

# REVISIÓN

## Clorhidrato de creatina versus monohidrato de creatina. Diferencias en solubilidad, efectos ergogénicos y composición corporal

DOI: 10.17533/udea.penh.v24n2a06

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA  
ISSN 0124-4108

Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia  
Vol. 24 N.º 2, julio-diciembre de 2022, pp. 233-246.

Artículo recibido: 19 de mayo de 2021

Aprobado: 11 de noviembre de 2022

Murillo Zapata-Marcelo<sup>1\*</sup>; Cardona Gil-Claudia<sup>2</sup>;  
Acosta Bermúdez-Laura<sup>3</sup>

### Resumen

**Antecedentes:** la creatinina monohidratada ha sido ampliamente estudiada en el rendimiento deportivo. Desde hace poco, se han explorado otras moléculas que suponen resultados superiores, como el clorhidrato de creatina, que promete tener una mejor solubilidad y beneficios similares en el rendimiento deportivo y la composición corporal. **Objetivo:** presentar las diferencias entre creatinina monohidratada y clorhidrato de creatina en términos de solubilidad, rendimiento deportivo y composición corporal. **Materiales y métodos:** revisión de artículos científicos en humanos y animales, publicados entre el 2009 y el 2020. **Resultados:** en relación con la solubilidad y las propiedades químicas, el clorhidrato de creatina tiene mayor peso molecular, solubilidad, absorción y biodisponibilidad, y menor pH, efectos adversos y dosis para lograr efectos ergogénicos que la creatina monohidrato. Respecto al rendimiento deportivo y composición corporal, ambas moléculas presentaron mejoras en el rendimiento y fuerza máxima. No todos los estudios mostraron disminución en la masa grasa para clorhidrato de creatina, la cual presentó menor retención intramuscular de agua. **Conclusión:** existe una tendencia a favor del clorhidrato de creatina respecto a la solubilidad y la composición corporal. No se encontró evidencia suficiente para concluir que sus efectos en el rendimiento deportivo, sobre todo en términos de fuerza, sean superiores a los del clorhidrato de creatina.

**Palabras clave:** creatina, fuerza muscular, rendimiento atlético, suplementos dietéticos, adiposidad, composición corporal, efectos ergogénicos.

1\* Autor de correspondencia. Nutricionista dietista, Universidad de Antioquia, Colombia. Mg. Nutrición Deportiva, Universidad CES, Colombia. Docente Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Oriente. cristian.murillo6384@uco.net.co

2 Nutricionista dietista, Universidad de Antioquia, Colombia. Mg. Nutrición Deportiva, Universidad CES, Colombia.

3 Médica y cirujana, Universidad de Antioquia, Colombia. Mg. Nutrición Deportiva, Universidad CES, Colombia.

**Cómo citar este artículo:** Murillo Zapata M, Cardona Gil C, Acosta Bermúdez L. Clorhidrato de creatina versus monohidrato de creatina. Diferencias en solubilidad, efectos ergogénicos y composición corporal. Perspect Nutr Humana. 2022;24:233-46. DOI: 10.17533/udea.penh.v24n2a06



## Creatine Hydrochloride Versus Creatine Monohydrate. Differences in Solubility, Ergogenic Effects, and Body Composition

### Abstract

**Background:** Creatinine monohydrate has been extensively studied in sports performance. Other molecules that promise superior results have recently been explored, such as creatine hydrochloride, which promises to have better solubility and similar benefits in sports performance and body composition. **Objective:** To present the differences between creatinine monohydrate and creatine hydrochloride in terms of solubility, sports performance, and body composition. **Materials and Methods:** Review of scientific articles on humans and animals, published between 2009 and 2020. **Results:** In relation to solubility and chemical properties, creatine hydrochloride has higher molecular weight, solubility, absorption, and bioavailability; and lower pH, adverse effects, and dose to achieve ergogenic effects than creatine monohydrate. Regarding sports performance and body composition, both molecules presented improvements in performance and maximum strength. Not all studies showed a decrease in fat mass for creatine hydrochloride, which presented less intramuscular water retention. **Conclusion:** There is a trend in favor of creatine hydrochloride regarding solubility and body composition. Sufficient evidence was not found to conclude that its effects on sports performance, specifically in terms of strength, are superior to those of creatinine monohydrate.

**Keywords:** Creatine, muscle strength, athletic performance, dietary supplements, adiposity, body composition, ergogenic effects.

### INTRODUCCIÓN

Con el importante desarrollo de las ciencias de la nutrición y la salud aplicadas al deporte, el uso de suplementos deportivos es cada vez más común, no solo en deportistas profesionales, sino también en población físicamente activa, y en ciertas condiciones clínicas (1-5). Una de las sustancias más usadas y estudiadas a este respecto es sin duda el monohidrato de creatina (MC) (6,7), de la que se estima que solo en los Estados Unidos se consumen más de cuatro millones de kilogramos cada año (8).

La creatina es un compuesto dietario que se obtiene de forma exógena de los alimentos fuentes de proteína animal, sobre todo de pescados y carnes rojas (6,9), pero que puede producirse en el hígado por medio de procesos endógenos, en una cadena de reacciones que implica la participación

de arginina, glicina y metionina como aminoácidos precursores (10). Una vez absorbida, la creatina se almacena en pequeñas cantidades en el cerebro, los riñones, el hígado y las gónadas masculinas, pero cerca del 95 % es almacenada en el músculo esquelético (5,11), alrededor del 60 % está en forma de fosfocreatina y el 40 % restante en forma libre (9,12). La fosfocreatina constituye una fuente rápida de energía para la célula muscular, ya que en fracción de segundos puede ser transformada en adenosín trifosfato (ATP) en el proceso que se conoce como vía de los fosfágenos, la cual es el sistema energético predominante en esfuerzos intensos de corta duración (5,6,9). La función de la creatina muscular libre es, entonces, facilitar la reposición y la conservación de las concentraciones adecuadas de fosfocreatina con el fin de garantizar el sustrato necesario para un nuevo ciclo de síntesis y gasto de ATP.

Dada su función fundamental para mantener la disponibilidad de ATP, se han probado beneficios ergogénicos como aumento de la masa libre de grasa, aumento de la fuerza máxima y mejoras en estímulos intermitentes (7,9,10,13); además, recientemente, en el campo de la recuperación entre sesiones (14), beneficios en el proceso de reintegro después de lesiones deportivas (4) y en algunas poblaciones clínicas con enfermedades específicas, ya que también se ha relacionado con beneficios similares para la función cerebral y el procesamiento cognitivo con la suplementación con creatina (1,15-19).

En vista de los múltiples beneficios descritos y la amplia evidencia científica, cada vez es mayor la popularidad del MC como la isoforma más consumida. Por esta razón, la industria de los suplementos ha optado por introducir nuevas moléculas de creatina en el mercado, con el argumento de que brinda una mayor eficacia y mejores propiedades fisicoquímicas como la solubilidad y la biodisponibilidad (20). Una de estas moléculas, objeto de esta revisión, es el clorhidrato de creatina (CLCH), que constituye un análogo con mayor permeabilidad en el tracto gastrointestinal, y que es, según algunos autores, hasta 41 veces más soluble en agua que el MC (21). De esta manera, la cantidad de agua necesaria para su dilución es significativamente menor; en estos términos, para diluir entre 5 y 10 g de MC, se requieren de 400 a 600 ml de agua aproximadamente, mientras que para lograr la solubilidad de la misma cantidad de CLCH solo son necesarios 21 ml. Estos hechos suponen una menor retención hídrica y una mejor absorción de la creatina vía oral. Por lo tanto, es posible considerar una menor presencia de efectos gastrointestinales y una menor cantidad del suplemento para repletar los depósitos musculares y conseguir los efectos deseados (21). No obstante, hay pocos estudios que comparen los

dos tipos de creatina, y la evidencia acerca de estos posibles beneficios es aún controversial.

Con todo ello, el propósito de este estudio fue analizar en la literatura disponible el comportamiento de las moléculas de creatina: MC y CLCH, con el fin de presentar las diferencias entre ambas moléculas en términos de solubilidad, rendimiento deportivo y composición corporal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

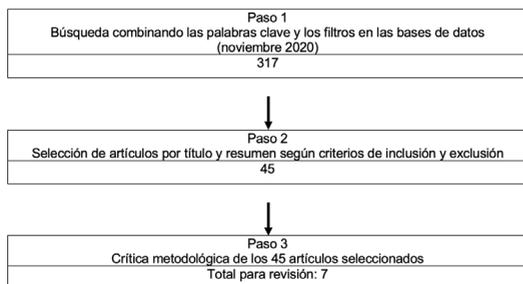
Para la presente investigación, se realizó una revisión narrativa de la literatura en las siguientes bases de datos: ScienceDirect, PubMed, BVS, Lilax, ACS, Ovid y Google Scholar, utilizando los siguientes términos para la búsqueda: “creatina” (*creatine*), “monohidrato” (*monohydrate*), “clorhidrato” (*hydrochloride*), “análogos” (*analogous*), “nutrición” (*nutrition*), “rendimiento” (*performance*), “ergogénico” (*ergogenic*), “composición corporal” (*body composition*), “experimento” (*experiment*), en forma conjunta con los operadores booleano “AND” “OR”, con el fin de hallar contenido específico para el objetivo de la investigación.

La búsqueda se extendió a todos los campos de las publicaciones (título, palabras clave, resumen y contenido) y fueron incluidos documentos escritos en inglés y español con acceso a texto completo. Se tuvieron en cuenta todos los diseños metodológicos, diferentes a revisiones de literatura, llevados a cabo *in vitro* o *in vivo* (con animales o humanos), publicados entre el 2009 y el 2020.

Tras la búsqueda, se obtuvieron 317 resultados, que fueron filtrados por título y resumen, y tras eliminar los artículos duplicados, quedaron seleccionados 45 artículos a los que se les hizo lectura crítica y se excluyeron los estudios que asociaron la creatina a otras moléculas o suplementos para

## Clorhidrato vs. monohidrato de creatina

su investigación. La muestra final quedó con siete documentos que cumplían los criterios de inclusión para esta revisión (Figura 1).



**Figura 1.** Resultados de la estrategia de búsqueda.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La metodología y los principales resultados de cada uno de los siete artículos seleccionados se presentan en la tabla 1.

De los artículos analizados, dos se basaron en la solubilidad y propiedades fisicoquímicas del CLCH (uno de ellos realizado en células humanas *in vitro*, y el otro, en modelo animal). Con respecto a los efectos ergogénicos, se hallaron cinco publicaciones (tres artículos y dos tesis universitarias) cuyo propósito se relacionó con el rendimiento deportivo tras la suplementación con el CLCH. Uno de estos estudios incluyó mujeres, en otro se realizaron mediciones de hormonas (cortisol y testosterona) y en tres de ellos se evaluaron cambios en la composición corporal.

Después de la lectura crítica de los artículos seleccionados, emergieron dos temas como tópicos importantes: 1) solubilidad y propiedades químicas y 2) rendimiento deportivo y composición corporal, estos se presentan a continuación.

### Solubilidad y propiedades químicas

Según la Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva, el monohidrato es la forma química de creatina, no solo la más estudiada, sino también la más

efectiva en términos de aumento de la masa muscular y efectos ergogénicos (1). A pesar de que las reacciones adversas relacionadas con su uso son escasas, se pueden presentar síntomas gastrointestinales, sobre todo en las fases en las que se administra una mayor concentración del suplemento, conocidas como fase de carga, debido a que el MC es una molécula que no presenta una gran solubilidad acuosa y la ingesta hídrica requerida durante su consumo es alta. Si no se tiene en cuenta este parámetro, la absorción gastrointestinal puede ser limitada (22-27); por esta razón, se ha comercializado la creatina CLCH como una forma análoga que, según su patente de desarrollo, “tiene una solubilidad hídrica por lo menos 15 veces mayor, y dada su mejorada biodisponibilidad, su consumo se traduce en menores dosis para alcanzar efectos ergogénicos con escasos efectos secundarios comparados con las formas anteriores de creatina” (28).

A partir de estas afirmaciones, se han estudiado las características fisicoquímicas que comprenden la CLCH. Dentro de estas se incluye la solubilidad, considerada la propiedad macroscópica utilizada para el análisis de las interacciones moleculares involucradas en los procesos de dilución (29).

Varios investigadores han desarrollado trabajos sobre este tema, tal es el caso Alraddadi et al. (30), quienes realizaron un estudio en dos grupos de ratones, con el fin de medir el tiempo y las concentraciones de creatina tanto a nivel tisular como plasmático. Para ello, administraron dosis de MC desde 10 mg/kg hasta 70 mg/kg, disueltas en solución salina y administradas en dosis de 1 ml/kg mediante sonda oral en uno de los grupos y 10 mg/kg en bolos intravenosos en el otro. También tomaron muestras de sangre de 0,2 ml cada una en los minutos 0 y 20 después de la administración de la creatina y muestras de tejido muscular, cerebral y plasma, las cuales fueron evaluadas por cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem.

**Tabla 1.** Resultados de los artículos incluidos en la revisión.

Autor y año	País	Objetivo	Metodología	Conclusión
de França et al., 2015 (21).	Brasil	Comparar los efectos de 2 dosis diferentes de CLCH vs. MC en la fuerza y composición corporal de levantadores de pesas recreativos, y verificar la relación entre la fuerza y la composición corporal.	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico controlado aleatorizado. <b>Metodología:</b> 40 sujetos se dividieron en 4 grupos: MC 5 g/día; CLCH-1 5 g/día, CLCH-2 1,5 g/día y Grupo de control (CG) = 5g de almidón resistente/día. Todos los grupos realizaron un programa de entrenamiento de fuerza durante 4 semanas. Se evaluó la composición y la fuerza antes y después de la intervención.	CLCH y MC mejoran el rendimiento, pero solo CLCH induce cambios en la composición corporal en levantadores de pesas recreativos con diferencias entre las dosis de CLCH.
Tayebi et al., 2020 (23).	Irán	Investigar el efecto de CLCH en vs MC en el rendimiento físico y los niveles plasmáticos de testosterona y cortisol en hombres jóvenes entrenados.	<b>Diseño:</b> ensayo clínico. <b>Metodología:</b> la población constó de 36 sujetos sanos seleccionados por conveniencia; se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos (G1: 20 g de MC, G2: 3 g de MC, G3: 3 g de CLCH y G4: placebo) por una semana. Se hicieron pruebas físicas y se tomó cortisol (C) y testosterona (T) en sangre.	No hubo diferencias significativas entre los efectos de 3 y 20 g de MC y 3 g de CLCH sobre la fuerza, potencia, niveles plasmáticos de T, C, y proporción T/C.
Alraddadi, 2018 (30).	Canadá	Determinar la biodisponibilidad oral de MC y la influencia de la dosis en la absorción.	Diseño: Ensayo experimental en modelo animal. Metodología: se dosificaron ratas por vía oral con dosis bajas (10 mg/kg) o dosis altas (70 mg/kg) de MC. Se tomaron muestras de sangre, de tejido muscular y cerebral.	La biodisponibilidad oral de MC es menor y depende de la dosis.
Caroline Ayme Fernandes Yoshioka et al. 2019 (39)	Brasil	Comparar los efectos de CLCH vs. MC sobre el rendimiento y la composición corporal en atletas olímpicos de gimnasia.	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado doble ciego. <b>Metodología:</b> 11 hombres fueron suplementados inicialmente con MC 5 g/día por 30 días, luego un mes de "periodo de lavado" con placebo, y finalmente 30 días más con 1,5 g de CLCH por 30 días.	Ambas moléculas mejoraron la fuerza en los sujetos evaluados, pero solo el CLCH permitió este efecto sin retención hídrica.
McDonough et al., 2017 (42)	Idaho, Estados Unidos	Examinar los efectos agudos de la suplementación oral con CLCH en la fuerza y la composición corporal.	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico. <b>Metodología:</b> 15 hombres entrenados en fuerza completaron 1RM de press de banca y salto vertical después de 7 días de suplementación con 4 g de CLCH, igualmente se evaluó la composición corporal (peso corporal, masa libre de grasa y masa grasa).	La suplementación con CLCH aumentó de forma significativa el rendimiento en las pruebas físicas realizadas, sin diferencias en la masa grasa y la masa libre de grasa.
Reuland, 2016 (43).	Ohio, Estados Unidos	Determinar si una dosis única de CLCH pre-ejercicio aumentaría el TTV (volumen total de entrenamiento), y si afecta en igual proporción a hombres y mujeres.	<b>Diseño:</b> Ensayo clínico aleatorizado <b>Metodología:</b> 18 hombres y 17 mujeres con experiencia de mínimo dos años en deportes de fuerza, ingirieron un placebo o una sola dosis única de 0,033 g/kg de peso corporal de CLCH y posteriormente se evaluó el TTV para press de banca con barra de peso libre y press de piernas inclinado.	Una dosis única de CLCH no tuvo un efecto significativo en el aumento de TTV, sin embargo, hubo diferencia significativa a favor del grupo femenino, al comparar el TTV de hombre y mujeres suplementados

## Clorhidrato vs. monohidrato de creatina

Gufford, 2010 (49).	Estados Unidos	solubilidades acuosas y coeficientes de partición de seis sales de creatina (piruvato, citrato, clorhidrato, mesilato, maleato, hemisulfato).	Diseño: experimental en línea celular. Metodología: a través de diferentes métodos de laboratorio se determinaron las propiedades de las diferentes sales incluyendo el CLCH: espectrometría (a través de resonancia magnética nuclear), análisis elemental, determinación del punto de fusión por calorimetría, concentración de creatina en cada sal por medio de la absorbancia UV y finalmente permeabilidad usando células de intestino humanas derivada de un carcinoma de colon humano (Caco-2).	El CLCH tiene una solubilidad acuosa mejorada lo que podría resultar en mayor biodisponibilidad, efectos adversos reducidos, y una gama más amplia de aplicaciones terapéuticas.
---------------------	----------------	---	--	--

Para los resultados, se comparó la MC y la CLCH por medio de un modelo farmacocinético simulado. En este proceso se encontró que la biodisponibilidad absoluta para la MC fue del 53 % cuando se ofrecían dosis más pequeñas, mientras que, a una dosis mayor, la biodisponibilidad solo representó el 16 %; además, se encontró que la concentración plasmática de CLCH fue aproximadamente de 35 µg/ml, en comparación con los 14 µg/ml para la MC. Así, se evidenció una biodisponibilidad oral prevista del 66 % para la CLCH en comparación con el 17 % de la MC. Es importante resaltar que durante el estudio se midieron los niveles plasmáticos de creatinina relativos al uso de la creatina, y en estas mediciones se evidenció que no hubo cambios detectables de este metabolito, a pesar del aumento sustancial de la MC (30).

Datos adicionales fueron hallados por Gufford et al. (31), quienes realizaron un trabajo de laboratorio en el que compararon diferentes sales de creatina incluyendo el CLCH y probaron sus propiedades fisicoquímicas comparadas con el MC. Estos investigadores encontraron que efectivamente el CLCH tuvo una proporción de solubilidad a 25 °C, 37,9 veces mayor. Al mismo tiempo, los autores determinaron la permeabilidad de cada isoforma usando células de intestino humanas derivadas de un carcinoma de colon (Caco-2). Fue posible confirmar que no hubo diferencias significativas en los coeficientes de permeabilidad para ningun-

na de las moléculas examinadas cuando fueron comparadas entre ellas, pero sí hubo mejoría con respecto al MC, del que se calcula una absorción tan solo del 20 al 40 % (12). Según los autores, estos resultados concuerdan con estudios anteriores (31), en los que también en líneas celulares Caco-2 encontraron que “cuando la creatina se colocó en un estado altamente ácido (CLCH), la cantidad de creatina absorbida por los intestinos aumentó en un 60 %, debido a la mejora en términos de solubilidad y mayor permeabilidad en estas condiciones ácidas, comparado con el MC, que es de naturaleza más básica”.

Puede decirse entonces, según la información arrojada por los estudios de Alraddadi et al. (30) y Gufford (31), que el CLCH tiene ventajas fisicoquímicas en términos de absorción en comparación con el MC, y esto en parte puede explicarse por el hecho de que la creatina tenga una estructura similar a la de los aminoácidos, por lo que puede atravesar las células intestinales mediante transportadores peptídicos, transportadores especializados o incluso por vía paracelular (26,32,33). Pero en su forma monohidratada, por su peso molecular (131 g·mol<sup>-1</sup>), su carga positiva y su coeficiente aproximado de partición de -2,7, su capacidad para eludir el epitelio intestinal es muy baja en comparación con la del clorhidrato CLCH (28); además, el pH de saturación más ácido de la molécula análoga puede favorecer los procesos de absorción en el medio

intestinal. Sin embargo, es necesario el desarrollo de investigaciones futuras realizadas en humanos en condiciones fisiológicas, y al ser confirmadas las mejoras en absorción, debidas a la mayor solubilidad del CLCH, los usos de la creatina podrían beneficiar no solo a los deportistas y a la población físicamente activa, sino también a ciertas poblaciones clínicas, en condiciones patológicas como la enfermedad de Huntington, en las que grandes dosis del suplemento deben ser administradas y no siempre son toleradas por los pacientes, pues debido a la limitada absorción son comunes los síntomas gastrointestinales.

### **Rendimiento deportivo y composición corporal**

Como ya se ha mencionado, el MC ha sido ampliamente estudiado por sus efectos ergogénicos, con ventajas demostradas sobre todo en deportes intermitentes y estímulos de fuerza máxima; además, es aceptado como un suplemento de categoría A por el Instituto Australiano del Deporte. Con todo ello, algunos investigadores se han preguntado si dichos resultados pueden ser igualados o mejorados con una molécula teóricamente más soluble como el CLCH, tal es el caso de Tayebi et al. (23), quienes compararon los efectos de la suplementación con ambas moléculas en un grupo de 36 sujetos moderadamente entrenados en fuerza, en lo que constituyó un estudio doble ciego controlado en el que se repartieron los sujetos en cuatro grupos con distintos protocolos de suplementación durante una semana (Grupo1: 20 g de MC, Grupo2: 3 g de MC, Grupo3: 3 g de CLCH y Grupo4: placebo). Al final de la intervención, se encontró que no hubo diferencias en los niveles plasmáticos de testosterona y cortisol por separado, ni en la relación entre ellas (testosterona/cortisol) cuando se hizo la comparación entre grupos; sin embargo, el grupo de 20 g de MC sí tuvo cambios en cuanto a los valores pre y postest. Para el análisis de estos datos, debe tenerse en cuenta que trabajos previos no han mostrado cambios

hormonales significativos con el uso de este suplemento (32,39) y que para explicar esta variabilidad es necesario contemplar factores como la edad, el tipo de entrenamiento, la suplementación, entre otros que no son claros en el trabajo de estos autores y que pueden generar variación de las cifras hormonales.

Por otro lado, en cuanto a las condiciones físicas evaluadas, ninguno de los grupos mostró cambios considerables en el índice de fatiga; con respecto a la fuerza (potencia máxima, potencia mínima y potencia media), todos los sujetos presentaron mejoras en fuerza, pero solo el grupo de 20 g de MC mostró diferencias significativas en valores pre y postest, lo que en parte puede ser explicado porque el tiempo de seguimiento fue solo por una semana y esto puede no ser suficiente para lograr una repleción completa de los depósitos musculares de creatina cuando no se implementan protocolos de carga como una forma de acelerar la aparición de los efectos de la suplementación (1). Tal fue el caso de los demás grupos (3g de CLCH y 3g de MC). Adicionalmente, los datos obtenidos pueden estar influenciados por un tiempo de seguimiento corto para conseguir adaptaciones a un programa de entrenamiento de fuerza bien estructurado, que según la evidencia tomaría mínimo de tres a cinco semanas para evidenciar resultados significativos en sujetos moderadamente entrenados (36-38).

Resultados afines fueron encontrados por Yoshioka et al. (39), quienes compararon el efecto de ambas moléculas de creatina en el rendimiento y la composición corporal de 11 gimnastas del equipo olímpico brasileño, por medio de un protocolo en el que cada atleta recibió 5 g de MC durante 30 días, seguido por lo que los autores denominan "período de lavado", que consistió en 30 días de suministro de placebo, para finalizar con 30 días más de suplementación con 1,5 g de CLCH. Al final de la intervención, los autores concluyeron que

## Clorhidrato vs. monohidrato de creatina

ambos protocolos mejoraron el rendimiento en una repetición máxima de press de banca y prensa de pierna sin diferencias significativas entre ellos. En cuanto a la composición corporal, ambas moléculas de creatina mostraron disminución en el porcentaje graso de los atletas (MC  $7,08 \pm 1,74$  pre y  $6,18 \pm 1,39$  pos;  $p = 0,04$ ) y (CLCH  $5,28 \pm 1,44$  pre y  $4,37 \pm 1,32$  pos;  $p = 0,04$ ), y al evaluar la fuerza, se evidenció mejoras con ambos protocolos, pero solo el CLCH permitió este efecto sin “retención de agua”, contrario al grupo de MC, en el que los participantes retuvieron alrededor de 1,81 l, medidos por bioimpedancia (MC:  $38,71 \pm 4,21$  pre y  $40,52 \pm 4,74$  pos) (39).

Para el análisis de estos datos debe tenerse en cuenta que todos los participantes recibieron los suplementos en el mismo orden, es decir, MC-pla-cebo-CLCH, lo que puede interferir en los hallazgos finales del estudio, ya que es difícil garantizar el mismo punto de partida en cuanto a depósitos musculares de creatina en ambos grupos (monohidrato vs. clorhidrato) y ello puede generar variabilidad en las conclusiones. Del mismo modo, los resultados del programa de entrenamiento de fuerza pueden variar respecto al tiempo que los sujetos lleven en él; en este caso, el diseño metodológico del estudio no fue un protocolo cruzado y por tanto el tiempo acumulado de entrenamiento fue solo de cuatro semanas para el momento de la evaluación posterior al MC, pero los deportistas ya llevaban 12 semanas del protocolo de fuerza cuando fueron evaluados después del consumo de CLCH. Haber invertido el orden de la suplementación de una parte de los sujetos hubiese sido interesante para evitar estos factores de confusión. Algunos aspectos metodológicos como la intervención nutricional y el protocolo de entrenamiento podrían tener una descripción más detallada en aras de la reproducibilidad de este trabajo: no es clara la distribución de macronutrientes ni los tiempos de alimentación de los atletas, aunque

se aclara que se trató de una dieta normocalórica y normoproteica.

De igual forma, no hay un protocolo claro de hidratación, aunque se menciona que se habló a los participantes con el fin de que se mantuvieran en un estado de euhidratación. Por último, los estímulos y cargas del entrenamiento no son mencionados y es sabido que el tipo de ejercicio y su programación pueden estar directamente relacionados con los resultados deportivos obtenidos e incluso con los cambios en la composición corporal de un atleta (38). Se puede decir entonces que los resultados de este estudio podrían dar luz a los posibles beneficios del CLCH por su menor retención hídrica. Sin embargo, el aumento en la masa libre de grasa puede sobreestimarse debido a que la fiabilidad y precisión de la bioimpedancia puede estar influenciada por varios factores: tipo de instrumento, puntos de colocación de los electrodos, nivel de hidratación, alimentación, ciclo menstrual, temperatura del ambiente y ecuación de predicción utilizada (40).

En un trabajo afín, de França et al. (21) desarrollaron una investigación en la que se dividió en cuatro grupos a 40 levantadores de pesas recreativos y se les suplementó con creatina en diferentes protocolos: (MC) 5 g; (CLCH-1) 5 g; (CLCH-2) 1,5 g; y grupo control (CG) 5 g de almidón resistente durante cuatro semanas, para luego ser evaluados en fuerza a partir de la aplicación de un ejercicio de prensa de pierna, que consiste en el movimiento ascendente y descendente de una plataforma a la cual se le pueden administrar diferentes pesos. El sujeto se sienta de manera inclinada y realiza el movimiento con las piernas en un ángulo de  $45^\circ$  (38); el otro ejercicio fue el press de banca, que consiste en el levantamiento de una barra en la que se ponen pesas con la misma masa en ambos extremos. El individuo está en decúbito supino (posición corporal boca arriba) sobre un banco horizontal a lo largo de la ejecución del ejercicio,

en el que realiza un movimiento ascendente y descendente de la barra (38-44). Al final del estudio pudo evidenciarse que, en cuanto a rendimiento deportivo, la repetición máxima de prensa de pierna aumentó significativamente en todos los grupos, mientras que en el ejercicio de press de banca solo tuvo mejoras en el grupo CLCH-1, pero sin diferencias significativas entre ellos. En cuanto a composición corporal, la masa grasa presentó disminuciones significativas únicamente en los grupos CLCH, en los que se vio una reducción de alrededor de 1 kg en este componente (CLCH1 [pre =  $14,5 \pm 8,0$  × pos =  $13,3 \pm 8,3$ ; p = 0,034] CLCH2 [pre =  $13,8 \pm 5,8$  × pos =  $12,7 \pm 5,6$ ; p = 0,005]), por lo que los autores concluyeron que el CLCH y el MC mejoran el rendimiento, pero solo el CLCH induce cambios en la composición corporal en los levantadores de pesas recreativos (21). Estos resultados deben interpretarse con prudencia ya que no se especifica dentro del estudio un control individualizado de la dieta y la hidratación de los sujetos; además, se deben tener en cuenta las limitaciones de la antropometría (poca precisión, alta variación, sobrehidratación o deshidratación, entrenamiento del evaluador, etc.) (40).

Otro trabajo similar fue realizado por McDonough (42) en su tesis en kinesiología en la Universidad Estatal de Boise, en la que a través de un diseño experimental pre y pos evaluó los efectos de una semana de suplementación con CLCH en 15 varones previamente entrenados en fuerza. En este estudio se evidenciaron mejoras significativas en las pruebas de rendimiento (press de banca y prueba de salto vertical) y aumento del peso corporal sin cambios en la masa libre de grasa. Estos resultados también se deben interpretar con cuidado ya que el tiempo de suplementación fue corto tanto para evidenciar resultados de un protocolo de entrenamiento como para conseguir cambios de composición corporal. En la actualidad no es del todo claro si es necesaria una fase

de carga para evidenciar efectos en los protocolos de suplementación con CLCH; además, en este trabajo la metodología no es muy detallada en cuanto al control de sesgos (alimentación, entrenamiento, conocimiento previo de las pruebas físicas, pequeño tamaño de muestra) y la falta de un grupo de control hace que no sean pertinentes las comparaciones entre moléculas de creatina (42).

En cuanto a los resultados en mujeres, solo se encontró que Reuland (43) comparó los efectos en el volumen de entrenamiento total (TTV) de hombres y mujeres suplementados con placebo con una dosis única de 0,033 g/kg de CLCH (2,29 g para mujeres y 3,05 g para hombres en promedio). El TTV fue examinado para press de banca con peso libre y prensa de piernas inclinado, se realizaron cinco sets con el 70 % de 1 repetición máxima de cada sujeto y se tomó el número de repeticiones totales como el TTV. Se encontró que no hubo diferencias significativas entre los grupos placebo/ creatina, pero sí hubo un aumento significativo del volumen de entrenamiento en las mujeres expuestas al suplemento cuando estas se compararon con los hombres (con un TTV posexposición de  $173,6 \pm 70,2$  vs.  $99,2 \pm 38,3$  en prensa de pierna). No obstante, es necesario decir que, al tratarse de una sola dosis de creatina, los resultados obtenidos pueden deberse al azar en la elección de los sujetos, pues el efecto de este suplemento se da cuando hay saturación máxima de los depósitos en el músculo y esto es difícil de lograr con una sola dosis (21,44).

Para sintetizar, en cuanto a efectos en el rendimiento deportivo, la evidencia apunta a que ambas moléculas (CLCH y MC) son equiparables en términos de fuerza. Los artículos analizados en esta revisión, cuyo propósito fue evaluar los efectos ergogénicos, tuvieron resultados similares, en los que tanto el MC como el CLCH mejoraron los resultados deportivos, sin diferencias significativas entre grupos. Sin embargo, es necesario

## Clorhidrato vs. monohidrato de creatina

aclarar que se trata de muy pocos estudios y que las metodologías entre ellos son variables, lo que hace difícil extrapolar los resultados obtenidos. También se hace imperativo enfatizar que todos estos estudios evaluaron la fuerza como única capacidad física, a pesar de que la MC ha demostrado beneficios en otros aspectos deportivos como los estímulos intermitentes, la neurocognición deportiva y la toma de decisiones (5,10,44,45-50), por lo que es necesario realizar investigaciones a este respecto para poder concluir si las moléculas son equiparables o no.

En términos de composición corporal, solo tres trabajos arrojaron resultados, dos de ellos con conclusiones a favor del CLCH en cuanto a menor porcentaje graso y menor retención hídrica, el trabajo restante no encontró diferencias significativas entre los grupos, pero es importante decir que este último (13) fue realizado con solo una semana de suplementación, lo que representa un tiempo muy corto para evidenciar cambios en los tejidos corporales y sitúa la balanza a favor de la molécula análoga en términos de disminución de tejido graso y menor retención hídrica asociada al uso del suplemento, pero la evidencia no es suficiente para sacar conclusiones al respecto. Se hace necesario el desarrollo de más investigaciones sobre este tópico, pues, de confirmarse

esta ventaja, el CLCH podría extender su uso a deportes en los que la apariencia física o el peso otorgan un puntaje o una categoría, como es el caso de los deportes de combate, la gimnasia, la halterofilia o el fisicoculturismo.

A partir de lo expuesto y con base en la evidencia disponible, puede decirse que los resultados obtenidos en esta revisión muestran superioridad en términos de solubilidad para el CLCH y una tendencia a favor en cuanto a composición corporal con respecto a la misma molécula, cuando se habla de disminución en el porcentaje graso y la retención hídrica. Sin embargo, los hallazgos del presente trabajo no permiten determinar si el CLCH es superior al MC en cuanto a efectos ergogénicos, en especial en manifestaciones de la fuerza, debido a la escasa bibliografía que compara estas dos moléculas, sumado a la diversidad de diseños y metodologías empleados que impiden extrapolar los resultados a otras poblaciones y que hasta el momento muestran hallazgos equiparables con el uso de ambos análogos. Esta es información valiosa para deportistas, entrenadores y profesionales de la nutrición a la hora de definir el uso de una determinada molécula frente a otra en busca de la estrategia de suplementación más adecuada para cada atleta (Tabla 2).

**Tabla 2.** Esquema comparativo entre las dos moléculas de creatina.

Parámetro	Monohidrato de creatina	Clorhidrato de creatina
Solubilidad y propiedades químicas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Peso molecular 149,1 g/mol</li><li>• Solubilidad acuosa a 25 °C 17,1 ± 0,4</li><li>• Absorción máxima 195 nm</li><li>• pH en saturación 8,6</li><li>• Menor biodisponibilidad</li><li>• Molestias gastrointestinales</li><li>• Mayor dosis para generar efecto</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Peso molecular 167,6 g/mol</li><li>• Solubilidad hídrica 15 veces mayor 709 ± 7</li><li>• Absorción máxima 196 nm</li><li>• pH en saturación 0,3</li><li>• Mayor biodisponibilidad</li><li>• Escasos efectos adversos</li><li>• Menor dosis para generar efecto</li></ul>
Rendimiento deportivo y composición corporal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mejoras en rendimiento y fuerza máxima</li><li>• Disminución en masa grasa</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mejoras en el rendimiento y fuerza máxima sin retención intramuscular de agua</li><li>• Algunos estudios muestran mayor disminución en masa grasa</li></ul>

## CONCLUSIÓN

Aunque el número de investigaciones revisadas fue limitado, se encontraron algunos beneficios del CLCH como molécula análoga frente al MC: con la primera se reportó una mejor solubilidad en agua, lo que teóricamente mejora su absorción gastrointestinal y podría disminuir los efectos adversos, además la evidencia actual tiende a indicar que ambas moléculas ofrecen resultados similares en cuanto a efectos ergogénicos, sobre todo en términos de fuerza, pero la balanza se inclina a favor del CLCH en cuanto a composición corporal, puesto que la suplementación con esta molécula permite mayores disminuciones del porcentaje de grasa asociado con menor retención hídrica. Estos hallazgos hacen necesaria la realización de más estudios, y sería importante establecer un protocolo claro para la suplementación con CLCH. De confirmarse estas ventajas, el CLCH podría

extender su uso a disciplinas deportivas en las que el peso o la apariencia física otorgan puntaje o categoría, como es el caso de los deportes de combate, el levantamiento de pesas y el nado sincronizado, entre otros. Es importante también el desarrollo de estudios que incluyan otras capacidades físicas, como los estímulos intermitentes y la potencia, que son pruebas en las que el MC ha demostrado ventajas. Asimismo, serían valiosas investigaciones con periodos de seguimiento más extensos, en los que puedan observarse cambios en la masa libre de grasa; todo lo anterior con el objetivo de aportar evidencia que facilite la elección de una molécula sobre otra, teniendo en cuenta la relación costo-beneficio de cada una.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Referencias

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. <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0173-z>
2. Sullivan PG, Geiger JD, Mattson MP, Scheff SW. Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2000;48(5):723-9. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200011\)48:5<723::AID-ANA5>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200011)48:5<723::AID-ANA5>3.0.CO;2-W)
3. Candow DG, Chilibeck PD. Potential of creatine supplementation for improving aging bone health. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(2):149-53. <https://doi.org/10.1007/s12603-009-0224-5>
4. Smith-Ryan AE, Hirsch KR, Saylor HE, Gould LM, Blue MNM. Nutritional considerations and strategies to facilitate injury recovery and rehabilitation. *J Athl Train.* 2020;55(9):918-30. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-550-19>
5. 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(1):166-73. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.04.013>
6. Naclerio F. Utilización de la L-Carnitina como Suplemento Dietético una Revisión Científica. *PubliCE*,2006;0:8. Disponible en: <https://publice.info/articulo/utilizacion-de-la-l-carnitina-como-suplemento-dietetico-una-revision-cientifica-758-sa-r57cfb27180ab0>
7. Santesteban Moriones V, Ibáñez Santos J. Ayudas ergogénicas en el deporte. *Nutr Hosp.* 2019;34(1):204. <https://doi.org/10.20960/nh.997>

## Clorhidrato vs. monohidrato de creatina

8. Jäger R, Purpura M, Shao A, Inoue T, Kreider RB. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids*. 2011;40(5):1369-83. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0874-6>
9. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: An update. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9(1):33. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-9-33>
10. Lamont H. Suplementación con creatina y rendimiento durante el ejercicio. hallazgos recientes. *PubliCE* 2005;0:19. Disponible en: <https://g-se.com/suplementacion-con-creatina-y-rendimiento-durante-el-ejercicio.-hallazgos-recientes-742-sa-c57cfb2717dab8>
11. Spillane M, Schoch R, Cooke M, Harvey T, Greenwood M, Kreider R, et al. The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. *J Int Soc Sports Nutr*. 2009;6(1):6. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-6-6>
12. Burgos MP. Efectos ergogénicos en la suplementación con monohidrato de creatina en entrenamiento funcional de alta intensidad. *Rev Entren Deport*.2017;31. Disponible en: <https://g-se.com/efectos-ergogenicos-en-la-suplementacion-con-monohidrato-de-creatina-en-entrenamiento-funcional-de-alta-intensidad-2335-sa-B5a050c3d35098>
13. Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff PL, Hespel PJ, Israel RG et al. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Am J Sports Med*. 2000;32(3):706-17. <https://doi.org/10.1097/00005768-200003000-00024>
14. Bonilla DA, Pérez-Idárraga A, Odriozola-Martínez A, Kreider RB. The 4R's Framework of nutritional strategies for post-exercise recovery: A review with emphasis on new generation of carbohydrates. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;18(1):103. <https://doi.org/10.3390/ijerph18010103>
15. Ogborn DI, Smith KJ, Crane JD, Safdar A, Hettinga BP, Tupler R, et al. Effects of creatine and exercise on skeletal muscle of frg1-transgenic mice. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2012;39(2):225-31. <https://doi.org/10.1017/S0317167100013275>
16. 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. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.01.001>
17. Dolan E, Gualano B, Rawson ES. Beyond muscle: the effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *Eur J Sport Sci*. 2019 Feb;19(1):1-14. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1500644>
18. Laakso MP, Hiltunen Y, Könönen M, Kivipelto M, Koivisto A, Hallikainen M, et al. Decreased brain creatine levels in elderly apolipoprotein E ε4 carriers. *Journal of Neural Transmission*. 2003;110:267-75. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0783-7>
19. Roschel H, Gualano B, Ostojic SM, Rawson ES. Creatine Supplementation and Brain Health. *Nutrients*. 2021;13:586. <https://doi.org/10.3390/nu13020586>
20. Kim HJ, Kim CK, Carpentier A, Poortmans JR. Studies on the safety of creatine supplementation. *Amino Acids*. 2011;40(5):1409-18. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0878-2>
21. de França E, Avelar B, Yoshioka C, Santana JO, Madureira D, Rocha LY, et al. Creatine HCl and creatine monohydrate improve strength but only creatine HCl induced changes on body composition in recreational weightlifters. *Food Nutr Sci*. 2015;06(17):1624-30. <https://doi.org/10.4236/fns.2015.617167>
22. Ostojic SM, Ahmetovic Z. Gastrointestinal distress after creatine supplementation in athletes: Are Side Effects Dose Dependent? *Res Sports Med*. 2008;16(1):15-22. <https://doi.org/10.1080/15438620701693280>
23. Tayebi M, Arazi H. Is creatine hydrochloride better than creatine monohydrate for the improvement of physical performance and hormonal changes in young trained men? *Sci Sports*. 2020;35(5):e135-41. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2019.07.013>
24. Benzi G. Is there a rationale for the use of creatine either as nutritional supplementation or drug administration in humans participating in a sport? *Pharmacol Res*. 2000;41(3):255-64. <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0618>

25. Dash AK, Miller DW, Huai-Yan H, Carnazzo J, Stout JR. Evaluation of Creatine Transport Using Caco-2 Monolayers as an In Vitro Model for Intestinal Absorption. *J Pharm Sci.* 2001;90(10):1593-8. <https://doi.org/10.1002/jps.1109>
26. Persky AM, Brazeau GA. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate. *Pharmacol Rev.* 2001;53(2):161-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11356982/>
27. Dash AK, Sawhney A. A simple LC method with UV detection for the analysis of creatine and creatinine and its application to several creatine formulations. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;29(5):939-45. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(02\)00167-X](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(02)00167-X)
28. Zhang G. Creatine hydrochloride and manufacturing method thereof. Yangliuqing; 20140171682. p. 7. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US20140171682A1/en>
29. Martínez F, Jouyban A, Acree Jr WE. Pharmaceuticals solubility is still nowadays widely studied everywhere. *Pharm Sci.* 2017;23(1):1-2. <https://doi.org/10.15171/PS.2017.01>
30. Alraddadi E, Lillico R, Vennerstrom J, Lakowski T, Miller D. Absolute oral bioavailability of creatine monohydrate in rats: Debunking a myth. *Pharmaceutics.* 2018;10(1):31. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010031>
31. Gufford BT, Ezell EL, Robinson DH, Miller DW, Miller NJ, Gu X, et al. pH-dependent stability of creatine ethyl ester: Relevance to oral absorption. *J Diet Suppl.* 2013;10(3):241-51. <https://doi.org/10.3109/19390211.2013.822453>
32. Golás A, Maszczyk A, Król H, Wilk M, Statsny P, Petr M, et al. Changes in bar velocity and muscular activity during the bench press in relation to the load lifted. *Central European Journal of Sport Sciences and Medicine.* 2015;11. <https://doi.org/10.18276/cej.2015.3-11>
33. Hill DW, Butler SD. Haemodynamic responses to weightlifting exercise. *Sports Med.* 1991;12(1):1-7. <https://doi.org/10.2165/00007256-199112010-00001>
34. Sheikholeslami-Vatani D, Faraji H, Soori R, Mogharnasi M. The effects of creatine supplementation on performance and hormonal response in amateur swimmers. *Sci Sports.* 2011;26(5):272-7. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2011.07.003>
35. Op 't Eijnde B, Hespel P. Short-term creatine supplementation does not alter the hormonal response to resistance training. *Med Sci Sports Exerc.* 2001; 33(3):449-53. <https://doi.org/10.1097/00005768-200103000-00018>
36. Ralston GW, Kilgore L, Wyatt FB, Buchan D, Baker JS. Weekly training frequency effects on strength gain: A meta-analysis. *Sports Med – Open.* 2018;4(1):36. <https://doi.org/10.1186/s40798-018-0149-9>
37. Moritani T, deVries HA. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med.* 1979;58(3):115-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/453338/>
38. Elvar JRH. Determinación de la carga de entrenamiento para la mejora de la fuerza orientada a la salud (fitness muscular). *PubliCE.* 1930;11. Disponible en: <https://g-se.com/determinacion-de-la-carga-de-entrenamiento-para-la-mejora-de-la-fuerza-orientada-a-la-salud-fitness-muscular-794-sa-K57cfb27188271>
39. Yoshioka CAF, Madureira D, Carrara P, Gusmão N, Ressureição KS, Santana JO, et al. Comparison between creatine monohydrate and creatine HCl on body composition and performance of the Brazilian Olympic team. *Int J Food Sci Nutr.* 2019;3:28. <https://escipub.com/ijfnr-2019-05-2205/>
40. Moreira OC, Alonso-Aubin DA, de Paz JA. Métodos de evaluación de la composición corporal: una revisión actualizada de descripción, aplicación, ventajas y desventajas. *Arch Med Deporte.* 2015;32(6):387-94. Disponible en: [https://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/rev1\\_costa\\_moreira.pdf](https://archivosdemedicinadeldeporte.com/articulos/upload/rev1_costa_moreira.pdf)
41. Barnett C, Kippers V, Turner P. Effects of variations of the bench press exercise on the EMG activity of five shoulder muscles. *Journal of Strength and Conditioning Res arch.* 1995;9(4):222–27.

### Clorhidrato vs. monohidrato de creatina

42. McDonough D. Oral creatine hydrochloride supplementation: Acute effects on submaximal, intermittent bouts of bench press and vertical jump exercises [tesis de maestría]. Boise State University; 2017. <https://doi.org/10.18122/B2KX4Q>
43. Reuland E. The effects of a single dosage of creatine hydrochloride on total training volume in resistance trained men versus women [tesis de maestría]. Ohio: College of Bowling Green State University; 2016. Disponible en: [http://rave.ohiolink.edu/etdc/view?acc\\_num=bgsu1462549479](http://rave.ohiolink.edu/etdc/view?acc_num=bgsu1462549479)
44. Lanhers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage F-X, Dutheil F. Creatine supplementation and lower limb strength performance: A systematic review and meta-analyses. *Sports Med.* 2015;45(9):1285-94. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0337-4>
45. Urbanski RL, Loy SF, Vincent WJ, Yaspelkis BB. Creatine supplementation differentially affects maximal isometric strength and time to fatigue in large and small muscle groups. *Int J Sport Nutr.* 1999;9(2):136-45. <https://doi.org/10.1123/ijns.9.2.136>
46. 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. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2173-8>
47. Tuckfield C. First use of creatine hydrochloride in premanifest Huntington disease. *Med J Aust.* 2015;202(7):378-80. <https://doi.org/10.5694/mja14.01070>
48. Hersch SM, Schifitto G, Oakes D, Bredlau A-L, Meyers CM, Nahin R, et al. The CREST-E study of creatine for Huntington disease: A randomized controlled trial. *Neurology.* 2017;89(6):594-601. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004209>
49. Gufford BT, Sriraghavan K, Miller NJ, Miller DW, Gu X, Vennerstrom JL, et al. Physicochemical characterization of creatine n-methylguanidinium salts. *J Diet Suppl.* 2010;7(3):240-52. <https://doi.org/10.3109/19390211.2010.491507>
50. Faigenbaum A, Milliken L, Westcott W. Maximal strength testing in healthy children. *J Strength Cond Res.* 2003;17(1):162-66,