

Suplementación con creatina y cerebro: una revisión narrativa que merece ser valorada

Creatine supplementation and the brain: A narrative review that deserves to be assessed

José Jairo Narrea Vargas¹ 
jose.narrea@uwiener.edu.pe

Manuel Alexis Ramos Espinoza² 
manuelramespinoza@gmail.com

Artículo recibido: 31/05/2021
Revisado por pares
Artículo aceptado: 27/01/2022
Artículo publicado: 24/02/2022

Autor de correspondencia
Jose Jairo Narrea Vargas,
jose.narrea@uwiener.edu.pe



©Los autores, 2022. Publicado por la Universidad Norbert Wiener (Lima, Perú)

Citar como: Narrea J, Ramos M. Creatina y cerebro: una revisión narrativa que merece ser valorada. *Revista de Investigación (de la Universidad Norbert Wiener)*. 2022; 11(1): r0002. doi: <https://doi.org/10.37768/unw.rinv.11.01.r0002>

Resumen

El monohidrato de creatina es uno de los suplementos más estudiados en el mundo de la nutrición deportiva por su rol energético e hipertrofico en el músculo esquelético. En la actualidad, se puede estar subestimando el amplio espectro de beneficios terapéuticos que aporta a la salud en otra población que pueda requerir de sus ventajas, como el sector clínico, más allá de solo relacionarlo con la mejora en las adaptaciones al ejercicio físico. En esta revisión narrativa se tiene como objetivo abordar la interacción de la suplementación con creatina y la salud del cerebro humano, conforme a la investigación disponible que hasta la fecha se ha publicado en humanos; principalmente, los efectos de la ingesta regular en la función cognitiva, las enfermedades neurodegenerativas y los trastornos psiquiátricos. La evidencia científica apoya firmemente los beneficios de la suplementación con creatina en personas que presentan los llamados errores innatos del metabolismo, como el síndrome de deficiencia de creatina causado por alteraciones genéticas en GAMT y AGAT. Además, en la función cognitiva, la suplementación con creatina podría ofrecer mayores beneficios en sujetos estresados o adultos mayores. También brindaría un efecto adicional ante los trastornos relacionados con la depresión y los síntomas de depresión unipolar y bipolar, si se combina con la medicación antidepressiva. En estas cuestiones anteriormente mencionadas, la literatura se encuentra en cierta forma mejor dilucidada en comparación con los presuntos beneficios en enfermedades neurodegenerativas, como las enfermedades de Parkinson y Huntington, y por el momento menos respaldada en el caso de la enfermedad de Alzheimer. Se requiere una mayor cantidad de investigaciones realizadas a mayor escala y con mejores diseños de estudio en humanos, con el fin de elaborar mejores protocolos de suplementación en poblaciones que presentan distintas condiciones de salud.

Palabras clave: creatina, cerebro, depresión, trastornos

Abstract

Creatine monohydrate is one of the most studied supplements in the world of sports nutrition due to its energetic and hypertrophic role in skeletal muscles. Currently, its wide range of therapeutic benefits may be underestimated in other populations that may require its advantages, such as the clinical sector, beyond its relation to the improvement of physical exercise adaptation. The aim of this narrative review is to address the interaction of creatine supplementation and human brain health, according to the available research

¹ Universidad Norbert Wiener. Lima, Perú.

² Universidad Privada del Norte. Lima, Perú.

published to date in humans, mainly approaching the effects of regular intake on cognitive function, neuro-degenerative diseases and psychiatric disorders. Scientific evidence strongly supports the benefits of creatine supplementation in people with so-called inborn errors of metabolism such as creatine deficiency syndrome caused by GAMT and AGAT genetic alterations. Furthermore, in regard to cognitive function, creatine supplementation could offer greater benefits in stressed subjects and/or older adults. It would also provide an additional effect to fight depression-related disorders and unipolar and bipolar depressive symptoms if combined with antidepressant medication. In regard to these aforementioned issues, the literature is somewhat better elucidated compared to the presumed benefits in neuro-degenerative diseases such as Parkinson's disease and Huntington's disease, and less well supported in the case of Alzheimer's disease. More research on a larger scale and with better study designs in humans is needed in order to develop better supplementation protocols in populations with different health conditions.

Keywords: creatine, brain, depression, disorders

INTRODUCCIÓN

El monohidrato de creatina es uno de los suplementos nutricionales más estudiados en el mundo de la nutrición deportiva y se utiliza comúnmente en deportes de fuerza y potencia. Sus efectos potenciadores en la fuerza y masa muscular convierten a esta sustancia en una de las ayudas ergogénicas con la evidencia científica más robusta en el área de la suplementación deportiva, y ha demostrado ser segura, eficaz y económica ⁽¹⁾. Sin embargo, en la actualidad, se puede estar subestimando el amplio espectro de beneficios terapéuticos que aporta a la salud en diferentes poblaciones clínicas, más allá de solo relacionarlo con la mejora en las adaptaciones al ejercicio físico.

La creatina (N-aminoiminometil-N-metilglicina) es un compuesto descubierto en el año 1832 que interviene en la resíntesis del trifosfato de adenosina (ATP) y se puede encontrar en alimentos de origen animal, como carnes y pescados. Ya que es complicado que la dieta cubra los requerimientos de creatina, la opción más idónea y sencilla es conseguirla mediante suplementos asequibles de venta libre. La creatina es sintetizada a partir de aminoácidos como la glicina, la metionina y la arginina, y el 95% es reservada en el músculo esquelético y el 5% restante en distintos órganos, uno de ellos el cerebro ⁽²⁾. La creatina puede encontrarse en el organismo como creatina libre y fosfocreatina (PCr); esta última dona su grupo fosfato al difosfato de adenosina (ADP) para formar ATP. Dicha reacción ocurre de forma

rápida a través de la enzima creatina cinasa (CK), todo ello representado en el sistema energético fosfogénico (ATP-PCr), sistema de gran relevancia ante esfuerzos físicos de gran intensidad ⁽³⁾.

El cerebro es un órgano que puede sintetizar creatina sin depender de otros. Es el que demanda un flujo energético constante y, particularmente, el consumo de oxígeno cerebral es de aproximadamente un 20% del consumo de oxígeno corporal total ⁽⁴⁾. Por ello, se postula que una deficiencia de energía a nivel cerebral puede relacionarse con la patogénesis de distintas alteraciones bioenergéticas del cerebro. Las posibles propiedades antiapoptóticas, antiexcitotóxicas y antioxidantes de la creatina observadas tanto *in vitro* como *in vivo* la convierten en una sustancia de especial interés en enfermedades neurodegenerativas ⁽⁵⁾.

Esta revisión narrativa tiene como objetivo abordar la interacción de la suplementación con creatina y el cerebro humano, conforme a la investigación disponible que hasta la fecha se ha publicado en humanos; principalmente, los efectos de la ingesta regular en la función cognitiva, las enfermedades neurodegenerativas y los trastornos psiquiátricos.

Efectos de la suplementación con creatina a nivel cerebral

Las concentraciones de creatina y fosfocreatina cerebral en humanos pueden aumentar con la suplementación con creatina exógena alrededor del 10%, y pueden llegar a incrementarse con una fase de carga (~ 20 g/día por 5-7 días) entre

15-20% ⁽⁶⁾, aunque se ha documentado que en estudios experimentales realizados en animales estos incrementos pueden ser superiores ⁽⁷⁾. Esto puede originar malinterpretaciones en los estudios hechos en condiciones que presentan algún tipo de trastorno neurológico, ya que las dosificaciones de creatina realizadas en ratones equivaldrían alrededor de 40-50 g/día en humanos, lo cual es hasta 10 veces más de lo administrado tradicionalmente en ensayos clínicos ⁽⁸⁾. Lo señalado guarda relación con otras investigaciones en las que se determina que la concentración de fosfocreatina cerebral se mantiene sin cambios tras la ingesta de creatina exógena entre niños, omnívoros, vegetarianos y sujetos ancianos ⁽⁹⁾. Cabe mencionar que esto puede deberse a que muchos estudios no administran la cantidad suficiente de creatina de modo exógeno a los participantes.

Por otra parte, puede haber diferencias entre sexos resaltadas por algunos investigadores, pues la suplementación con creatina alcanzaría mayores beneficios a favor del sexo femenino, ya que las mujeres suelen almacenar entre un 70-80% menos de creatina en el tejido muscular en comparación con los varones ⁽²⁾. Y si nos referimos al cerebro, la deficiencia en mujeres podría presentarse particularmente en el lóbulo frontal, que es la zona que controla el estado de ánimo y las emociones ⁽¹⁰⁾.

Mencionamos anteriormente que el cerebro es un órgano que demanda energía para funcionar de manera adecuada, por lo que, básicamente, las neuronas realizan procesos que requieren un suministro energético adecuado mediante la utilización de ATP. A través de espectroscopía de infrarrojo cercano (NIRS), se puede observar cómo después del consumo de creatina (8 g/día) los niveles de hemoglobina oxigenada cerebral disminuyen; esto demuestra la utilización de oxígeno por parte del cerebro tras una prueba matemática ⁽¹¹⁾. Los niveles de creatina a nivel cerebral se asocian con un mejor rendimiento neuropsicológico y el envejecimiento puede contribuir a que ocurra una depleción de los niveles de creatina y PCr del cerebro con el paso de los años. Por esta razón, los adultos mayores requieren de una resíntesis de ATP más eficiente para optimizar los procesos cognitivos en comparación con sujetos jóvenes, por

lo que probablemente la ingesta de creatina tendría efectos mucho más marcados en esta población ⁽¹²⁾.

La dosis típica planteada de creatina monohidratada consiste en 0,3 g/kg/día por una semana, seguidamente con 0,03 g/kg/día o 3-5 g/día durante la fase mantenimiento, siendo estas las cantidades aconsejadas para aumentar las reservas de PCr muscular ^(13, 14). Esta dosis recomendada no podría ser extrapolada para incrementar las reservas en el cerebro ⁽⁹⁾. Es por este motivo que Marques y Wyse concluyen que:

muy pocos estudios piloto, principalmente pequeños, informaron mejoras funcionales o neurológicas prometedoras de la creatina en seres humanos. Por lo tanto, los estudios futuros deberían primero intentar establecer el mejor régimen de dosificación para aumentar la creatina cerebral de una manera que pueda relacionarse con los estudios en animales ⁽¹⁵⁾.

Smith-Ryan *et al.* mencionan que las concentraciones de creatina y PCr cerebral se elevan como resultado de la administración de creatina a una dosis relativa de 0,13 a 0,8 g/kg/día durante 14 días, y para optimizar la captación cerebral de manera temprana, una fase de carga que consista en 15-20 g/día durante 3-7 días, seguida de una fase de mantenimiento de 5-10 g, con el fin de saturar los niveles de fosfocreatina, puede llegar a ser interesante ⁽¹⁶⁾. Cabe aclarar que puede existir una curva en forma de U con la dosis-respuesta de la creatina exógena, donde las dosis más bajas no sean lo suficientemente eficaces para aumentar el almacén de creatina neural, así como las dosis muy elevadas de creatina retardarían su propia absorción ⁽¹⁷⁾.

Asimismo, defectos neurobiológicos a nivel genético desarrollados durante el embarazo y que se identifican al nacer, como el autismo, el inadecuado desarrollo del lenguaje y la epilepsia, pueden ser provocados por síndromes de deficiencia de creatina, que incluyen disminuciones de arginina-glicina aminotransferasa (AGAT), guanidinoacetato N-metiltransferasa (GAMT) o transportador de creatina (CRTR, codificada por SLC6A8), y que conllevan a alteraciones en la síntesis, el transporte y la producción de creatina a nivel endógeno ⁽¹⁸⁾. Por ello, se postula y se recomienda arduamente que la ingesta de creatina

debe ir acorde con las necesidades individuales de cada paciente que padezca este síndrome de deficiencia ⁽¹⁹⁾. Con relación a esto, Kreider y Stout, en una revisión reciente de la literatura ⁽²⁰⁾, mencionan que “la suplementación con creatina a largo plazo en dosis altas (0,3 a 0,8 g/kg/día) a lo largo de la vida es una estrategia nutricional para aumentar el contenido de creatina cerebral en estas poblaciones”, incluyendo lactantes y niños con deficiencias de AGAT y GAMT, por lo que es prudente llevar un control adecuado.

Por último, se ha visto en 5 jóvenes sanos que la suplementación dietética por 4 semanas con ácido guanidinoacético (AGa), reconocido por ser un precursor de la creatina, puede aumentar más de 3 veces la disponibilidad de esta en el cerebro, en comparación con la ingesta de creatina monohidratada ⁽²¹⁾.

Suplementación con creatina y función cognitiva

La creatina monohidratada puede reducir la fatiga mental ^(11, 22), aumentar la memoria ^(23, 24) y mejorar el rendimiento cognitivo en tareas que requieren mayor velocidad de procesamiento ⁽²⁴⁾. En adición, en muchas de las pruebas de memoria a corto plazo verbal y espacial realizadas en adultos mayores, aquellos suplementados con creatina a una dosis de 20 g/día durante 2 semanas tuvieron resultados significativos ⁽²⁵⁾. De manera resaltante, la capacidad cognitiva en pruebas de memoria y atención compleja también puede mejorar con éster etílico de creatina (una forma distinta al monohidrato de creatina), en comparación con el placebo ⁽²⁶⁾. Esto plantea la teoría de que distintas vías de aplicación, formas químicas y compuestos análogos de la creatina (por ejemplo, la ciclocreatina y el acetato del complejo PCr-Mg) podrían intervenir de distintas maneras en la captación neuronal, ya que la estabilidad y la biodisponibilidad de estas sustancias son divergentes, y deben ser capaces de sobrevivir en el ambiente estomacal e intestinal de modo efectivo. El tipo de suministro y un posible efecto diferenciado dan lugar para más investigación.

En una revisión sistemática en la que se recopilaron seis estudios con 281 sujetos se manifiesta que la suplementación con creatina en personas sanas

puede mejorar la memoria a corto plazo, la inteligencia y el razonamiento, sin efectos claros en la memoria a largo plazo, la memoria espacial, la función ejecutiva y la atención ⁽²²⁾. Un estudio piloto realizado en 26 personas de edad avanzada indica la presencia de mejoras cognitivas después de 16 semanas de entrenamiento de fuerza, a la vez que se ingería 5 g/día de creatina ⁽²⁷⁾. Hammet *et al.* evaluaron, a través de resonancia magnética funcional, que la suplementación con creatina a una dosis de carga por 5 días reduce la respuesta a la secuencia BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*, por sus siglas en inglés) en un 26%, y dado que la actividad neuronal está relacionada con el efecto dependiente del nivel de oxígeno, esto brindaría señales de que la creatina podría ejercer directamente sus efectos en el metabolismo cerebral. Además, los autores hicieron notar que la capacidad de memoria se incrementa un 26% ⁽²⁸⁾.

La dosis de carga de creatina (20 g/día durante 7 días) apoya el procesamiento cognitivo y psicomotor mediante la reducción de las alteraciones en el equilibrio y el estado de ánimo a las 24 y 36 horas posteriores a la privación del sueño ^(29, 30).

El propio cansancio y agotamiento de los sujetos que realizan entrenamiento físico se debe a múltiples factores, y esta fatiga contribuye a que no se pueda mantener las mismas intensidades durante toda la sesión del ejercicio. Es así como el rendimiento de los deportistas puede verse comprometido por la fatiga mental surgida durante el esfuerzo físico, afectando sus habilidades cognitivas y motoras, incluyendo el estado de alerta y la concentración ⁽³¹⁾. Existen estudios en deportistas en los que se obtienen resultados prometedores. En ciclistas de montaña, se muestra que la suplementación con creatina podría ser considerada para agilizar mayores tiempos de reacción y una mejor toma de decisiones en el campo al reducir la fatiga mental ⁽³²⁾, mientras que en 10 jugadores de rugby de élite, después de privarlos del sueño, la combinación de creatina y caféina apoyó el rendimiento tanto en habilidades dominantes como no dominantes ⁽³³⁾.

Sin embargo, existen algunos estudios donde no se observan mejoras significativas en la función cognitiva. En 67 participantes jóvenes (edad = 10-12 años), la suplementación con creatina durante 7 días

no ofreció mejoras considerables en el rendimiento cognitivo⁽³⁴⁾; en sujetos no deportistas, no se observaron efectos de la suplementación con dosis de carga sobre los deterioros inducidos por la fatiga mental en el rendimiento psicomotor y cognitivo⁽³⁵⁾. Rawson *et al.* demostraron que, luego de 6 semanas de suplementación con creatina (0,03 g/kg/día), el rendimiento cognitivo en adultos jóvenes sin falta de sueño no mejoró; sin embargo, aclaran que la suplementación con creatina solo podría otorgar beneficios en personas que presentan algún deterioro cognitivo⁽³⁶⁾.

En otro estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en mujeres mayores, la suplementación con una dosis de carga de creatina (20 g/día durante 5 días) tras 24 semanas no promovió mayores beneficios en el estado emocional y cognitivo, aislada o acompañada de entrenamiento de fuerza⁽³⁷⁾. Por otro lado, en una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios, se resalta que la ingesta de creatina no otorga un efecto aditivo al entrenamiento de fuerza en mediciones cognitivas, la suplementación con creatina en diversos estudios realizados en adultos no tuvo un efecto adicional en el estado mental, en comparación con el ejercicio solo⁽³⁸⁾.

Curiosamente, se observa en sujetos vegetarianos que se puede promover la función cognitiva en parámetros que evalúan la inteligencia con la suplementación con creatina a 5 g/día durante 6 semanas⁽²⁴⁾ y mejorar la memoria en mayor medida en comparación con las personas que siguen una dieta omnívora⁽²³⁾. Por tanto, la supercompensación tras la ingesta de una “nueva” sustancia exógena se vincularía con un *pool* de creatina cerebral disminuido y, por consecuencia, con una mayor sensibilidad a la suplementación con creatina. No obstante, lo mencionado parecería irrelevante para muchos autores, además de poco sustento en diversas investigaciones, ya que la ingesta dietética de creatina no parecería influir en los niveles de creatina cerebral entre vegetarianos y omnívoros⁽³⁹⁾. De hecho, una revisión reciente no encuentra diferencias entre las concentraciones de creatina a nivel cerebral entre vegetarianos y omnívoros⁽⁴⁰⁾. Esto se atribuye a que la síntesis de creatina endógena puede compensar la ingesta reducida de creatina de sujetos vegetarianos/

veganos, por lo que sigue siendo controversial si realmente el aumento en los niveles de creatina cerebral otorgado por protocolos de alimentación no vegetarianos pueda ofrecer efectos cognitivos importantes.

Durante la redacción de este artículo, el mundo ha enfrentado una pandemia causada por la COVID-19. La pandemia que todos conocemos es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), complicación que puede desembocar en una fatiga crónica, conocida como síndrome de fatiga posviral (PVFS, por sus siglas en inglés) en pacientes que sufrieron un cuadro moderado-grave después de ser dados de alta. Esta fatiga causa alteraciones en la cognición y, dado que la disfunción mitocondrial neuronal juega un papel clave en su desarrollo, la suplementación con creatina puede, en todo caso, renovar la viabilidad mitocondrial y aliviar la disfunción cognitiva⁽⁴¹⁾.

Esto ha llevado a la conclusión de que, probablemente, la suplementación con creatina no mejore significativamente la cognición en jóvenes y sujetos no estresados, pero que, en cambio, puede ser beneficiosa en personas ancianas, pacientes enfermos o sujetos en condiciones de estrés metabólico (fatiga mental, privación del sueño, hipoxia, cansancio y realización de tareas complejas)^(22, 42, 43).

Suplementación con creatina en los trastornos psiquiátricos

Existe una relación entre el metabolismo de la creatina cerebral y la depresión. Se ha observado una asociación negativa entre la gravedad de la depresión y el contenido de fosfocreatina neuronal en pacientes bipolares en la fase depresiva, o en un estado mixto sin medicación y con medicación (ISRS + creatina), en mujeres con trastorno depresivo mayor⁽⁴⁴⁾. Datos previos demuestran que las mujeres suelen padecer más depresión que los hombres^(45, 46) y, justamente, en una reciente revisión los autores mencionan que:

La evidencia preclínica y clínica indica efectos positivos de la suplementación con creatina en el estado de ánimo y la cognición, posiblemente al restaurar los niveles de energía cerebral y la homeostasis. La suplementación con creatina puede ser incluso más eficaz para las mujeres al

favorecer un entorno pro-energético en el cerebro⁽¹⁶⁾.

La creatina podría ser un agente antidepresivo, ya que en la muestra de NHANES 2005-2012 con jóvenes mayores de 20 años se aprecia una asociación inversa y gradual entre la depresión y el consumo de creatina en la dieta⁽⁴⁷⁾. En otros trabajos, se observa que las personas que siguen dietas vegetarianas (las cuales contienen un aporte restringido de creatina dietaria) tienen síntomas de depresión y mayores tasas en la prevalencia de trastornos mentales⁽⁴⁸⁻⁵²⁾. A pesar de ello, también existe evidencia a favor de este tipo de alimentación, desde la cual se puede observar que no hay relación entre un bajo consumo de alimentos de origen animal con un mayor desarrollo en síntomas depresivos, y que incluso podría mejorar el estado de ánimo, el estrés y la ansiedad⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, realizado en 52 mujeres con trastorno depresivo mayor tratadas con escitalopram (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina), la suplementación con 5 g de creatina monohidratada desde la segunda semana de tratamiento logró mejoras significativas en comparación con el placebo⁽⁵⁶⁾; además, la medicación con (ISRS + creatina) en mujeres con trastorno depresivo mayor puede facilitar la respuesta compensatoria del cerebro al desequilibrio energético cerebral inducido por ISRS, en comparación con el tratamiento solo de ISRS, lo que podría contribuir a la reducción de los síntomas depresivos al desempeñar un efecto sinérgico con la medicación⁽⁵⁷⁾. Más aún, evidencia preliminar demuestra que el tratamiento combinado de creatina monohidratada con 5-hidroxitriptófano (5-HTP), durante al menos 8 semanas, puede conformar un tratamiento complementario eficaz para las mujeres con trastorno depresivo mayor que han respondido de manera inadecuada a la medicación con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Los investigadores demostraron una mejoría sintomática sólida y una buena seguridad y tolerabilidad por parte del grupo al que se le administró creatina⁽⁵⁸⁾.

Los efectos cognitivos de la suplementación con monohidrato de creatina en 18 pacientes con

depresión bipolar se evaluaron y los hallazgos fueron una mejora en la fluidez verbal después de 6 semanas en el grupo que recibió creatina en comparación con el grupo que recibió placebo⁽⁵⁹⁾. En otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado por el mismo grupo de investigación, se evaluó la ingesta de 6 g/día de creatina durante 6 semanas, como terapia adyuvante para la depresión bipolar, en la que participaron 35 pacientes adultos con trastorno bipolar tipo I o II. Los autores no identificaron una diferencia significativa entre la creatina y el placebo en el criterio MADRS (escala de valoración de la depresión de Montgomery-Åsberg). No obstante, entre sus hallazgos, aclaran textualmente “una superioridad de la adición de creatina frente al placebo en las tasas de remisión en los que completaron y de respuesta parcial y remisión en la muestra ‘aleatorizada’, estos datos sugieren que la suplementación con creatina puede tener un papel en el tratamiento de esta fase de la enfermedad”⁽⁶⁰⁾. Sin embargo, existe un hallazgo algo contradictorio donde podemos observar que la adición de creatina durante 4 semanas no ofrece una ventaja frente al placebo en pacientes que no muestran respuesta al tratamiento antidepresivo de ISRSs/IRSNs/NASA⁽⁶¹⁾. A pesar de ello, estos resultados deben tomarse con cautela ya que provienen de un estudio piloto de baja calidad que presenta mucha heterogeneidad.

Además, la creatina exógena también puede estar involucrada en la mejora de la sintomatología de pacientes psicóticos, ya que los pacientes agresivos con esquizofrenia demostraron un aumento en las concentraciones de creatina cinasa (CK) en una muestra de 2780 asiáticos con este padecimiento⁽⁶²⁾. Estos resultados retrospectivos vincularían positivamente la creatina cinasa (CK) con la agresividad. En un estudio piloto se le administró 10 g/día de creatina monohidrato por 6 meses a siete pacientes con esquizofrenia, y los resultados manifestaron que el tratamiento con creatina no tuvo mejoras significativas en las funciones cognitivas; no obstante, se evidenció una ligera mejora en la sintomatología de la esquizofrenia⁽⁶³⁾. Por otro lado, un ensayo clínico controlado en donde participaron 10 sujetos que padecían esquizofrenia concluyó que los efectos de la creatina a 5 g/día no fueron superiores a los del placebo⁽⁶⁴⁾.

Esta información sugiere la idea de un efecto protector brindado por la ingesta de creatina ante los trastornos relacionados con la depresión y los síntomas de depresión unipolar y bipolar, ya que dependen de la corrección de diversos factores que incluyen correctos hábitos alimentarios, predisposición genética, tabaquismo, enfermedades preexistentes (diabetes, asma, fibromialgia) y altitud de residencia (hipoxia relativa), que pueden desregular el buen funcionamiento cerebral (65). Pazini *et al.* (66) concluyen que los hallazgos brindados por los estudios clínicos recopilados en su revisión han demostrado una alta eficacia por parte de la creatina administrada de manera complementaria con antidepressivos, lo cual es de especial interés, pues se reducirían los efectos secundarios de la medicación en pacientes con depresión.

Suplementación con creatina como agente neuroprotector

Cuando a nivel neuronal aparece una alteración en el metabolismo energético y las necesidades energéticas, el sistema creatina cinasa/fosfocreatina (CK/PCr) cobra un papel importante en estados patológicos neurodegenerativos (67). Además, distintas alteraciones mentales alteran la bioenergética del cerebro, y es ahí donde la ingesta de creatina puede estar involucrada en mitigar estas anomalías y ofrecer una mejora en la función cerebral, dado que aumenta el suministro de combustible para las neuronas.

En enfermedades neurodegenerativas hereditarias como Parkinson y Huntington, las cuales se caracterizan por una disfunción mitocondrial y estrés oxidativo (68), la creatina ha tenido como efecto reducir biomarcadores que podrían estar involucrados con el daño oxidativo y el posterior deterioro estructural en las células cerebrales en estos pacientes —nos referimos a los niveles séricos de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) (69)—, además de aumentar los niveles de dopamina cerebral por distintas vías (70). La combinación de creatina y coenzima Q10, al ejercer efectos protectores en condiciones neurodegenerativas, pueden ayudar a reducir el deterioro en la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Parkinson (71). Sin embargo, en algunos estudios realizados

en este tipo de pacientes, los investigadores no encuentran efectos estadísticamente significativos (72-74). Así, en un ensayo multicéntrico interrumpido por inutilidad, la creatina no logró retrasar la progresión clínica en pacientes con la enfermedad de Parkinson al menos durante 5 años (75).

Los resultados de dos revisiones sistemáticas no respaldan el uso de creatina en la enfermedad de Parkinson (76, 77). En uno de ellos, no se hallaron pruebas claras de un efecto sobre la función motora, actividades de la vida diaria o calidad de vida después de 1-2 años de tratamiento en pacientes con Parkinson (78). De la misma manera, según un metaanálisis de más amplitud (77) en el que se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados de moderada a baja calidad, con 1339 participantes y elaborado con el fin de comprobar la eficacia y la seguridad de la creatina como tratamiento primario o adicional en estos pacientes, se concluyó que no existe suficiente evidencia para apoyar la eficacia de la creatina en personas con enfermedad de Parkinson.

En relación a la enfermedad de Huntington, que es considerada un trastorno neurodegenerativo, progresivo y autosómico dominante, caracterizado por cambios en el estado de ánimo y la cognición, la creatina contribuye a la recaptación de glutamato en las vesículas sinápticas, lo que regularía los sistemas motores, sensitivos y cognitivos (70). Estudios en animales demostraron que la creatina puede aumentar la esperanza de vida (79). En un estudio multicéntrico y doble ciego suspendido de fase III, elaborado para corroborar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de creatina en la enfermedad de Huntington (CRESTE), con una duración de 4 años en pacientes con la enfermedad sintomática temprana, los resultados demostraron en el análisis que la creatina no era eficaz para ralentizar la pérdida funcional en estos pacientes (80). Además, en otros estudios tampoco se encuentran mejoras relevantes en la función neuromuscular, motora y cognitiva (81, 82).

Respecto de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una enfermedad neurodegenerativa progresiva que provoca parálisis generalizada y disminuye la expectativa de vida, dado que las propiedades antioxidantes y neuroprotectoras que puede

tener la creatina sobre el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial son interesantes, muchos investigadores comenzaron a averiguar sus efectos en humanos, observando al principio resultados favorables ^(83, 84). De todos modos, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 104 pacientes con ELA no pudo demostrar ningún beneficio de la creatina en ninguna medida de resultado; de hecho, los autores declaran que cualquier efecto beneficioso de la creatina a 5 g/día a lo largo de seis meses en pacientes con ELA debería ser pequeño ⁽⁸⁵⁾. En otro estudio con diseño similar se quiso evaluar el efecto del monohidrato de creatina sobre la supervivencia y la progresión de la enfermedad en pacientes con ELA, y los resultados mostraron que la ingesta de creatina no provocó reacciones adversas importantes, además de que no se evidenció un efecto beneficioso de la suplementación con creatina sobre la supervivencia o la progresión de la enfermedad ⁽⁸⁶⁾.

Por otro lado, Bender y Klopstock ⁽⁵⁾ analizaron los resultados de todos los ensayos clínicos multicéntricos en más de mil participantes y concluyeron que la suplementación con creatina en dosis promedio de 9,5 g/día (llegando incluso hasta 30 g/día) no reveló ningún resultado prometedor en ninguna de estas enfermedades neurodegenerativas en pacientes con enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica, exceptuando un ligero beneficio en la atrofia cerebral. De modo alentador, Balestrino *et al.* mencionan lo siguiente:

Los resultados negativos o parcialmente negativos en el tratamiento de estas enfermedades en humanos no deben interpretarse en el sentido de que la creatina no tiene ningún papel en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Probablemente sí juega un papel, pero es probable que este papel se limite a condiciones muy específicas ⁽⁸⁷⁾.

Lo último se refiere a pacientes presintomáticos con enfermedad de Huntington o en sujetos con complicaciones en la bioenergética a nivel cerebral.

Finalmente, las lesiones cerebrales pueden influir en las capacidades cognitivas, las cuales suelen darse a causa de un impacto físico a través de un golpe o caída. En modelos murinos, la suplementación con creatina logró reducir la

lesión cerebral traumática leve al proporcionar una protección en el tejido cortical cerebral y en la disfunción sináptica ⁽⁸⁸⁾. Esto se le atribuye al mantenimiento de la bioenergética mitocondrial. Las pruebas con espectroscopia de resonancia magnética determinaron que la creatina cerebral puede tener relación con una mayor exposición a impactos repetitivos en la cabeza en exjugadores de la Liga Nacional de Fútbol Americano (NFL, por sus siglas en inglés), lo cual afecta el metabolismo energético ⁽⁸⁹⁾. En un estudio piloto realizado en 39 niños, la administración de creatina arrojó resultados prometedores para mejorar los síntomas posteriores a traumatismos craneoencefálicos cerrados, incluyendo la disminución de dolor de cabeza postraumático, mareos y fatiga ⁽⁹⁰⁾, así como mejoras en el lenguaje ⁽⁹¹⁾. Posteriormente, los mismos investigadores observaron una mejora significativa en las categorías de aspecto cognitivo ⁽⁹²⁾.

Por otra parte, ha surgido la hipótesis de que las mujeres embarazadas deberían adicionar creatina a su suplementación tradicional desde la semana 18 de gestación, ya que desde ese momento hasta la semana 40 las concentraciones de creatina cerebral del feto duplican su contenido. Estos datos fueron examinados en más de 200 espectros obtenidos de fetos de 129 mujeres embarazadas ⁽⁹³⁾. Así, este proceso podría ser beneficioso tanto para reducir en las madres las situaciones de ansiedad y estrés, y protegerlas contra la disfunción placentaria posterior al parto, como para brindarle un adecuado neurodesarrollo al niño, ya sea previo y posterior al nacimiento, además de protegerlo de la hipoxia fetal y la lesión cerebral perinatal ⁽⁹⁴⁾. Esto es de sumo interés y se llegaría a conocer a más detalle en futuras investigaciones.

La literatura científica sobre la suplementación con creatina después de una lesión cerebral traumática es escasa, pero los estudios que existen sugieren un papel potencialmente útil de este compuesto como neuroprotector para aliviar el daño secundario después de la lesión, así como para proteger contra el daño si se administra antes de una probable lesión ⁽¹⁷⁾.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La evidencia científica apoya firmemente la suplementación con creatina en personas que presentan los llamados errores innatos del metabolismo, como el síndrome de deficiencia de creatina causado por alteraciones genéticas en GAMT y AGAT. Además, la suplementación con creatina en la función cognitiva podría ofrecer mayores beneficios en sujetos estresados o adultos mayores, así como también brindaría un efecto protector adicional ante los trastornos relacionados con la depresión y los síntomas de depresión unipolar y bipolar, si se combina con la medicación antidepresiva. En estas cuestiones, la literatura se encuentra en cierta forma mejor dilucidada en comparación con los presuntos beneficios en enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, que otorgaría la suplementación con creatina, y todavía menos respaldada en la enfermedad de Alzheimer.

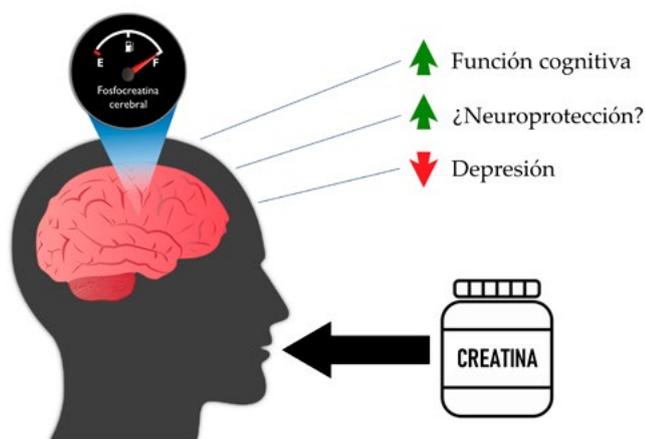


Figura 1. Posibles efectos de la suplementación con creatina en el cerebro

Nota. Los posibles efectos de la suplementación con creatina en el cerebro son incremento de la función cognitiva, mejoras de la respuesta neuroprotectora y disminución sobre los niveles de depresión, todo ello respecto de poblaciones específicas con limitaciones o disfunciones sobre los depósitos de fosfocreatina cerebral.

Muchos de los estudios tienen alto riesgo de sesgo, mucha heterogeneidad, fueron realizados en modelos *in vitro* y animales aplicando diferentes métodos de evaluación, integrando muestras reducidas, y la duración de los protocolos de suplementación fue variable y con un periodo relativamente corto, por lo cual no podemos sacar

conclusiones tan apresuradas acerca de la eficacia de la suplementación con creatina en alteraciones cerebrales. La activación de distintas áreas cerebrales al ejecutar diversas tareas cognitivas, la combinación con fármacos, los niveles basales de creatina endógena, la región cerebral investigada, la duración del protocolo de creatina, la dosificación de la creatina, la sensibilidad a los efectos de la creatina, el estado de salud, la dieta, el sexo y la edad de los sujetos influyen en la fármaco-cinética de la creatina, y aumentan la complejidad de las posibles intervenciones terapéuticas complementarias que se puedan aplicar a futuro.

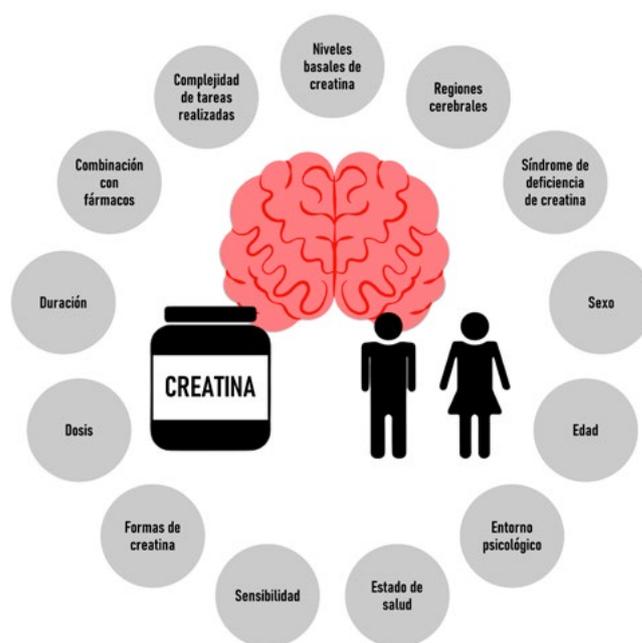


Figura 2. Factores que posiblemente influyen en los efectos de la suplementación con creatina sobre el cerebro observados en ensayos clínicos

Aunque, hasta el día de hoy, la evidencia científica disponible es demasiado limitada en este asunto, para muchos investigadores la creatina ingerida de forma exógena tiene mucho potencial y podría considerarse en los próximos años como un suplemento terapéutico al aumentar los niveles de PCr cerebral y ejercer efectos directos e indirectos para un estado cerebral óptimo en algunas condiciones médicas. Sin embargo, la investigación clínica con respecto a la suplementación con creatina en la salud cerebral es hasta el momento poco conocida y no tan clara, por lo que no

podemos establecer un beneficio absoluto en toda la población. Se requiere de una mayor cantidad de investigaciones realizadas a mayor escala y con mejores diseños de estudio en humanos, con el fin de elaborar mejores protocolos de suplementación en poblaciones que presentan distintas condiciones de salud y así poder considerar a la creatina monohidratada (o sus análogos y precursores) dentro de una terapia médica preventiva o de tratamiento futura para la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017; 14(1): 18.
2. Brosnan JT, Da Silva RP, Brosnan ME. The metabolic burden of creatine synthesis. *Amino Acids.* 2011; 40(5): 1325-31.
3. Gustin PB. Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med.* 2001; 31(10): 725-41.
4. Shulman RG, Rothman DL, Behar KL, Hyder F. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci.* 2004; 27(8): 489-95.
5. Bender A, Klopstock T. Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story? *Amino Acids.* 2016; 48(8): 1929-40.
6. Riesberg LA, Weed SA, McDonald TL, Eckerson JM, Drescher KM. Beyond muscles: the untapped potential of creatine. *Int Immunopharmacol.* 2016; 37: 31-42.
7. Ipsiroglu OS, Stromberger C, Ilas J, Höger H, Mühl A, Stöckler-Ipsiroglu S. Changes of tissue creatine concentrations upon oral supplementation of creatine-monohydrate in various animal species. *Life Sci.* 2001; 69(15): 1805-15.
8. Andres RH, Ducray AD, Schlattner U, Wallimann T, Widmer HR. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Res Bull.* 2008; 76(4): 329-343.
9. Yazigi M, Giannini G, García MC, da Costa C, Arruda W, et al. Effect of age, diet, and tissue type on PCr response to creatine supplementation. *J Appl Physiol.* 2017; 123(2): 407-14.
10. Riehemann S, Volz HP, Wenda B, Hübner G, Rössger G, et al. Frontal Lobe in vivo P-MRS Reveals Gender Differences in Healthy Controls, not in Schizophrenics. *NMR Biomed.* 1999; 12(8): 483-9.
11. Watanabe A, Kato N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res.* 2002; 42(4): 279-85.
12. Rawson ES, Venezia AC. Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids.* 2011; 40(5): 1349-62.
13. Harris RC, Söderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clinical Science.* 1992; 83(3): 367-74.
14. Lyoo IK, Kong SW, Sung SM, Hirashima F, Parow A, et al. (2003). Multinuclear magnetic resonance spectroscopy of high-energy phosphate metabolites in human brain following oral supplementation of creatine-monohydrate. *Psychiatry Res.* 123(2): 87-100.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Manuel Alexis Ramos Espinoza y José Jairo Narrea Vargas idearon el proyecto, realizaron la búsqueda de información sistemática y trabajaron en la redacción del trabajo hasta su versión final. Manuel Alexis Ramos Espinoza se encargó del diseño de imágenes y, finalmente, ambos aprobaron la versión final.

POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

FINANCIAMIENTO

El estudio no tuvo financiamiento.

15. Marques EP, Wyse ATS. Creatine as a neuroprotector: an actor that can play many parts. *Neurotox Res*. 2019; 36(2): 411-23.
16. Smith-Ryan AE, Cabre HE, Eckerson JM, Candow DG. Creatine Supplementation in Women's Health: a Lifespan Perspective. *Nutrients*. 2001; 13(3): 877.
17. Ainsley Dean PJ, Arikian G, Opitz B, Sterr, A. Potential for use of creatine supplementation following mild traumatic brain injury. *Concussion*. 2017; 2(2): CNC34.
18. Braissant O, Henry H, Béard E, Uldry J. Creatine deficiency syndromes and the importance of creatine synthesis in the brain. *Amino Acids*. 2011; 40(5): 1315-24.
19. Balestrino M, Adriano E. Beyond Sports: Efficacy and Safety of Creatine Supplementation in Pathological or Paraphysiological Conditions of Brain and Muscle. *Medicinal Research Reviews*, 2019; 39(6): 2427-59.
20. Kreider RB, Stout JR. Creatine in health and disease. *Nutrients*. 2021; 13(2).
21. Ostojic SM, Ostojic J, Drid P, Vranes M. Guanidinoacetic acid versus creatine for improved brain and muscle creatine levels: a superiority pilot trial in healthy men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016; 41(9): 1005-7.
22. Avgerinos KI, Spyrou N, Bougioukas KI, Kapogiannis D. Effects of creatine supplementation on cognitive function of healthy individuals: a systematic review of randomized controlled trials. *Exp Gerontol*, 2018; 108: 166-73.
23. Benton, D, Donohoe, R. (2011). The Influence of Creatine Supplementation on the Cognitive Functioning of Vegetarians and Omnivores. *British Journal of Nutrition*, 105(7): 1100-1105.
24. Rae, C, Digney, A.L, McEwan, S.R, Bates, T.C. (2003). Oral Creatine Monohydrate Supplementation Improves Brain Performance: a Double-Blind, Placebo-controlled, Cross-Over Trial. *Proceedings of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*, 270(1529): 2147-2150.
25. McMorris T, Mielcarz G, Harris RC, Swain JP, Howard A. Creatine Supplementation and Cognitive Performance in Elderly Individuals. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2007; 14(5): 517-28.
26. Ling J, Kritikos M, Tiplady B. Cognitive effects of creatine ethyl ester supplementation. *Behav Pharmacol*. 2009; 20(8): 673-9.
27. Smolarek AC, McAnulty SR, Ferreira LH, Cordeiro GR, Alessi A, et al. Effect of 16 weeks of strength training and creatine supplementation on strength and cognition in older adults: a pilot study. *J Exerc Physiol Online*, 2020; 23(4): 88-95.
28. Hammett ST, Wall MB, Edwards TC, Smith AT. Dietary supplementation of creatine monohydrate reduces the human fMRI BOLD signal. *Neurosci Lett*. 2010; 479(3): 201-5.
29. McMorris T, Harris RC, Swain J, Corbett J, Collard K, 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; 185(1): 93-103.
30. McMorris T, Harris RC, Howard AN, Langridge G, Hall B, et al. Creatine supplementation, sleep deprivation, cortisol, melatonin and behavior. *Physiol Behav*. 2007; 90(1): 21-8.
31. Twycross-Lewis R, Kilduff LP, Wang G, Pitsiladis YP. The Effects of creatine supplementation on thermoregulation and physical (cognitive) performance: a review and future prospects. *Amino Acids*. 48(8): 1843-55.
32. Borchio L, Machek SB, Machado M. Supplemental creatine monohydrate loading improves cognitive function in experienced mountain bikers. *J Sports Med Phys Fitness*. 2020; 60(8): 1168-70.
33. Cook CJ, Crewther BT, Kilduff LP, Drawer S, Gaviglio CM. Skill execution and sleep deprivation: effects of acute caffeine or creatine supplementation - a randomized placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2011; 8: 2.
34. Merege-Filho CAA, Otaduy MCG, De Sá-Pinto AL, De Oliveira MO, De Souza Gonçalves L, et al. Does brain creatine content rely on exogenous creatine in healthy youth? a proof-of-principle study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017; 42(2): 128-34.
35. Van Cutsem J, Roelands B, Pluym B, Tassinon B, Verschueren JO, et al. Can creatine combat the mental fatigue-associated decrease in visuomotor skills? *Med Sci Sports Exerc*. 2020; 52(1): 120-30.
36. Rawson ES, Lieberman HR, Walsh TM, Zuber SM, Harhart JM, et al. Creatine supplementation does not improve cognitive function in young adults. *Physiol Behav*. 2008; 95(1-2): 130-4.

37. Alves CRR, Merege Filho CAA, Benatti FB, Brucki S, Pereira RMR, et al. Creatine supplementation associated or not with strength training upon emotional and cognitive measures in older women: a randomized double-blind study. *PLoS One*. 2013; 8(10): e76301.
38. Stares A, Bains M. The additive effects of creatine supplementation and exercise training in an aging population: a systematic review of randomized controlled trials. *J Geriatr Phys Ther*. 2020; 43(2): 99-112.
39. Yazigi M, de Salles V, Giannini G, Roschel H, Otaduy MC, Gualano B. Brain creatine depletion in vegetarians? A cross-sectional ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy (¹H-MRS) study. *Br J Nutr*. 2014; 111(7): 1272-4.
40. Kaviani M, Shaw K, Chilibeck PD. Benefits of creatine supplementation for vegetarians compared to omnivorous athletes: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(9): 3041.
41. Ostojic SM. Diagnostic and pharmacological potency of creatine in post-viral fatigue syndrome. *Nutrients*. 2021; 13(2): 503.
42. Dolan, E, Gualano, B, Rawson, E.S. (2019). Beyond Muscle: the Effects of Creatine Supplementation on Brain Creatine, Cognitive Processing, and Traumatic Brain Injury. *Eur J Sport Sci*, 19(1): 1-14.
43. Turner CE, Byblow WD, Gant N. Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. *J Neurosci*. 2015; 35(4): 1773-80.
44. Kondo DG, Forrest LN, Shi X, Sung YH, Hellem TL, et al. Creatine target engagement with brain bioenergetics: a dose-ranging phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of adolescent females with SSRI-Resistant depression. *Amino Acids*. 2016; 48: 1941-54.
45. Abate KH. Gender disparity in prevalence of depression among patient population: a systematic review. *Ethiop J Health Sci*, 2013; 23(3): 283-8.
46. Cyranowski JM, Frank E, Young E, Shear MK. Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression: a theoretical model. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(1): 21-7.
47. Bakian AV, Huber RS, Scholl L, Renshaw PF, Kondo D. Dietary creatine intake and depression risk among U.S. adults. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1): 1-11.
48. Michalak J, Zhang XC, Jacobi F. Vegetarian diet and mental disorders: results from a representative community survey. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012; 9(1): 67.
49. Li X, Cao H, Xie S, Li K, Tao F, et al. Adhering to a vegetarian diet may create a greater risk of depressive symptoms in the elderly male chinese population. *J Affect Disord*. 2019; 243, 182-7.
50. Matta J, Czernichow S, Kesse-Guyot E, Hoertel N, Limosin F, et al. Depressive symptoms and vegetarian diets: results from the constances cohort. *Nutrients*. 2018; 10(11): 1695.
51. Larsson CL, Klock KS, Nordrehaug Astrøm A, Haugejorden O, Johansson G. Lifestyle-related characteristics of young low-meat consumers and omnivores in Sweden and Norway. *J Adolesc Health*. 2002; 31(2): 190-8.
52. Hibbeln JR, Northstone K, Evans J, Golding J. Vegetarian diets and depressive symptoms among men. *J Affect Disord*. 2018; 225, 13-7.
53. Jin Y, Kandula NR, Kanaya AM, Talegawkar SA. Vegetarian diet is inversely associated with prevalence of depression in middle-older aged south asians in the United States. *Ethn Health*. 2021; 26(4): 504-11.
54. Beezhold BL, Johnston CS, Daigle DR. Vegetarian diets are associated with healthy mood states: a cross-sectional study in seventh day adventist adults. *Nutr J*. 2010; 9, 26.
55. Beezhold B, Radnitz C, Rinne A, DiMatteo J. Vegans report less stress and anxiety than omnivores. *Nutr Neurosci*. 2015; 18(7): 289-96.
56. Lyoo IK, Yoon S, Kim TS, Hwang J, Kim JE, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral creatine monohydrate augmentation for enhanced response to a selective serotonin reuptake inhibitor in women with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(9): 937-45.
57. Yoon S, Kim JE, Hwang J, Kim TS, Kang HJ, et al. Effects of creatine monohydrate augmentation on brain metabolic and network outcome measures in women with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2016; 80(6): 439-47.

58. Kious BM, Sabic H, Sung YH, Kondo DG, Renshaw P. An open-label pilot study of combined augmentation with creatine monohydrate and 5-hydroxytryptophan for selective serotonin reuptake inhibitor- or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor-resistant depression in adult women. *J Clin Psychopharmacol*. 2017; 37(5): 578-83.
59. Toniolo RA, Ferreira F, Silva M, da Silva R, Lafer B. Cognitive effects of creatine monohydrate adjunctive therapy in patients with bipolar depression: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2017; 224, 69-75.
60. Toniolo RA, Silva M, Fernandes, Ferreira F, de Mello JA, da Silva R, Lafer B. A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial of creatine monohydrate as adjunctive treatment for bipolar depression. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018; 125(2): 247-257.
61. Nemets B, Levine J. A pilot dose-finding clinical trial of creatine monohydrate augmentation to SSRIs/SNRIs/NASA antidepressant treatment in major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013; 28(3): 127-33.
62. Meng, X.-D, Cao, X, Li, T, Li, J.-P. (2018). Creatine Kinase (CK) and its Association with Aggressive Behavior in Patients with Schizophrenia. *Schizophr Res*, 197, 478-483.
63. Levental U, Bersudsky Y, Dwalatzky T, Lerner V, Medina S, et al. A pilot open study of long term high dose creatine augmentation in patients with treatment resistant negative symptoms schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2015; 52(1): 6-10.
64. Kaptan A, Odessky A, Osher Y, Levine J. Lack of efficacy of 5 grams daily of creatine in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(6): 881-4.
65. Kious BM, Kondo DG, Renshaw PF. Creatine for the treatment of depression. *biomolecules*. 2019; 9(9).
66. Pazini FL, Cunha MP, Rodrigues ALS. The possible beneficial effects of creatine for the management of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019; 89: 193-206.
67. Bonilla DA, Kreider RB, Stout JR, Forero DA, Kerkick CM, et al. Metabolic basis of creatine in health and disease: a bioinformatics-assisted review. *Nutrients*. 2021; 13(4).
68. Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*. 1995; 38(3): 357-66.
69. Hersch SM, Gevorkian S, Marder K, Moskowitz C, Feigin A, et al. Creatine in Huntington disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum 8OH²dG. *Neurology*. 2006; 66(2): 250-2.
70. Bender A, Auer DP, Merl T, Reilmann R, Saemann P, et al. Creatine supplementation lowers brain glutamate levels in Huntington's disease. *J Neurol*. 2005; 252(1): 36-41.
71. Li Z, Wang P, Yu Z, Cong Y, Sun H, et al. The effect of creatine and coenzyme Q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2015; 73(3-4): 205-11.
72. Bender A, Koch W, Elstner M, Schombacher Y, Bender J, et al. Creatine supplementation in Parkinson disease: a placebo-controlled randomized pilot trial. *Neurology*. 2006; 67(7): 1262-4.
73. Investigators TNN-P. A randomized, double-blind, futility clinical trial of creatine and minocycline in early Parkinson disease. *Neurology*. 2006; 66(5): 664-71.
74. Bender A, Samtleben W, Elstner M, Klopstock T. Long-term creatine supplementation is safe in aged patients with Parkinson disease. *Nutr Res*. 2008; 28(3): 172-8.
75. Kieburtz K, Tilley BC, Elm JJ, Babcock D, Hauser R, et al. Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; 313(6): 584.
76. Attia A, Hussien A, Mohamed G, Mahmoud M, Kamal A, Mohamed E, et al. Meta-analysis of creatine for neuroprotection against Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017; 16(2): 169-75.
77. Mo J-J, Liu L-Y, Peng W-B, Rao J, Liu Z, Cui L-L. The effectiveness of creatine treatment for Parkinson's disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*. 2017; 17(1): 105.
78. Xiao Y, Luo M, Luo H, Wang J. Creatine for Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (6).
79. Matthews RT, Yang L, Jenkins BG, Ferrante RJ, Rosen BR, et al. Neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine in animal models of Huntington's disease. *J Neurosci*. 1998; 18(1): 156-63.

80. Hersch SM, Schifitto G, Oakes D, Bredlau A-L, Meyers CM, et al. The CREST-E study of creatine for Huntington disease. *Neurology*. 2017; 89(6): 594-601.
81. Verbessem P, Lemiére J, Eijnde BO, Swinnen S, Vanhees L, et al. Creatine supplementation in Huntington's disease: a placebo-controlled pilot trial. *Neurology*. 2003; 61(7): 925-30.
82. Tabrizi SJ, Blamire AM, Manners DN, Rajagopalan B, Styles P, et al. Creatine therapy for Huntington's disease: clinical and MRS findings in a 1-year pilot study. *Neurology*. 2003; 61(1): 141-2.
83. Mazzini, L, Balzarini, C, Colombo, R, Mora, G, Pastore, I. et al. (2001). Effects of Creatine Supplementation on Exercise Performance and Muscular Strength in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Preliminary Results. *J Neurol Sci*, 191(1-2): 139-144.
84. Rosenfeld J, King RM, Jackson CE, Bedlack RS, Barohn RJ, et al. Creatine monohydrate in ALS: effects on strength, fatigue, respiratory status and ALSFRS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008; 9(5): 266-72.
85. Shefner JM, Cudkowicz ME, Schoenfeld D, Conrad T, Taft J, et al. A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology*. 2004; 63(9): 1656-61.
86. Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I, Kalmijn S, Beijer C, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2003; 53(4): 437-45.
87. Balestrino M, Sarocchi M, Adriano E, Spallarossa P. Potential of creatine or phosphocreatine supplementation in cerebrovascular disease and in ischemic heart disease. *Amino Acids*. 2016; 48(8): 1955-67.
88. Sullivan PG, Geiger JD, Mattson MP, Scheff SW. Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2000; 48(5): 723-9.
89. Alosco ML, Tripodis Y, Rowland B, Chua AS, Liao H, et al. A magnetic resonance spectroscopy investigation in symptomatic former NFL players. *Brain Imaging Behav*. 2020; 14(5): 1419-29.
90. Sakellaris G, Kotsiou M, Tamiolaki M, Kalostos G, Tsapaki E, et al. Prevention of complications related to traumatic brain injury in children and adolescents with creatine administration: an open label randomized pilot study. *J Trauma*. 2006; 61(2): 322-9.
91. Sakellaris GS, Partalis NI, Nasis GD, Kotsiou ME, Tamiolaki MD, et al. Outcome of traumatic dysarthria and lingual problems of understanding with creatine administration. an open label randomized pilot study. *J Trauma Treatment*. 2012; 1(3): 1-4.
92. Sakellaris G, Nasis G, Kotsiou M, Tamiolaki M, Charissis G, et al. Prevention of traumatic headache, dizziness and fatigue with creatine administration. A pilot study. *Acta Paediatr*. 2008; 97(1): 31-4.
93. Evangelou IE, du Plessis AJ, Vezina G, Noeske R, Limperopoulos C. Elucidating metabolic maturation in the healthy fetal brain using 1H-MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol*. 2016; 37(2): 360-6.
94. Muccini AM, Tran NT, de Guingand DL, Philip M, Della Gatta PA, et al. Creatine metabolism in female reproduction, pregnancy and newborn health. *Nutrients*. 2021; 13(2).