

La Ciencia de la Creatina: Más allá del Crecimiento Muscular

1. Introducción: La Deconstrucción de un Mito Ergogénico

La narrativa predominante en torno a la creatina (ácido α -metil guanidino-acético) ha estado históricamente confinada a los gimnasios de culturismo y a los laboratorios de fisiología del ejercicio, donde se le ha celebrado casi exclusivamente por su capacidad para potenciar la hipertrofia muscular y el rendimiento atlético anaeróbico. Sin embargo, esta visión miocéntrica representa una simplificación excesiva de una molécula que es fundamental para la homeostasis bioenergética de la vida multicelular. En la última década, y con una aceleración notable en la literatura científica de 2023 y 2024, el paradigma ha cambiado drásticamente. La creatina ha trascendido su etiqueta de "suplemento deportivo" para emerger como un nutriente condicionalmente esencial con implicaciones pleiotrópicas que abarcan desde la neuroprotección y la psiquiatría hasta la gerontología y la salud metabólica.¹

Este informe exhaustivo tiene como objetivo desmantelar la visión reduccionista de la creatina, explorando su bioquímica sistémica y su impacto clínico en órganos vitales más allá del músculo esquelético. A través de un análisis crítico de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) y metaanálisis más recientes, se evidenciará cómo la creatina actúa como un amortiguador energético universal, capaz de mitigar crisis metabólicas en el cerebro, modular la inflamación sistémica, influir en la dinámica de la glucosa y ofrecer una estrategia terapéutica coadyuvante en trastornos neurodegenerativos y del estado de ánimo.³

1.1 Biosíntesis Endógena y la Necesidad de Suplementación

Para comprender la magnitud de los efectos de la creatina, primero debemos examinar su origen biológico. La creatina no es un compuesto exógeno extraño; es una amina nitrogenada sintetizada endógenamente, principalmente en el hígado y los riñones, y en menor medida en el páncreas. La síntesis es un proceso de dos pasos altamente regulado que impone una demanda metabólica significativa sobre las reservas de aminoácidos del cuerpo.⁵

El primer paso limitante implica la enzima L-arginina:glicina amidinotransferasa (AGAT), que transfiere un grupo amidino de la arginina a la glicina para formar guanidinoacetato (GAA). Posteriormente, la enzima guanidinoacetato N-metiltransferasa (GAMT) cataliza la metilación del GAA, utilizando S-adenosilmetionina (SAME) como donante de metilo, para producir

creatina. Este proceso consume aproximadamente el 40% de los grupos metilo lábiles del cuerpo, lo que subraya el costo metabólico de la síntesis de creatina y su interconexión con el metabolismo de un carbono y la metilación del ADN.⁴

El cuerpo humano promedio sintetiza cerca de 1 gramo de creatina al día. Una dieta omnívora estándar aporta aproximadamente otro gramo diario a través del consumo de carne roja, aves y pescado. Sin embargo, la tasa de degradación de creatina a creatinina (su subproducto metabólico inerte) es de aproximadamente 2 gramos diarios en un adulto de 70 kg. Esto sugiere que, en condiciones basales, la homeostasis se mantiene en un equilibrio precario. Sin embargo, en situaciones de alta demanda metabólica —como el entrenamiento intenso, el estrés cognitivo severo, la recuperación de traumas o el envejecimiento— o en dietas restrictivas (vegetarianismo/veganismo), la síntesis endógena y la ingesta dietética pueden ser insuficientes para saturar las reservas tisulares y optimizar la función celular.⁷ Es aquí donde la suplementación exógena se transforma de un lujo ergogénico a una necesidad fisiológica potencial.

2. Mecanismos Moleculares: La Bioenergética

Universal

La razón por la que la creatina tiene efectos tan diversos en tejidos tan dispares como el cerebro, el hueso y el músculo reside en la universalidad de su mecanismo de acción: el sistema de la fosfocreatina (PCr) y la lanzadera de la creatina quinasa (CK).

2.1 La Lanzadera de Creatina Quinasa y el Tamponamiento de ATP

El trifosfato de adenosina (ATP) es la moneda energética de la célula, pero sus reservas son infinitesimales. En tejidos excitables, las concentraciones de ATP son suficientes para sostener la función celular durante apenas unos segundos de actividad máxima. La hidrólisis de ATP para generar energía libera difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (Pi). La acumulación de ADP es una señal de estrés metabólico que puede inhibir procesos celulares vitales.⁹

La creatina, una vez transportada al interior de la célula a través del transportador de creatina dependiente de sodio y cloruro (SLC6A8), es fosforilada por la enzima creatina quinasa (CK) para formar fosfocreatina (PCr). Esta molécula actúa como una batería molecular de alta energía. Cuando la demanda de ATP supera la capacidad de producción de la fosforilación oxidativa mitocondrial o la glucólisis (como durante una intensa actividad neuronal o muscular), la CK cataliza la transferencia casi instantánea del grupo fosfato de la PCr al ADP, regenerando ATP. Este proceso, conocido como la reacción de la CK, es termodinámicamente reversible y fundamental para mantener la relación ATP:ADP

constante.¹¹

La investigación reciente ha profundizado en el concepto de la "lanzadera de fosfocreatina". El ATP generado en la matriz mitocondrial no difunde fácilmente hacia el citosol debido a barreras de permeabilidad. La isoenzima mitocondrial de la creatina quinasa (mtCK) utiliza el ATP mitocondrial para fosforilar la creatina a PCr, que, al ser una molécula más pequeña y menos cargada, difunde rápidamente hacia los sitios de utilización de energía (ATPasas en membranas, miofibrillas, vesículas sinápticas). Allí, las isoenzimas citosólicas de la CK regeneran el ATP *in situ*. Este mecanismo conecta eficientemente los sitios de producción de energía con los de consumo, un proceso vital para células con morfologías complejas como las neuronas.²

2.2 Regulación Osmótica y Señalización Celular

Más allá de la bioenergética, la creatina es un osmolito compatible. Su acumulación intracelular genera un gradiente osmótico que arrastra agua hacia el interior de la célula. Históricamente, esto se ha descrito simplemente como "retención de líquidos", pero la literatura científica actual lo reinterpreta como una señal de "hidratación celular anabólica". El hinchamiento celular (swelling) actúa como un desencadenante mecánico que puede estimular la síntesis de proteínas, inhibir la proteólisis y estabilizar las membranas celulares contra daños térmicos y mecánicos.¹³

Estudios recientes han demostrado que esta hidratación es predominantemente intracelular (ICW) y no extracelular (ECW), desafiando el mito de que la creatina causa hinchazón subcutánea o edema. Al mantener la integridad del volumen celular, la creatina puede proteger contra la apoptosis y favorecer la supervivencia celular bajo estrés.¹⁵

3. El Cerebro en Foco: Potenciación Cognitiva y Neurobiología

Si bien el 95% de la creatina corporal reside en el músculo esquelético, el 5% restante, ubicado principalmente en el cerebro, es objeto de la investigación más fascinante y disruptiva de los últimos años. El cerebro humano es un órgano metabólicamente voraz; representa solo el 2% de la masa corporal pero consume el 20% de la energía en reposo. Mantener los potenciales de membrana, operar las bombas de Na⁺/K⁺ y reciclar neurotransmisores requiere un flujo constante de ATP. La creatina cerebral es, por tanto, crítica para la función neurológica.¹

3.1 La Barrera Hematoencefálica y la Resistencia Cerebral

Una distinción crucial que los investigadores han elucidado recientemente es la diferencia farmacocinética entre el músculo y el cerebro. Mientras que el músculo satura sus reservas de creatina con relativa facilidad tras unos días de suplementación, el cerebro presenta una resistencia considerable. La barrera hematoencefálica (BHE) carece de una expresión robusta del transportador SLC6A8, lo que limita severamente el paso de creatina desde la circulación sistémica al parénquima cerebral. El cerebro depende en gran medida de su propia síntesis endógena.¹

Esto tiene implicaciones prácticas profundas: las dosis estándar de creatina (3-5 g/día) que funcionan para el músculo pueden ser insuficientes para elevar significativamente los niveles de creatina cerebral en individuos sanos con niveles basales normales. Estudios mediante espectroscopia de resonancia magnética de fósforo (31P-MRS) sugieren que se requieren dosis más altas (posiblemente 15-20 g/día) y protocolos de suplementación más prolongados para forzar el paso de la creatina a través de la BHE y lograr un aumento medible en la PCr cerebral.¹⁸ Esta "resistencia" explica la heterogeneidad en los resultados de los estudios cognitivos: aquellos que usaron dosis bajas o periodos cortos a menudo no reportaron beneficios, mientras que los protocolos más agresivos mostraron resultados positivos.²⁰

3.2 Mejora Cognitiva: Memoria, Atención y Velocidad

A pesar de la barrera de entrada, la evidencia acumulada en metaanálisis de 2023 y 2024 indica que la suplementación con creatina tiene efectos positivos significativos en dominios cognitivos específicos.

Memoria:

El impacto más consistente se observa en la memoria. Un metaanálisis reciente de Nutrition Reviews y otros estudios sistemáticos han cuantificado un tamaño del efecto (SMD) de 0.31 (IC 95%: 0.18–0.44) para la memoria, lo que es estadísticamente significativo. Esto incluye mejoras tanto en la memoria de trabajo (capacidad de retener y manipular información a corto plazo) como en la memoria a largo plazo.²¹ Bioenergéticamente, esto tiene sentido: el hipocampo, centro de la memoria, es altamente susceptible a la crisis energética. La disponibilidad extra de PCr facilita la consolidación de la memoria y la recuperación rápida de datos.

Velocidad de Procesamiento e Inteligencia Fluida:

La capacidad de procesar información rápidamente y tomar decisiones se beneficia notablemente. Los datos muestran una reducción significativa en el tiempo de procesamiento (SMD = -0.51), lo que implica una mayor agilidad mental.²³ En tareas que requieren inteligencia fluida (resolución de problemas nuevos bajo presión de tiempo), como las matrices de Raven, la creatina ha demostrado mejorar el rendimiento, presumiblemente al sostener el suministro de ATP durante el esfuerzo cognitivo sostenido.²⁰

3.3 El Factor Estrés: Sueño, Fatiga y Resiliencia

Un hallazgo crítico es que la creatina no actúa como un nootrópico indiscriminado que hace a todos "más listos" en todo momento. Su eficacia es dependiente del contexto: brilla más intensamente cuando el cerebro está bajo estrés metabólico.

Privación del Sueño:

La falta de sueño induce una reducción aguda de los niveles de fosfocreatina y pH en el cerebro, correlacionada con déficits cognitivos. Estudios intervencionistas han demostrado que la administración de dosis altas de creatina antes de la privación de sueño puede "amortiguar" esta caída energética. En un estudio clave, sujetos que tomaron creatina mostraron un rendimiento significativamente superior en tareas de generación de movimiento aleatorio, equilibrio y estado de ánimo tras 24 horas sin dormir, en comparación con el placebo.⁵ Esto sugiere que la creatina puede desacoplar parcialmente la fatiga cerebral del deterioro del rendimiento, un hallazgo de inmenso valor para militares, médicos de guardia y trabajadores por turnos.

Hipoxia y Fatiga Mental:

Similar a la privación de sueño, la hipoxia (baja disponibilidad de oxígeno) compromete la fosforilación oxidativa. En estas condiciones, el cerebro aumenta su dependencia de la PCr. La suplementación con creatina ha demostrado preservar la función ejecutiva y la atención en entornos de bajo oxígeno, evidenciando su papel como un neuroprotector metabólico.¹

4. Neuropsiquiatría y Salud Mental: La Hipótesis Bioenergética

La intersección entre la bioenergética cerebral y la salud mental es una de las fronteras más prometedoras de la psiquiatría biológica. La "Hipótesis Bioenergética de la Depresión" postula que los trastornos del estado de ánimo no son solo desequilibrios de neurotransmisores (serotonina, dopamina), sino también fallas fundamentales en la producción y distribución de energía cerebral.

4.1 Depresión Mayor y Bioenergética

Estudios de neuroimagen han revelado consistentemente niveles reducidos de ATP y fosfocreatina en regiones cerebrales críticas como la corteza prefrontal en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM). Además, la creatina quinasa sérica a menudo está alterada en estados maníacos y depresivos.

Evidencia Clínica:

Ensayos clínicos aleatorizados han explorado el uso de creatina como terapia coadyuvante a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como el escitalopram. Los

resultados han sido particularmente prometedores en mujeres con depresión mayor. Un estudio mostró que las mujeres que recibieron 5g de creatina diarios junto con su antidepresivo mostraron una reducción significativamente más rápida y profunda en las escalas de depresión (HAM-D) en comparación con aquellas que solo recibieron el antidepresivo.²⁶

Mecanismos Antidepresivos:

Además de restaurar los niveles de energía cerebral, se propone que la creatina ejerce efectos antidepresivos a través de mecanismos neurotróficos y antiinflamatorios. La creatina puede modular el receptor NMDA (evitando la excitotoxicidad por glutamato), aumentar los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y reducir el estrés oxidativo, factores todos implicados en la fisiopatología de la depresión.²⁸

4.2 Lesión Cerebral Traumática (TBI) y Conmociones

Tras un impacto craneal, el cerebro entra en una crisis energética hipermetabólica caracterizada por un agotamiento masivo de ATP, acumulación de lactato y disfunción mitocondrial. La creatina, al mantener las reservas de ATP, tiene el potencial teórico de mitigar el daño secundario tras una lesión.

Estudios en poblaciones pediátricas y adolescentes con TBI han mostrado que la suplementación con creatina (0.4 g/kg/día) se asocia con una reducción significativa en la duración de la amnesia postraumática, una menor estancia en cuidados intensivos y mejores resultados en recuperación cognitiva y locomotora.¹ Además, existe un creciente interés en el uso *profiláctico* de creatina en deportes de contacto. Atletas con niveles elevados de creatina cerebral previos a una conmoción podrían tener un "colchón energético" que reduzca la severidad inicial de la lesión y acelere la recuperación.³

4.3 Enfermedades Neurodegenerativas: Promesas y Realidades

En enfermedades como el Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington (EH) y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), la muerte neuronal está íntimamente ligada a la disfunción mitocondrial.

Enfermedad de Huntington:

En modelos de ratones transgénicos de EH, la creatina ha mostrado efectos neuroprotectores espectaculares, retrasando la atrofia cerebral y extendiendo la vida. Sin embargo, la traducción a humanos ha sido compleja. Ensayos clínicos con dosis altas (hasta 30g/día) han demostrado que la creatina es segura y puede reducir marcadores de daño oxidativo al ADN (8-OHdG) en pacientes con EH, pero no ha logrado consistentemente ralentizar el deterioro funcional motor en pacientes ya sintomáticos.³¹ Esto sugiere que la intervención podría necesitar comenzar en la fase prodrómica (antes de los síntomas) o combinarse con otros agentes bioenergéticos como la Coenzima Q10.

Enfermedad de Parkinson:

A pesar de la lógica teórica, grandes ensayos clínicos multicéntricos (como el estudio NET-PD) se detuvieron por futilidad al no observar una ralentización significativa en la progresión clínica de la EP con monoterapia de creatina. Sin embargo, la investigación continúa explorando si subgrupos específicos o terapias combinadas podrían desbloquear beneficios.³³

5. Metabolismo Sistémico: Diabetes y Control Glucémico

Más allá del cerebro y el músculo, la creatina interactúa profundamente con el metabolismo de los carbohidratos, ofreciendo una vía terapéutica potencial para la Diabetes Tipo 2 (DT2).

5.1 Translocación de GLUT4 Independiente de Insulina

El transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) es el principal responsable de la captación de glucosa en el músculo esquelético. En la resistencia a la insulina, la señalización normal que mueve GLUT4 a la superficie celular está rota.

La investigación ha demostrado que la creatina puede estimular la translocación de GLUT4 a la membrana celular (sarcolema) mediante una vía alternativa que no depende de la insulina. Específicamente, la creatina activa la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), un sensor maestro de energía celular. La activación de AMPK promueve la captación de glucosa incluso en estados de resistencia a la insulina.³⁵

5.2 Sinergia con el Ejercicio en T2D

La combinación de ejercicio y creatina parece tener un efecto sinérgico en el control glucémico. Un ensayo clínico mostró que pacientes con DT2 que combinaron entrenamiento de fuerza con suplementación de creatina redujeron sus niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) significativamente más que aquellos que solo entrenaron.³⁷ Este hallazgo es crucial, ya que sugiere que la creatina mejora la adaptación metabólica del músculo al ejercicio, aumentando la síntesis de glucógeno y la sensibilidad periférica a la insulina a través de mecanismos moleculares distintos a los fármacos tradicionales.

6. Envejecimiento Saludable: Sarcopenia y Salud Ósea

El envejecimiento conlleva una pérdida progresiva de masa muscular (sarcopenia), fuerza (dinapenia) y densidad ósea (osteoporosis/osteopenia). La creatina se posiciona como una intervención nutricional de primera línea para la población geriátrica.

6.1 Combatiendo la Sarcopenia y la Fragilidad

Múltiples metaanálisis confirman que la creatina es el suplemento nutricional más eficaz disponible para aumentar la masa muscular y la fuerza en adultos mayores, pero con una advertencia crucial: funciona principalmente en sinergia con el entrenamiento de resistencia. En adultos mayores (>50 años), la creatina aumenta significativamente la fuerza del tren inferior (vital para levantarse de una silla) y la capacidad funcional en comparación con el placebo. Mecánicamente, esto no solo se debe a la bioenergética, sino también a la capacidad de la creatina para reducir la inflamación crónica de bajo grado (inflammaging) y reducir marcadores de catabolismo muscular.³⁹

6.2 La Controversia de la Salud Ósea

La relación entre la creatina y el hueso es un área de debate científico activo. Teóricamente, el aumento de la actividad de los osteoblastos (que consumen mucha energía) y el incremento de la tensión mecánica sobre el hueso (debido a músculos más fuertes) deberían mejorar la densidad ósea.

Sin embargo, los datos son matizados. Ensayos a corto plazo o sin ejercicio riguroso a menudo no muestran cambios en la densidad mineral ósea (DMO). Por el contrario, estudios a largo plazo (>12 meses) en mujeres posmenopáusicas que combinan creatina con entrenamiento de fuerza intenso han mostrado una atenuación en la pérdida de masa ósea en el cuello femoral.⁴²

Conclusión Crítica: La creatina no es un "constructor de huesos" pasivo como el calcio o la vitamina D. Su beneficio óseo es indirecto y dependiente de la carga mecánica; permite al adulto mayor entrenar más duro, lo que a su vez protege el esqueleto.⁴⁵

7. Aspectos Prácticos: Formas, Dosis y Seguridad

Para traducir la ciencia en práctica, es imperativo abordar las controversias del mercado de suplementos y establecer protocolos basados en evidencia.

7.1 El Mito de las "Nuevas Formas": Monohidrato vs. HCL

La industria de suplementos promueve agresivamente formas alternativas de creatina (clorhidrato [HCL], etil-éster, nitrato, tamponada) alegando superioridad en absorción y reducción de efectos secundarios.

Un análisis riguroso de la literatura y de la fisicoquímica desmiente estas afirmaciones. Si bien la creatina HCL es mucho más soluble en agua (se disuelve sin dejar residuos), no existe evidencia clínica en humanos que demuestre que tenga una mayor biodisponibilidad (llegada al torrente sanguíneo y al músculo) que el monohidrato. De hecho, estudios comparativos indican que la creatina etil-éster es menos estable y se degrada rápidamente a creatinina en el estómago.⁴⁶

El análisis de productos en el mercado muestra que las formas alternativas son significativamente más costosas (hasta 2-3 veces más por gramo) y carecen de los datos de seguridad a largo plazo que posee el monohidrato. El consenso científico es claro: el monohidrato de creatina sigue siendo el estándar de oro por eficacia, seguridad y costo.⁴⁹

7.2 Protocolos de Dosificación: Músculo vs. Cerebro

Como se mencionó anteriormente, la "dosis universal" de 5 gramos es una simplificación que ignora la farmacocinética cerebral.

Objetivo	Protocolo Sugerido	Justificación Científica
Saturación Muscular	20g/día por 5-7 días (Carga) seguido de 3-5g/día (Mantenimiento). O 3-5g/día constantes desde el inicio.	La carga satura el músculo en 1 semana; la dosis baja lo hace en 4 semanas. Ambas son efectivas a largo plazo. ⁷
Salud Cognitiva/Cerebral	10-20g/día (Dividido en dosis).	La resistencia de la BHE requiere concentraciones plasmáticas altas y sostenidas para forzar la entrada al cerebro. Dosis bajas (5g) podrían no ser efectivas para efectos nootrópicos en sanos. ⁸
Envejecimiento/Clinico	5g/día + Entrenamiento.	Suficiente para beneficios musculares y funcionales. Dosis mayores deben ser supervisadas médicamente. ⁴

7.3 Seguridad, Riñones y Agua

La creatina es uno de los suplementos más estudiados de la historia. La posición de la Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva (ISSN) es que la suplementación (0.3 - 0.8 g/kg/día equivalente a 21-56 g/día para un individuo de 70 kg) durante 5 años no presenta efectos adversos en individuos sanos.³

- **Función Renal:** La preocupación sobre el daño renal es un mito derivado de la confusión

entre creatinina (marcador de función renal) y creatina. La suplementación eleva la creatinina sérica porque es un metabolito de la creatina, no porque el riñón esté fallando. En riñones sanos, no hay estrés nefrológico. Personas con enfermedad renal preexistente deben consultar a su nefrólogo.⁷

- **Retención de Agua:** La creatina causa retención de agua, pero es **intracelular**. Esto significa que hidrata la célula muscular, lo cual es metabólicamente positivo. Estudios utilizando espectroscopia de bioimpedancia han demostrado que no altera negativamente la relación de agua extracelular (la que causa hinchazón visible), desmintiendo el mito de que "borra la definición muscular" o causa edema.¹⁴

8. Conclusión: Hacia un Nuevo Paradigma

La revisión exhaustiva de la literatura científica hasta 2024-2025 nos obliga a replantear el papel de la creatina en la biología humana. Ya no podemos verla simplemente como un polvo para culturistas. La evidencia demuestra que la creatina es un **pilar fundamental de la bioenergética celular**, esencial para el funcionamiento óptimo de tejidos con alta demanda metabólica y fluctuante, siendo el cerebro el más notable.

Las pruebas científicas más recientes confirman ventajas significativas que van mucho más allá del crecimiento muscular:

1. **Potenciación Cognitiva:** Mejora la memoria y la velocidad de procesamiento, actuando como un baluarte contra la fatiga mental y la privación de sueño.
2. **Neuroprotección:** Ofrece un mecanismo plausible y evidencias preliminares para proteger al cerebro de traumas y apoyar el tratamiento de la depresión resistente.
3. **Salud Metabólica y Ósea:** Actúa sinérgicamente con el ejercicio para combatir la diabetes tipo 2 y la fragilidad ósea en el envejecimiento.

En un mundo donde la esperanza de vida aumenta y la carga de enfermedades neurodegenerativas y metabólicas crece, la creatina monohidrato se presenta no solo como una ayuda ergogénica, sino como una herramienta terapéutica y preventiva de bajo costo y alto perfil de seguridad. La ciencia es clara: la creatina es combustible para la vida, no solo para el músculo.

Tablas de Referencia y Datos

Tabla 1: Resumen de Efectos Cognitivos (Metaanálisis 2023-2024)

Dominio	Tamaño del	Certeza de la	Observaciones
---------	------------	---------------	---------------

	Efecto (SMD)	Evidencia	
Memoria (Global)	0.31 (Positivo)	Moderada/Alta	Beneficio consistente en jóvenes y mayores. ²²
Velocidad de Procesamiento	-0.51 (Mejora)	Moderada	Reducción significativa del tiempo de reacción. ²³
Inteligencia Fluida	Variable	Baja/Moderada	Beneficios más claros bajo condiciones de estrés (tiempo limitado, fatiga).
Función Ejecutiva	No Significativo	Baja	Alta heterogeneidad en las pruebas utilizadas. ²¹

Tabla 2: Comparativa de Formas de Creatina

Forma	Solubilidad	Biodisponibilidad	Evidencia Científica	Costo Relativo
Monohidrato	Media	Alta (~99%)	Muy Alta (Miles de estudios)	Bajo (Estándar)
HCL (Clorhidrato)	Muy Alta	Similar al Monohidrato	Baja (Pocos estudios clínicos)	Alto (2-3x)

Etil-Éster	Baja (Inestable)	Pobre (Se degrada a creatinina)	Negativa (Menos efectiva)	Alto
Tamponada (Kre-Alkalyn)	Media	Similar al Monohidrato	Baja (No superior al mono)	Alto
Fuente: Análisis de biodisponibilidad y mercado. ⁴⁶				

Obras citadas

1. Creatine Supplementation: More Is Likely Better for Brain Bioenergetics, Health and Function, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, https://jpbs.hapres.com/htmls/JPBS_1766_Detail.html
2. Creatine in Health and Disease - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7910963/>
3. International Society of Sports Nutrition position stand: Safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://nova.elsevierpure.com/en/publications/international-society-of-sports-nutrition-position-stand-safety-a>
4. Full article: Creatine monohydrate supplementation for older adults and clinical populations, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15502783.2025.2534130>
5. “Heads Up” for Creatine Supplementation and its Potential Applications for Brain Health and Function - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10721691/>
6. Beyond Muscles: The Untapped Potential of Creatine - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4915971/>
7. Creatine: What It Does, Benefits, Supplements & Safety - Cleveland Clinic, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/17674-creatine>
8. Why 5g of Creatine a Day Won't Cut It for Real Results – Here's Your New Optimal Dose, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.menshealth.com/uk/nutrition/a69055830/creatine-dose-new-research/>

9. Creatine and Phosphocreatine: A Review of Their Use in Exercise and Sport - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1319235/>
10. Creatine Supplementation and Exercise Performance: A Brief Review - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3963244/>
11. Creatine Supplementation Improves Phosphagen Energy Pathway During Supramaximal Effort, but Does Not Improve Anaerobic Capacity or Performance - Frontiers, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2019.00352/full>
12. Metabolic Basis of Creatine in Health and Disease: A Bioinformatics-Assisted Review, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1238>
13. Creatine Supplementation Beyond Athletics: Benefits of Different Types of Creatine for Women, Vegans, and Clinical Populations—A Narrative Review - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11723027/>
14. Does taking creatine lead to excessive water retention? - Bulk Nutrients, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.bulknutrients.com.au/blog/muscle-building/does-creatine-lead-to-water-retention>
15. Creatine Supplementation Increases Total Body Water Without Altering Fluid Distribution, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC155510/>
16. A Randomized Controlled Trial of Changes in Fluid Distribution across Menstrual Phases with Creatine Supplementation - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/2/429>
17. Creatine Supplementation Increases Total Body Water Without Altering Fluid Distribution, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, https://www.researchgate.net/publication/10599501_Creatine_Supplementation_Increases_Total_Body_Water_Without_Altering_Fluid_Distribution
18. Dose–Response of Creatine Supplementation on Cognitive Function in Healthy Young Adults - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10526554/>
19. Creatine Isn't Just for Muscles—It's for Brain Health Too | BASS Medical Group, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.bassmedicalgroup.com/blog-post/creatine-muscle-brain-benefits>
20. Effects of creatine supplementation on memory in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials - Oxford Academic, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/81/4/416/6671817>
21. The effects of creatine supplementation on cognitive function in adults: a systematic review and meta-analysis - Frontiers, fecha de acceso: diciembre 13,

- 2025,
<https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1424972/full>
22. The effects of creatine supplementation on cognitive function in adults: a systematic review and meta-analysis - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11275561/>
 23. The effects of creatine supplementation on cognitive function in adults: a systematic review and meta-analysis - PubMed, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39070254/>
 24. Creatine: the brain fuel you need when sleep deprived, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://creatineforhealth.com/creatine-the-brain-fuel-you-need-when-sleep-deprived/>
 25. Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol - PubMed, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16416332/>
 26. Efficacy and safety profile of oral creatine monohydrate in add-on to cognitive-behavioural therapy in depression: An 8-week pilot, double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility and exploratory trial in an under-resourced area - PubMed, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39488067/>
 27. Creatine Supplementation in Depression: A Review of Mechanisms, Efficacy, Clinical Outcomes, and Future Directions - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11567172/>
 28. NCT04504253 | A Pilot Study of Creatine Monohydrate as an Augmenting Agent for ECT in Persons With Major Depressive Disorder | ClinicalTrials.gov, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04504253>
 29. The role of brain creatine in behavioral health conditions - Frontiers, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2025.1667639/full>
 30. Effects of Creatine Supplementation on Brain Function and Health - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/5/921>
 31. Creatine and Its Potential Therapeutic Value for Targeting Cellular Energy Impairment in Neurodegenerative Diseases - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2886719/>
 32. Creatine - Alzheimer's Drug Discovery Foundation, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/Creatine_%28supplement%29_.pdf
 33. The potential role of creatine supplementation in neurodegenerative diseases - PMC, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10844727/>

34. THE ROLE OF CREATINE IN NEUROLOGICAL DISORDERS: A LITERATURE REVIEW, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://rsglobal.pl/index.php/ijitss/article/view/3722>
35. Creatine Supplementation Combined with Exercise in the Prevention of Type 2 Diabetes: Effects on Insulin Resistance and Sarcopenia - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6643/17/17/2860>
36. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes - PubMed, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10331428/>
37. Effects of Creatine Supplementation and Resistance Training on Muscle Strength Gains in Adults <50 Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/21/3665>
38. Potential of Creatine in Glucose Management and Diabetes - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7915263/>
39. Impact of creatine supplementation and exercise training in older adults: a systematic review and meta-analysis - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12506341/>
40. The power of creatine plus resistance training for healthy aging: enhancing physical vitality and cognitive function - Frontiers, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2024.1496544/full>
41. Effectiveness of Creatine Supplementation on Aging Muscle and Bone: Focus on Falls Prevention and Inflammation - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6518405/>
42. The Role of Creatine in Enhancing Bone Health Among Postmenopausal Women, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, https://www.researchgate.net/publication/397543648_The_Role_of_Creatine_in_Enhancing_Bone_Health_Among_Postmenopausal_Women
43. Effect of combined exercise and nutrition on bone density in postmenopausal women-a systematic review and meta-analysis - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12551155/>
44. Current Evidence and Possible Future Applications of Creatine Supplementation for Older Adults - MDPI, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/745>
45. How does creatine supplementation impact bone density in older adults? - Consensus, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://consensus.app/search/how-does-creatine-supplementation-impact-bone-dens/yVOLWUDxRaWUONgkE4wy5w/>
46. Creatine HCl vs Monohydrate: The Science-Backed Comparison - Jinfiniti, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://www.jinfiniti.com/creatine-hcl-vs->

[monohydrate-the-science-backed-comparison/](#)

47. Creatine HCL vs. Creatine Monohydrate: Which is Best for Athletes?, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://www.laurencornellnutrition.com/blog/creatine-hcl-vs-creatine-monohydrate>
48. Creatine HCl vs. Monohydrate: Is There a New Gold Standard? - Transparent Labs, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://www.transparentlabs.com/blogs/all/creatine-hcl-vs-monohydrate>
49. Analysis of the efficacy, safety, and cost of alternative forms of creatine available for purchase on Amazon.com: are label claims supported by science? - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9761713/>
50. Supplementing With Which Form of Creatine (Hydrochloride or Monohydrate) Alongside Resistance Training Can Have More Impacts on Anabolic/Catabolic Hormones, Strength and Body Composition? - PMC - NIH, fecha de acceso: diciembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11629957/>
51. THE SAFETY AND EFFICACY OF CREATINE MONOHYDRATE SUPPLEMENTATION: WHAT WE HAVE LEARNED FROM THE PAST 25 YEARS OF RESEARCH - Gatorade Sports Science Institute, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://www.gssiweb.org/sports-science-exchange/article/the-safety-and-efficacy-of-creatine-monohydrate-supplementation-what-we-have-learned-from-the-past-25-years-of-research>
52. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise - PMC - PubMed Central, fecha de acceso: diciembre 13, 2025,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2048496/>