha descrito un aumento de la creatinina sérica hasta niveles propios de una situación de fallo renal (89), lo cual, aunque no provocaría consecuencias graves en la salud, podría dar lugar a problemas de diagnóstico.

La **creatina HCL** está unida molecularmente con ácido clorhídrico con el objetivo de aumentar su solubilidad y las tasas de absorción. Parece que sí cumple el primero de estos objetivos (90), pero no hay ensayos de calidad que analicen sus implicaciones prácticas.

Si bien en los puntos anteriores se han descrito las tres alternativas al monohidrato más utilizadas y con más publicidad a sus espaldas, no son ni mucho menos las únicas. Tenemos **otros tipos** como la creatina líquida, que se degrada más fácilmente y es menos efectiva (91), la creatina en forma quelato de magnesio, que no parece ser superior al monohidrato (92), y muchas otras formas, que en ningún caso han demostrado ofrecer ventajas relevantes (32).

A la hora de preguntarse el por qué de esto, teniendo en cuenta lo expuesto a lo largo de este trabajo, parece sencillo determinarlo. La mayoría de estas formulaciones tienen algo en común, y es que se crean bajo las hipótesis de que el monohidrato de creatina se absorbe mal, causa muchos efectos secundarios, o retiene agua de forma innecesaria. En base a la evidencia disponible, parece que el monohidrato se absorbe razonablemente bien y causa efectos secundarios leves con poca frecuencia. Además, la retención de agua está directamente relacionada con sus efectos beneficiosos. Por tanto, en el mejor de los casos, estas alternativas podrían proporcionar ventajas muy leves, ya que, aparentemente, no existe ese gran margen de mejora que los

fabricantes presuponen. Aún así, conviene determinar si alguna de ellas ofrece ventajas en el aspecto comercial, lo cual se analizará posteriormente.

5.5. Seguridad

Como se ha mencionado anteriormente, se considera la creatina un suplemento seguro, ya que el único efecto que provoca consistentemente y que, según el contexto, podría no ser deseado, es la ganancia de peso debida al aumento del agua corporal total. Sin embargo, esto se asocia a su vez a otros efectos positivos.

Sí se han descrito ocasionalmente efectos adversos como dolor abdominal o calambres, pero generalmente asociados a dosis excesivas o a mala hidratación, y nunca de forma sistemática. Tampoco se ha observado toxicidad hepática o renal ni un mayor riesgo de enfermedades relacionadas en ninguno de los estudios realizados. Aun así, se recomienda de forma preventiva tener especial precaución en pacientes con una enfermedad renal preexistente o riesgo elevado de padecerla (93).

Ocasionalmente, ha habido reportes de casos aislados de daño renal con el uso de creatina, pero todos ellos estaban relacionados con un uso inapropiado o una combinación de múltiples ayudas ergogénicas (94). Además, teniendo en cuenta la gran cantidad de consumidores de creatina, parece poco probable que, en caso de ser considerablemente insegura, el número de reportes de casos de este tipo fuera tan bajo. Estas reacciones adversas no se han observado en poblaciones tomando creatina a dosis apropiadas (2) durante periodos de hasta cinco años (95).

En cuanto a la posible relación de la creatina con el cáncer, se ha sugerido que la suplementación podría facilitar la formación de aminas heterocíclicas carcinógenas (HCAs). Sin embargo, no parece que haya relación entre ambas, siendo la dieta un factor mucho más relevante en la formación de HCAs que la suplementación con creatina (96).

6. ASPECTOS COMERCIALES

Una vez descritos los aspectos deportivos y clínicos de la creatina, en este capítulo se abordan los aspectos comerciales comenzando por un repaso del marco legislativo que regula su producción y venta.

6.1. Legislación sobre suplementación deportiva

La venta de creatina es legal en España ya que se considera un complemento alimenticio. Los complementos alimenticios se definen en la Directiva 2002/46/CE del

Parlamento Europeo (transpuesta a nuestro ordenamiento jurídico por el Real Decreto 1487/2009, modificado por el Real Decreto 130/2018 (97) del 16 de marzo).

El artículo 2 define los complementos alimenticios como los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias.

A su vez, **el artículo 3** establece que podrán utilizarse en la fabricación de los complementos alimenticios las sustancias con efecto nutricional o fisiológico que se incluyen en el anexo de este 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. **En este anexo** se encuentra la creatina monohidrato, concretamente en la categoría 8 denominada “Otras sustancias”, y se establece una cantidad máxima diaria de 3 gramos.

Los aspectos relativos al etiquetado, la presentación y la publicidad, se regulan en **el artículo 5**, donde se indica que los complementos alimenticios no incluirán ninguna afirmación que declare o sugiera que una dieta equilibrada y variada no aporta las cantidades adecuadas de nutrientes en general. Además, tampoco se pueden atribuir a los complementos alimenticios la propiedad de prevenir, tratar o curar una enfermedad humana. En todo caso, en el etiquetado figurarán obligatoriamente los siguientes datos:

- a) La denominación de las categorías de nutrientes o sustancias que caractericen el producto, o una indicación relativa a la naturaleza de dichos nutrientes o sustancias;
- b) La dosis del producto recomendada para consumo diario;
- c) La advertencia de no superar la dosis diaria expresamente recomendada;
- d) La afirmación expresa de que los complementos alimenticios no deben utilizarse como sustituto de una dieta equilibrada;
- e) La indicación de que el producto se debe mantener fuera del alcance de los niños más pequeños.

- f) Las advertencias de seguridad establecidas en la tercera columna del anexo.

Además, tal y como se establece en **el artículo 6**, es preciso declarar en la etiqueta de forma numérica la cantidad de nutrientes o de sustancias con efecto nutricional o fisiológico que contenga el producto. Esto se completa en **el artículo 7**, que indica que esta información deberá basarse en los valores medios obtenidos en el análisis del producto por parte del fabricante.

El análisis de la legislación permite extraer varias conclusiones de especial interés. En primer lugar, el valor nutricional declarado en la etiqueta debe basarse en el análisis del producto por parte del propio fabricante y, por tanto, no existe la obligatoriedad de un control externo que determine su legitimidad.

El segundo aspecto más interesante es el de la cantidad máxima diaria. Este apartado obliga a los fabricantes a declarar que no se deben superar los 3 gramos al día de creatina, aunque no se especifica bajo qué criterios se concluye esto. Como se ha explicado previamente, esta dosis solo sería adecuada para la fase de mantenimiento y en casos muy concretos, y no es la que los consumidores suelen utilizar. En las creatinas puestas a la venta en lugares no sujetos a esta reglamentación, lo habitual es que se recomiende una dosis diaria de entre 5 y 10 gramos, o bien se dan instrucciones sobre cómo realizar una fase de carga y el posterior mantenimiento.

Por último, solo se habla de monohidrato de creatina y no de otros tipos que también se pueden adquirir fácilmente. Esto puede deberse a que se consideren como una forma de creatina monohidrato, tal como se expone en el artículo 3. En cualquier caso, hay que tener en cuenta el principio de reconocimiento mutuo, según el cual cualquier producto vendido legalmente en uno de los países de la Unión Europea se podrá vender en cualquier otro país que pertenezca a esta aunque no cumpla todas sus normas técnicas (98), lo cual hace especialmente accesibles todos los suplementos.

6.2. Autenticidad de los suplementos comercializados

Como se ha explicado en el apartado anterior, la legislación respecto a los suplementos es bastante laxa. Esto facilita que se den casos de contaminación o falsificación de este tipo de productos. A este respecto, el Comité Olímpico Internacional alertó en el año 2000 sobre el peligro de que ciertos suplementos deportivos pudieran contener sustancias dopantes no declaradas y, en 2008, Geyer et al. (99) publicaron los resultados de un estudio en el que se analizaron 634 suplementos nutricionales adquiridos en 13 países diferentes. Alrededor del 15% de

ellos contenían sustancias no declaradas, como prohormonas y otras sustancias ilegales o dopantes. Este tipo de sustancias se han encontrado, entre otros, en suplementos de creatina (100). De hecho, han llegado a detectarse metabolitos de la nandrolona, un esteroide anabólico derivado de la testosterona, tras la ingesta oral de este suplemento (101).

Debido a esta situación, ser capaz de distinguir que suplementos son seguros se convierte en algo esencial. Evidentemente, la forma más fiable de determinarlo sería someter a un análisis de laboratorio al suplemento una vez adquirido, pero esto no está al alcance del consumidor medio. Por ello, existen diferentes sellos de calidad y certificaciones de terceros con el objetivo de reducir la incertidumbre a la hora de comprar este tipo de productos.

Una de las estrategias de los distribuidores es ofrecer análisis de su producto realizados por terceros, pero aun así es importante determinar la reputación de la empresa certificadora y si puede tener alguna relación con el propio vendedor. Por ello, existen certificaciones de calidad a nivel europeo e internacional que dependen de laboratorios de reconocido prestigio. A continuación se exponen algunas de ellas:

- **Certificaciones del Banned Substances Control Group (BSCG) (102) como por ejemplo:**
 - **Certified Quality:** Garantiza la calidad del producto mediante análisis anuales o semestrales de las instalaciones, las materias primas y el producto terminado.
 - **Certified Drug Free:** Garantiza la legalidad del producto analizando las sustancias incluidas en la *Lista de Sustancias Prohibidas de la WADA*, entre otras. Se realizan pruebas de muestras aleatorias mensualmente o análisis de cada lote terminado.
- **Certified for Sport (103):** Asegura que el suplemento no contiene sustancias prohibidas por la WADA ni contaminantes y verifica las afirmaciones de contenido hechas en la etiqueta mediante dos controles de calidad anuales. Además, el producto debe fabricarse en una instalación que posea la certificación GMP (Good Manufacturing Practices).
- **Informed-Choice (104):** Analiza una vez al mes, de forma ciega, una muestra de producto adquirida en el punto de venta final para determinar su legitimidad. Además evalúa materias primas, proveedores, revisa la acreditación GMP, el sistema de calidad y procedimiento operativo estándar, etc. Tanto esta

certificación como Informed-Sports, de características similares, dependen del laboratorio británico LGC.

Estos son solo algunos ejemplos. Existen muchos otros, algunos de ellos incluso más comunes pero no tan centrados en el ámbito específico de la suplementación, como **IFS Food (105) (International Food Standard)**, o **las Normas ISO (106) (International Organization for Standardization)**.

Si se centra el foco en la creatina, resulta esencial hablar del sello **Creapure (107)**. **Creapure** es el nombre de marca de la creatina producida por AlzChem Trostberg GmbH en Alemania. Se trata de un producto sintetizado químicamente, sin trazas de otros productos animales o vegetales. Este producto es tan conocido que es posible encontrarlo en la gran mayoría de tiendas de suplementación tanto a nivel nacional como internacional. De hecho, tal y como se expondrá posteriormente, es común que se vendan varias creatinas en la misma tienda, algunas sin este sello y otras que si lo tienen pero son algo más caras. Esto pone al consumidor en una situación en la que debe elegir entre un plus de seguridad o un pequeño ahorro.

Finalmente, hay que dejar claro que ninguno de estos sellos puede asegurar que el suplemento en cuestión sea eficaz o cumpla con los beneficios que se prometan en la etiqueta. Incluso en el aspecto de la seguridad, siempre hay una pequeña posibilidad de que existan casos de contaminación, aunque los productos posean alguna de estas certificaciones. También hay que asegurarse de que aquel que declara tener una certificación realmente la tiene, ya que hay casos de falsificación incluso en este ámbito (108). Por ello conviene revisar la información que da la propia empresa de certificación.

6.3. Marketing en la suplementación

Tras describir el marco legislativo actual, se analizarán a continuación las técnicas de marketing que utilizan las empresas en el campo de la suplementación, en general, y de la creatina, en particular.

Según la Real Academia Española, marketing es el conjunto de estrategias empleadas para la comercialización de un producto y para estimular su demanda (109). En general, estudia el comportamiento de los mercados y de los consumidores para tratar de captar y fidelizar clientes. Es, por tanto, un concepto más amplio que el de publicidad.

En este epígrafe, sin entrar a analizar en profundidad cada concepto, sí se examinan los cuatro elementos básicos que definen cualquier estrategia de comercialización de una empresa, conocidos como las 4P del marketing mix: producto (product), punto de venta (placement), precio (price), y promoción (promotion).

A grandes rasgos, se distinguen dos estrategias en el mercado de la suplementación, tal y como se ha descrito en la metodología. Cada una de ellas se analizará tomando como referencia seis empresas que se dividirán en dos grupos. Evidentemente, hay muchos matices y marcas que apuestan por estrategias diferentes, pero esta división resulta bastante representativa de los modelos más comunes.

La estrategia de venta tradicional que han llevado a cabo las empresas más antiguas del sector depende en gran medida de las tiendas físicas y los gimnasios como canales de distribución. Estas empresas han utilizado una publicidad basada en envases llamativos (Imagen 1), productos con nombres agresivos y patrocinio de culturistas de renombre, eventos de culturismo y deportes de fuerza, además de la promoción en revistas del sector.

Imagen 1. Creatinas de Universal Nutrition y Gaspari Nutrition



Ofrecer un precio especialmente bajo o garantías de calidad no han sido aspectos prioritarios para estas empresas, ya que el consumidor de suplementos generalmente se iniciaba en su uso porque el monitor de su gimnasio se lo recomendaba y, a su vez, le vendía el producto. También era habitual seguir las indicaciones de revistas y de los culturistas de referencia o acudir a la tienda sin un objetivo claro en busca de una recomendación. Por tanto, el consumidor no poseía demasiada información objetiva para comparar la calidad o el precio del producto con otras alternativas.

Este tipo de marcas se siguen encontrando en los gimnasios y en la mayoría de tiendas físicas y online, es decir, la propia página web de la marca no suele ser el

principal punto de venta de sus productos. En la actualidad se han modernizado y se han sumado con fuerza a la publicidad en internet y al patrocinio de atletas de otras disciplinas, pero muchas de ellas consiguen la mayoría de sus ventas gracias al prestigio que poseen dentro de ciertos sectores del culturismo. Además, es habitual que intenten dar una imagen de alta calidad, asociada a un precio medio o alto. Como ejemplo de empresas con una estrategia tradicional se destacarán:

- **Optimum Nutrition:** Fundada en 1983, es parte de la empresa Glanbia. Su producto estrella es su proteína de suero, una de las más vendidas a nivel mundial. En Estados Unidos, sus productos pueden encontrarse en más de 10.000 tiendas, gimnasios, grandes almacenes, etc. Además distribuyen a más de 70 países en todo el mundo. Sus fábricas están dentro del registro GMP (110).
- **Universal Nutrition:** Fundada en 1977, sus productos se distribuyen a más de 90 países. Fuertemente ligada desde sus inicios al culturismo de competición, empezó a apostar por el patrocinio a halterófilos y otros deportistas de fuerza recientemente (111).
- **Gaspari Nutrition:** Fundada en 1998 por Rich Gaspari, culturista profesional de éxito. Su prestigio como competidor fue una gran ayuda para el establecimiento en el mercado de esta marca, ya que salió campeón de Mr. Universo y del Arnold Classic antes de retirarse y fundar la empresa (112).

Frente al modelo tradicional, **existen empresas con una estrategia opuesta**, la mayoría de ellas creadas recientemente, donde el factor determinante es el precio, ya que intentan ofrecer el más bajo posible. Suelen disponer de ciertos sellos y garantías de calidad, pero intentando reducir al máximo el coste de la materia prima y evitando intermediarios con un canal de distribución directo. Estas empresas venden sus suplementos en envases menos llamativos (Imagen 2) y sin dar especial importancia a la creación de nombres que llamen la atención. Además, suelen realizar la mayoría de las ventas desde su propia página. Su modelo de publicidad se centra en las redes sociales, patrocinando todo tipo de perfiles en base a sus seguidores y reputación y no tanto a que tengan un prestigio como culturistas. Esto, junto a grandes ofertas y códigos de descuento, ha propiciado un gran aumento en sus ventas en los últimos años.

Imagen 2. Creatinas de BULK POWDERS y HSN



Este tipo de marcas funcionan muy bien entre los nuevos consumidores, ya que muchos de ellos han empezado a entrenar gracias a las propias redes sociales y siguen las recomendaciones que se vierten en ellas. No suelen valorar tanto los consejos que se dan en el propio gimnasio tradicional y en el entorno del culturismo, donde lo habitual era aceptar las recomendaciones del que tuviera mejores resultados e intentar imitarlo. Dentro de las empresas con estrategias agresivas en precios se pondrá especial atención en:

- **MyProtein:** Se trata de una tienda británica online de suplementación creada en 2004, que pasó de tener un público reducido a convertirse en una de las empresas más importantes de Europa dentro del sector. Fue una de las primeras marcas en ofrecer suplementos a precios mucho más bajos de lo habitual. Ofrece la certificación Informed-Sport en varias gamas de productos (113).
- **BULK POWDERS:** Esta empresa británica fue creada en 2005 y ha pasado de ser una pequeña unidad en un centro de almacenamiento a un gran almacén de unos 5.000 metros. Venden exclusivamente online y aseguran que ofrecen los productos con los precios más bajos de Europa. Poseen la certificación Informed-Sport en dos de sus productos (114).
- **HSN:** Empresa de Nutrición deportiva y dietética Natural de España creada en 2008 que posee su propia fábrica. Sigue un modelo similar a las anteriores, basado en un precio competitivo. Sus productos tienen la certificación de haber sido fabricados bajo las directrices GMP y las pautas de la ISO 22000 (115).

6.4. Comparación de precios

En el presente apartado se realizan tres comparaciones sucesivas con el objetivo de determinar la mejor opción disponible en el mercado a la hora de adquirir creatina, tal y como se ha descrito en la metodología.

El primer paso es realizar una comparación del precio entre diferentes tipos de creatina, pero resulta difícil hacerlo de forma fiable ya que una misma marca no suele vender varios diferentes. Casi todas las marcas suelen vender monohidrato y uno o dos tipos más, muchas veces intentando innovar y mezclando varios tipos de creatina para intentar diferenciarse. Si se comparan diferentes tipos de creatina de diferentes marcas y con diferente presentación, será difícil saber si la diferencia de precio es debida a la marca, al tipo de creatina o a otros factores. Por ello, en este primer apartado no es posible usar como ejemplo las empresas mencionadas anteriormente. En este caso, se compararán únicamente los tres tipos más conocidos, en cápsulas y de una única marca, concretamente Amix (116).

Tabla 1. Comparación de creatinas de la marca Amix

Tipo	Precio total	Nº de cápsulas	Dosis diaria propuesta	Precio por dosis diaria
Monohidrato	24,90 €	220	6 cápsulas (4,8g)	0,68€
Alcalina	36,50 €	120	2 cápsulas (1,5g)	0,61€
Etil éster	25,90 €	120	4 cápsulas (3g)	0,86 €

Fuente: Elaboración propia.

A igualdad de cantidad la creatina monohidrato es más barata, pero la baja dosis diaria que propone el fabricante de creatina alcalina puede llegar a suponer una ventaja a nivel económico. Sin embargo, con lo expuesto en el apartado nutricional, resulta más sensato utilizar una dosis habitual de creatina monohidrato que la dosis de creatina alcalina propuesta por el fabricante, ya que parece incrementar en menor medida el contenido de creatina muscular, y los mecanismos de acción y absorción que se conocen no respaldan que una dosis de 1,5g/d pueda ser totalmente efectiva. En cuanto a la creatina etil éster, no hay ventajas comerciales ni nutricionales que puedan llevar a recomendar su uso.

Estas tendencias se repiten en el resto de tipos de creatina y en todas las marcas, por lo que la creatina monohidrato parece la mejor opción también en el aspecto comercial.

Continuando con la comparación, **el segundo paso es determinar qué marca es más adecuada para adquirir creatina monohidrato**. Como ejemplo de las diferentes opciones en el mercado se utilizarán las 6 empresas que se han mencionado previamente, comparando el precio de la creatina monohidrato en polvo y sin sabor más barata de cada marca.

Tabla 2. Comparación de creatina monohidrato entre marcas

Estrategia comercial	Empresa	Tamaño	Precio	Precio por dosis (5g)
Estrategia tradicional (Grupo 1)	Gaspari Nutrition	300 g	14,28 €	0,238 €
	Universal Nutrition	300 g	8,99 €	0,149 €
	Optimum Nutrition	317 g	12,48 €	0,197 €
Nuevas estrategias (Grupo 2)	Bulk Powders	500 g	4,67 €	0,047 €
	Myprotein	500 g	5,39 €	0,054 €
	HSN	500 g	5,14 €	0,051 €

Fuente: Elaboración propia.

No todas las marcas ofrecen un formato con la misma cantidad, lo que supone una ligera desventaja para las empresas en las que se ha tomado como ejemplo un formato más pequeño, ya que habitualmente conlleva un mayor precio por dosis. Aun así, las diferencias en el precio son muy marcadas y se puede observar que las marcas del grupo 2, centradas en la reducción del precio de las materias primas y los intermediarios, han logrado ofrecer precios mucho más competitivos.

En cuanto al grupo 1, las principales razones para adquirir sus productos son el prestigio de la marca y el énfasis que ponen en mencionar su calidad. Sin embargo, es difícil encontrar pruebas objetivas para asegurar que realmente tengan más o menos calidad que las otras opciones disponibles. De hecho, según la web de Labdoor, que compara varias marcas tras adquirirlas en los puntos de venta y analizarlas en un laboratorio registrado por la Food and Drug Administration (FDA), la creatina de MyProtein es una de las de mayor calidad (117).

En cualquier caso, la creatina monohidrato en polvo es muy asequible. Aun siendo uno de los suplementos más respaldados científicamente, se puede llegar a adquirir por un mínimo de 4 céntimos al día en algunos formatos grandes. Incluso si se opta por una de las marcas tradicionales, no será necesario gastar más de 10-20 céntimos por dosis diaria.

Si se busca obtener el mejor rendimiento en términos de calidad/precio, elegir una de las marcas del Grupo 2 parece lo más óptimo, por lo que, **finalmente, se procede a comparar la creatina que ofrecen estas marcas con el sello Creapure frente a la de fabricación propia**, para determinar la mejor opción entre ambas.

Tabla 3. Comparación entre creatina monohidrato estándar y Creapure

Empresa	Tipo	Precio (1kg)	Precio por dosis (5g)	Diferencia de precio (% extra respecto a estándar)
HSN	Estándar	9,03 €	0,045 €	7,15 € (+79%)
	Creapure	16,18 €	0,081 €	
Bulkpowders	Estándar	7,96 €	0,039 €	8,23 € (+103%)
	Creapure	16,19 €	0,081 €	
MyProtein	Estándar	8,99 €	0,045 €	9 € (+100%)
	Creapure	17,99 €	0,089 €	
Media	Estándar	8,66 €	0,043 €	8,13 € (+94%)
	Creapure	16,79 €	0,084 €	

Fuente: Elaboración propia.

Se puede concluir que el precio de la creatina con certificación Creapure es aproximadamente el doble en comparación con las opciones más baratas que ofrecen estas marcas. Si se tratara de un producto más caro, no hay duda de que este porcentaje de ahorro podría hacer que los consumidores se decantasen casi siempre por la opción más barata. Sin embargo, la diferencia en la práctica es de 4 céntimos al día, con lo cual elegir Creapure se convierte en una opción muy recomendable siempre que no se esté seguro de la calidad de sus alternativas. Por tanto, para la mayoría de los consumidores, a la hora de obtener el mejor producto en base a calidad, precio y seguridad, **la opción más recomendable parece ser adquirir creatina monohidrato, con sello Creapure y de un distribuidor que siga una estrategia de comercialización similar al Grupo 2.**

7. CONCLUSIONES

En el ámbito nutricional, se concluye que la creatina es un suplemento seguro y efectivo para la mejora de la fuerza y el tamaño muscular. Además, se han obtenido resultados prometedores mediante la suplementación con creatina en el ámbito clínico, pero la bibliografía disponible resulta insuficiente para establecer recomendaciones claras. En cuanto a la forma de creatina más recomendable, el monohidrato ofrece mayores garantías de efectividad y seguridad.

Sin embargo, los resultados obtenidos tras la suplementación varían sensiblemente según el sujeto, y existen individuos que no obtienen beneficios con su uso. Además, incluso entre los que sí obtienen beneficios, resulta necesario analizar el contexto concreto en cada caso, ya que puede no ser un suplemento óptimo para todas las disciplinas.

En el ámbito comercial, se concluye que la legislación sobre suplementación deportiva es especialmente permisiva y da lugar, con frecuencia, a la comercialización

de suplementos contaminados o falsificaciones. Por ello, es importante conocer la procedencia de los suplementos y los distintos sellos y certificaciones de calidad existentes antes de tomar una decisión de compra.

La creatina es un suplemento asequible y recomendable desde el punto de vista económico, especialmente si se tienen en cuenta los beneficios que puede ofrecer en comparación con otros suplementos. A la hora de adquirirla, la mejor opción es el monohidrato, preferiblemente con el sello Creapure u otra certificación de calidad.

Bibliografía

1. Riesberg LA, Weed SA, McDonald TL, Eckerson JM, Drescher KM. Beyond Muscles: The Untapped Potential of Creatine. *Int Immunopharmacol*. 2016 Aug;37:31-42.
2. Butts J, Jacobs B, Silvis M. Creatine Use in Sports. *Sports Health*. 2018 Jan/Feb; 10(1): 31-34.
3. Buford TW, Kreider RB, Stout JR, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007 Aug; 4: 6.
4. Creatine [Internet]. Examine [Consultado en 2019 Ene 25]. Disponible en: <https://examine.com/supplements/creatine/>.
5. Romanchak N, Cupp MJ, Tracy TS. Creatine Monohydrate. En: *Forensic Science and Medicine. Dietary Supplements*. Ottawa, NJ. Humana Press. 2003.
6. Fiske C, Subbarow Y. THE NATURE OF THE "INORGANIC PHOSPHATE" IN VOLUNTARY MUSCLE. *Science*. 1927 Apr; 65 (1686):401-3.
7. Eggleton P, Eggleton G. The Inorganic Phosphate and a Labile Form of Organic Phosphate in the Gastrocnemius of the Frog. *Biochem J*. 1927; 21(1): 190-5.
8. Hultman E, Bergström J, Anderson NM. Breakdown and resynthesis of phosphorylcreatine and adenosine triphosphate in connection with muscular work in man. *Scand J Clin Lab Invest*. 1967;19(1):56-66.
9. Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in Humans with Special Reference to Creatine Supplementation. *Sports Med*. 1994 Oct; 18(4): 268-80.
10. Harris RC, Söderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond)*. 1992 Sep; 83(3): 367-74.
11. Williams MH, Kreider RB, Branch JD. Creatine: The power supplement. 1st Ed. *Human kinetics*; 1999. Chapter 1, Introduction; p. 1-13.
12. Mora J. La sobreproducción de creatina mejora de manera notoria la velocidad de los atletas. *EL PAÍS [Internet]*. 1994 Nov 18. [Consultado 2019 Feb 24]; Deportes: [about 2 p.]. Disponible en: https://elpais.com/diario/1994/11/18/deportes/785113205_850215.html.

13. Huang SH, Johnson K, Pipe AL. The use of dietary supplements and medications by Canadian athletes at the Atlanta and Sydney Olympic Games. *Clin J Sport Med.* 2006 Jan; 16(1):27-33.
14. Knapik JJ, Steelman RA, Hoedebecke SS, et al. Prevalence of Dietary Supplement Use by Athletes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2016; 46: 103-123.
15. Martínez PJ. Información sobre la creatina durante el siglo XXI en España. *Rev Esp Comun Salud.* 2017; 8(2): 135-147.
16. Zidane admite que tomó fármacos para aumentar su masa muscular cuando jugaba en el Juventus. *EL PAÍS* [Internet]. 2004 Jan 26. [consultado 2019 Feb 25]; Deportes: [about 1 p.]. Disponible en: https://elpais.com/deportes/2004/01/26/actualidad/1075105315_850215.
17. Jonah Lomu podría haber muerto por un exceso de creatina. *Mundo deportivo* [Internet]. 2016 Mar 1. [consultado 2019 Feb 25]; Rugby: [about 1 p.]. Disponible en: <https://www.mundodeportivo.com/rugby/20160301/40121551021/jonah-lomu-podria-haber-muerto-por-un-exceso-de-creatina.html>
18. Prohibited list. 2019 [Internet] WADA. [Consultado 2019 Feb 26]. Disponible en: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_2019_english_prohibited_list.pdf.
19. HSDB [Internet]. 2005. Creatine; [Actualizado 2005 Sep 15; Consultado 2019 Feb 19]; Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7336>.
20. Van Pilsum JF, Stephens GC, Taylor D. Distribution of creatine, guanidinoacetate and the enzymes for their biosynthesis in the animal kingdom. Implications for phylogeny. *Biochem J.* 1972 Jan; 126(2): 325-45.
21. da Silva RP, Nissim I, Brosnan ME, Brosnan JT. Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;296(2):E256-61.
22. Perrone R, Madias N, Levey A. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992 Oct; 38(10).
23. Pline KA SC. The effect of creatine intake on renal function. *Ann Pharmacother.* 2005 Jun; 39(6).
24. Santacruz L, Jacobs DO. Structural correlates of the creatine transporter function regulation: the undiscovered country. *Amino Acids.* 2016 Aug; 48(8): 2049-55.
25. Abplanalp J, Laczko E, Philip NJ, et al. The cataract and glucosuria associated monocarboxylate transporter MCT12 is a new creatine transporter. *Hum Mol Genet.* 2013 Aug 15; 22(16): 3218-3226.
26. Jäger R, Harris RC, Purpura M, Francaux M. Comparison of new forms of creatine in raising plasma creatine levels. *J Int Soc Sports Nutr.* 2007 Nov 12; 4:17.
27. McCall W, Persky AM. Pharmacokinetics of creatine. *Subcell Biochem.* 2007; 46: 261-73.

28. Steenge GR, Lambourne J, Casey A, Macdonald IA, Greenhaff PL. Stimulatory effect of insulin on creatine accumulation in human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1998 Dec; 275(6); E974-9.
29. Theodorou AS, Paradisis G, Smpokos E, et al. The effect of combined supplementation of carbohydrates and creatine on anaerobic performance. *Biol Sport.* 2017 Jun; 34(2): 169-175.
30. Harris RC, Lowe JA, Warnes K, Orme CE. The concentration of creatine in meat, offal and commercial dog food. *Res Vet Sci.* 1997 Jan-Feb;62(1):58-62.
31. Mora L, Sentandreu MA, Toldrá F. Effect of cooking conditions on creatinine formation in cooked ham. *J Agric Food Chem.* 2008 Dec 10; 56(23): 11279-84.
32. Jäger R, Purpura M, Shao A, Inoue T, Kreider RB. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids.* 2011 May; 40(5): 1369-83.
33. Brosnan ME, Brosnan JT. The role of dietary creatine. *Amino Acids.* 2016 Aug; 48(8): 1785-91.
34. Chamberlain KA, Chapey SK, Nanescu SE, Huang JK. Creatine Enhances Mitochondrial-Mediated Oligodendrocyte Survival After Demyelinating Injury. *J Neurosci.* 2017 Feb 8; 37(6): 1479-1492.
35. Tokarska-Schlattner M, Epand RF, Meiler F, et al. Phosphocreatine Interacts with Phospholipids, Affects Membrane Properties and Exerts Membrane-Protective Effects. *PLoS One.* 2012; 7(8): e43178.
36. Powers ME, Arnold BL, Weltman AL, et al. Creatine Supplementation Increases Total Body Water Without Altering Fluid Distribution. *J Athl Train.* 2003 Jan-Mar; 38(1): 44-50.
37. Häussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet.* 1993 May 22;341(8856): 1330-2.
38. Safdar A, Yardley NJ, Snow R, Melov S, Tarnopolsky MA. Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiol Genomics.* 2008 Jan 17;32(2):219-28.
39. Saremi A, Gharakhanloo R, Sharghi S, Gharaati MR, Lanjani B, Omidfar K. Effects of oral creatine and resistance training on serum myostatin and GASP-1. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Apr 12;317(1-2):25-30.
40. Stead LM, Brosnan JT, Brosnan ME, Vance DE, Jacobs RL. Is it time to reevaluate methyl balance in humans? *Am J Clin Nutr.* 2006 Jan; 83(1): 5-10.
41. McGuire DM, Gross MD, Van Pilsun JF, Towle HC. Repression of rat kidney L-arginine:glycine amidinotransferase synthesis by creatine at a pretranslational level. *J Biol Chem.* 1984 Oct 10; 259(19): 12034-8.
42. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015; 14: 6.

43. Greenhaff PL, Bodin K, Soderlund K, Hultman E. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am J Physiol.* 1994 May; 266(5 Pt 1): E725-30.
44. Schoch RD, Willoughby D, Greenwood M. The Regulation and Expression of the Creatine Transporter: A Brief Review of Creatine Supplementation in Humans and Animals. *J Int Soc Sports Nutr.* 2006; 3(1): 60-66.
45. Burke DG, Chillibeck PD, Parise G, Candow DG, Mahoney D, Tarnopolsky M. Effect of creatine and weight training on muscle creatine and performance in vegetarians. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Nov;35 (11): 1946-55.
46. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012; 9: 33.
47. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, et al. Creatine Supplementation and Lower Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Sports Med.* 2015 Sep;45(9):1285-1294.
48. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, et al. Creatine Supplementation and Upper Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2017 Jan;47(1):163-173.
49. Chillibeck DP, Kaviani M, Candow DG, Zello GA. ; Effect of creatine supplementation during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Open Access J Sports Med.* 2017; 8: 213–226.
50. Devries MC, Phillips SM. Creatine supplementation during resistance training in older adults-a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2014 Jun;46(6):1194-203.
51. Law YL, Ong WS, GillianYap TL, Lim SC, Von Chia E. Effects of two and five days of creatine loading on muscular strength and anaerobic power in trained athletes. *J Strength Cond Res.* 2009 May;23(3):906-14.
52. Anomasiri W, Sanguanrungsirikul S, Saichandee P. Low dose creatine supplementation enhances sprint phase of 400 meters swimming performance. *J Med Assoc Thai.* 2004 Sep;87 Suppl 2:S228-32.
53. Okuda N, Gokbel H. The effects of creatine supplementation on performance during the repeated bouts of supramaximal exercise. *J Sports Med Phys Fitness.* 2005 Dec;45(4):507-11.
54. Glaister M, Lockey RA, Abraham CS, Staerck A, Goodwin JE, McInnes G. Creatine supplementation and multiple sprint running performance. *J Strength Cond Res.* 2006 May;20(2):273-7.
55. Javierre C, Barbany JR, Bonjorn VM, Lizárraga MA, Ventura JL, Segura R. Creatine supplementation and performance in 6 consecutive 60 meter sprints. *J Physiol Biochem.* 2004 Dec;60(4):265-71.
56. Peyrebrune MC, Stokes K, Hall GM, Nevill ME. Effect of creatine supplementation on training for competition in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Dec;37(12):2140-7.

57. Reardon TF1, Ruell PA, Fiatarone Singh MA, Thompson CH, Rooney KB. Creatine supplementation does not enhance submaximal aerobic training adaptations in healthy young men and women. *Eur J Appl Physiol*. 2006 Oct;98(3):234-41.
58. Graef JL, Smith AE, Kendall KL, et al. The effects of four weeks of creatine supplementation and high-intensity interval training on cardiorespiratory fitness: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2009 Nov 12;6:18.
59. Vatani DS, Faraji H, Soori R, Mogharnasi M. The effects of creatine supplementation on performance and hormonal response in amateur swimmers.
60. Hoffman J, Ratamess N, Kang J, Mangine G, Faigenbaum A, Stout J. Effect of creatine and beta-alanine supplementation on performance and endocrine responses in strength/power athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2006 Aug;16(4):430-46.
61. Roberts PA, Fox J, Peirce N, Jones SW, Casey A, Greenhaff PL. Creatine ingestion augments dietary carbohydrate mediated muscle glycogen supercompensation during the initial 24 h of recovery following prolonged exhaustive exercise in humans. *Amino Acids*. 2016 Aug;48(8):1831-42.
62. van Loon LJ, Murphy R, Oosterlaar AM, et al. Creatine supplementation increases glycogen storage but not GLUT-4 expression in human skeletal muscle. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Jan;106(1):99-106.
63. Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Jul;60(7):531-7.
64. Tarnopolsky MA, Mahoney DJ, Vajsar J, et al. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1771-7.
65. Neves M Jr, Gualano B, Roschel H, et al. Beneficial effect of creatine supplementation in knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Aug;43(8):1538-43.
66. Cañete S, San Juan AFA, Pérez M, et al. Does creatine supplementation improve functional capacity in elderly women? *J Strength Cond Res*. 2006 Feb;20(1):22-8.
67. Deacon SJ, Vincent EE, Greenhaff PL, et al. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):233-9.
68. Nasrallah F, Feki M, Kaabachi N. Creatine and creatine deficiency syndromes: biochemical and clinical aspects. *Pediatr Neurol*. 2010 Mar; 42(3): 163-71.
69. Effects of Creatine Monohydrate Augmentation on Brain Metabolic and Network Outcome Measures in Women With Major Depressive Disorder. Yoon S, Kim JE, Hwang J, et al. *Biol Psychiatry*. 2016 Sep 15;80(6):439-447.
70. Kondo DG, Sung YH, Hellem TL, et al. Open-label adjunctive creatine for female adolescents with SSRI-resistant major depressive disorder: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Affect Disord*. 2011 Dec;135(1-3):354-61.

71. Bender A, Koch W, Elstner M, et al. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial. *Neurology*. 2006 Oct 10;67(7):1262-4.
72. McMorris T, Harris RC, Swain J, et al. Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Mar;185(1):93-103.
73. Benton D, Donohoe R. The influence of creatine supplementation on the cognitive functioning of vegetarians and omnivores. *Br J Nutr*. 2011 Apr;105(7):1100-5.
74. Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc Biol Sci*. 2003 Oct 22;270(1529):2147-50.
75. Chilibeck PD, Chrusch MJ, Chad KE, Shawn Davison K, Burke DG. Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *J Nutr Health Aging*. 2005 Sep-Oct;9(5):352-3.
76. Chilibeck PD, Candow DG, Landeryou T, Kaviani M, Paus-Jenssen L. Effects of Creatine and Resistance Training on Bone Health in Postmenopausal Women. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 Aug;47(8):1587-95.
77. Manjarrez-Montes de Oca R, Farfán-Gonzalez F, Camarillo-Romero S, et al. Effects of creatine supplementation in taekwondo practitioners. *Nutr Hosp*. 2013 Mar-Apr;28(2):391-9.
78. Ju JS, Smith JL, Oppeit PJ, Fisher JS. Creatine feeding increases GLUT4 expression in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2):E347-52.
79. Gualano B, Novaes RB, Artioli GG, et al. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids*. 2008 Feb;34(2):245-50.
80. Cancela P, Ohanian C, Cuitiño E, Hackney AC. Creatine supplementation does not affect clinical health markers in football players. *Br J Sports Med*. 2008 Sep;42(9):731-5.
81. Rooney KB, Bryson JM, Digney AL, Rae CD, Thompson CH. Creatine supplementation affects glucose homeostasis but not insulin secretion in humans. *Ann Nutr Metab*. 2003;47(1):11-5.
82. Korzun WJ. Oral creatine supplements lower plasma homocysteine concentrations in humans. *Clin Lab Sci*. 2004 Spring;17(2):102-6.
83. Nomura A, Zhang M, Sakamoto T, et al. Anti-inflammatory activity of creatine supplementation in endothelial cells in vitro. *Br J Pharmacol*. 2003 Jun;139(4):715-20.
84. Trexler ET, Smith-Ryan AE. Creatine and Caffeine: Considerations for Concurrent Supplementation. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015 Dec;25(6):607-23.
85. Hoffman J, Ratamess N, Kang J, Mangine G, Faigenbaum A, Stout J. Effect of creatine and beta-alanine supplementation on performance and endocrine responses in

- strength/power athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006 Aug;16(4):430-46.
86. Jagim AR, Oliver JM, Sanchez A, et al. A buffered form of creatine does not promote greater changes in muscle creatine content, body composition, or training adaptations than creatine monohydrate. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012; 9: 43.
 87. Giese MW, Lecher CS. Non-enzymatic cyclization of creatine ethyl ester to creatinine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Oct 16;388(2):252-5.
 88. Spillane M, Schoch R, Cooke M, et al. The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. *J Int Soc Sports Nutr.* 2009 Feb 19;6:6.
 89. Williamson L, New D. How the use of creatine supplements can elevate serum creatinine in the absence of underlying kidney pathology. *BMJ Case Rep.* 2014 Sep 19;2014.
 90. Gufford BT, Sriraghavan K, Miller NJ, et al. Physicochemical characterization of creatine N-methylguanidinium salts. *J Diet Suppl.* 2010 Sep;7(3):240-52.
 91. Gill ND, Hall RD, Blazevich AJ. Creatine serum is not as effective as creatine powder for improving cycle sprint performance in competitive male team-sport athletes. *J Strength Cond Res.* 2004 May;18(2):272-5.
 92. Selsby JT, DiSilvestro RA, Devor ST. Mg²⁺-creatine chelate and a low-dose creatine supplementation regimen improve exercise performance. *J Strength Cond Res.* 2004 May;18(2):311-5.
 93. Kim HJ, Kim CK, Carpentier A, Poortmans JR. Studies on the safety of creatine supplementation. *Amino Acids.* 2011 May; 40(5): 1409-18.
 94. Thorsteinsdottir B, Grande JP, Garovic VD. Acute renal failure in a young weight lifter taking multiple food supplements, including creatine monohydrate. *J Ren Nutr.* 2006 Oct;16(4):341-5.
 95. Poortmans JR, Francaux M. Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Aug;31(8):1108-10.
 96. Pereira RT, Dörr FA, Pinto E, et al. Can creatine supplementation form carcinogenic heterocyclic amines in humans? *J Physiol.* 2015 Sep 1; 593(17): 3959-71.
 97. Real Decreto 130/2018, de 16 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. (Boletín oficial del estado número 75, de 27 de marzo de 2018, páginas 33335 a 33342).
 98. El reconocimiento mutuo en el mercado único de la Unión europea. EUR-Lex [Internet]. 2016 Jan 04. [Consultado 2019 May 3]; [about 1 p.]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=LEGISSUM%3A121001b>.
 99. Geyer H, Parr MK, Koehler K, Mareck U, Schänzer W, Thevis M. Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *J Mass Spectrom.* 2008 Jul;43(7):892-902.

100. de Hon O, Coumans B. The continuing story of nutritional supplements and doping infractions. *Br J Sports Med.* 2007 Nov; 41(11): 800–805.
101. Baume N, Mahler N, Kamber M, Mangin P, Saugy M. Research of stimulants and anabolic steroids in dietary supplements. *Scand J Med Sci Sports.* 2006 Feb;16(1):41-8.
102. BSCG [Internet]. The Gold Standard In Dietary Supplement Certification. [Consultado 2019 May 10]. Disponible en: <https://www.bscg.org/>.
103. NSF [Internet]. Certified for sport®. [Consultado 2019 May 10]. Disponible en: <http://www.nfsport.com/>.
104. Informed-Choice [Internet]. [Consultado 2019 May 11]. Disponible en: <https://www.informed-choice.org/>.
105. IFS [Internet]. IFS Database - Home [Consultado 2019 May 11]. Disponible en: <https://www.ifs-certification.com/index.php/es/>.
106. ISO [Internet]. Standars - ISO [Consultado 2019 May 11]. Disponible en: <https://www.iso.org/standards.html>.
107. Creapure [Internet]. Creapure® - Pure Creatine Made In Germany [Consultado 2019 May 11]. Disponible en: <https://www.creapure.com/>.
108. Informed-Sport [Internet]. Logo Misuse [Consultado 2019 May 11]. Disponible en: <https://www.informed-sport.com/logo-misuse>.
109. Marquetín - Real Academia Española [Internet]. RAE [Consultado 2019 May 20]. Disponible en: <http://lema.rae.es/dpd/srv/search?id=eAbW3uh9yD6v3nssbJ>.
110. ABOUT US. [Internet]. Optimum Nutrition [Consultado 2019 May 20]. Disponible en: <https://www.optimumnutrition.com/en-us/about-us>.
111. Universal Nutrition: About. [Internet]. Universal Nutrition. [Consultado 2019 May 20]. Disponible en: <https://www.universalusa.com/about/>.
112. MISSION | Gaspari Nutrition [Internet]. Gaspari Nutrition [Consultado 2019 May 20]. Disponible en: <https://gasparinutrition.com/mission/>.
113. Información general | MYPROTEIN™ [Internet]. MYPROTEIN™[Consultado 2019 May 20]. Disponible en: <https://www.myprotein.es/about-us.list>.
114. Sobre nosotros - BULK POWDERS [Internet]. BULK POWDERS [Consultado 2019 May 20]. Disponible en: <https://www.bulkpowders.es/sobre-nosotros>.
115. Sobre Nosotros - HSNstore [Internet]. HSN [Consultado 2019 May 21]. Disponible en: <https://www.hsnstore.com/sobre-nosotros>.
116. AMIX Nutrition - Tienda Amix [Internet]. AMIX [Consultado 2019 May 21]. Disponible en: <https://www.amix.es/>.
117. TOP 10 CREATINE SUPPLEMENTS [Internet]. Labdoor [Consultado 2019 May 22].

Disponible en: <https://labdoor.com/rankings/creatine>.