

**UNIVERSITAT DE LLEIDA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**DOBLE GRAU DE FISIOTERÀPIA I NUTRICIÓ HUMANA I  
DIETÈTICA**

---

**EFFECTO DE LA CREATINA  
MONOHIDRATO EN PERSONAS  
MAYORES Y SU CORRELACIÓN CON  
ENFERMEDADES  
NEURODEGENERATIVAS**

---

**REALIZADO POR: ERIC VALLS LLORENS**

CURSO 2020/2021

---

# EFFECTO DE LA CREATINA MONOHIDRATO EN PERSONAS MAYORES Y SU CORRELACIÓN CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

---

TRABAJO FINAL DE GRADO PRESENTADO POR: ERIC VALLS LLORENS

TUTORIZADO POR: MARIA TERESA PIQUÉ FERRÉ

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>RESUM</b> .....	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
1.1. SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA.....	7
1.2. CREATINA .....	8
1.2.1. ¿QUÉ ES LA CREATINA? .....	8
1.2.2. FUNCIÓN DE LA CREATINA QUINASA .....	9
1.2.3. FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA DE LA CREATINA .....	10
1.2.4. NECESIDADES Y SUPLEMENTACIÓN DE CREATINA .....	11
1.2.5. LA CREATINA EN PERSONAS MAYORES .....	14
1.3. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS .....	20
1.3.1. ¿QUE SÓN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS? .....	20
1.3.2. LA CREATINA Y LOS TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS .....	23
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS</b> .....	<b>29</b>
<b>3. OBJETIVOS DE BÚSQUEDA</b> .....	<b>30</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>31</b>
4.1. BÚSQUEDA CIENTÍFICA SOBRE LA CREATINA MONOHIDRATO .....	31
4.2. ALGORITMO DE BÚSQUEDA CIENTÍFICA .....	31
4.3. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA .....	31
4.4. VALORACIÓN DE LA ATROFIA MUSCULAR Y DEL DETERIORO COGNITIVO.....	31
4.5. ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.....	32
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>33</b>
5.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA SOBRE CREATINA MONOHIDRATO .....	33
5.2. RESULTADOS DEL ALGORITMO DE BÚSQUEDA CIENTÍFICA .....	34
5.3. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA .....	34
5.4. TEST DE VALORACIÓN .....	39
5.4.1. VALORACIÓN COGNITIVA .....	39
5.4.2. VALORACIÓN MUSCULAR.....	39
5.5. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN .....	44
<b>6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b> .....	<b>50</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>52</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>53</b>
<b>9. ANEXOS</b> .....	<b>58</b>
9.1. ANEXO 1: TABLA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS .....	58
9.2. ANEXO 2: TABLA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS .....	65
9.3. ANEXO 3: CUANTIFICACIÓN ARTÍCULOS PARA GRÁFICO DE BARRAS .....	76
9.4. ANEXO 4: CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE CASTELLÓN DE LA PLANA .....	77
9.5. ANEXO 5: TEST COGNITIVOS.....	78
9.5.1. ANEXO 5.1.: TEST DE PFEIFFER .....	78
9.5.2. ANEXO 5.2.: FOTOTEST.....	78
9.5.3. ANEXO 5.3. MINI-EXAMEN COGNITIVO DE LOBO .....	79
9.6. ANEXO 6: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	80
9.7. ANEXO 7: CUESTIONARIO INICIAL .....	81

9.8.	ANEXO 8: CUESTIONARIO DE HÁBITOS DIETÉTICOS .....	82
9.9.	ANEXO 9: PRESUPUESTO .....	84

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** A medida que envejecemos, se deteriora la función cognitiva y la masa muscular. La creatina es un compuesto nitrogenado que interviene en funciones de la energía celular.

**OBJETIVO:** Estudiar el efecto de la creatina monohidrato en personas mayores y su correlación con enfermedades neurodegenerativas.

**METODOLOGÍA:** Se ha elaborado un algoritmo de búsqueda de evidencia científica sobre personas mayores y enfermedades neurodegenerativas. También se ha buscado información sobre los test de evaluación de la masa muscular y del nivel cognitivo. Finalmente, se han planteado las etapas de un protocolo de intervención.

**RESULTADOS:** Aplicando el algoritmo se han obtenido 11 artículos disponibles. Las dosis de suplementación de creatina monohidrato en la mayoría de estudios es entre 5-10g, pero la duración del tratamiento es muy diferente. En base a la evidencia encontrada, se ha planteado un ensayo clínico aleatorizado.

**CONCLUSIONES:** Se plantea un ensayo clínico aleatorizado triple ciego con pacientes  $\geq 65$  años con o sin enfermedades neurodegenerativas. Se distribuirán en un grupo control suplementados con electrolitos, y un grupo experimental suplementados con creatina monohidrato.

## RESUM

**INTRODUCCIÓ:** A mesura que envellim, es deteriora la funció cognitiva i la massa muscular. La creatina és un compost nitrogenat que intervé en funcions de l'energia cel·lular.

**OBJECTIU:** Estudiar l'efecte de la creatina monohidrat en persones grans i la seva correlació amb malalties neurodegeneratives.

**METODOLOGIA:** S'ha elaborat un algoritme de recerca d'evidència científica sobre gent gran i malalties neurodegeneratives. També s'ha buscat informació sobre els tests d'avaluació de la massa muscular i del nivell cognitiu. Finalment, s'han plantejat les etapes d'un protocol d'intervenció.

**RESULTATS:** Aplicant l'algoritme s'han obtingut 11 articles disponibles. Les dosis de suplementació de creatina monohidrat en la majoria d'estudis és entre 5-10 g, però la durada del tractament és molt diferent. En base a l'evidència trobada, s'ha plantejat un assaig clínic aleatoritzat.

**CONCLUSIONS:** Es planteja un assaig clínic aleatoritzat triple cec amb pacients  $\geq 65$  anys amb o sense malalties neurodegeneratives. Es distribuïran en un grup control suplementats amb electrolits, i un grup experimental suplementats amb creatina monohidrat.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** As we age, cognitive function and muscle mass deteriorate. Creatine is a nitrogenous compound involved in cellular energy functions.

**OBJECTIVE:** To study the effect of creatine monohydrate in elderly people and its correlation with neurodegenerative diseases.

**METHODOLOGY:** A search algorithm for scientific evidence on elderly people and neurodegenerative diseases has been elaborated. We also searched for information on tests to assess muscle mass and cognitive level. Finally, the stages of an intervention protocol have been proposed.

**RESULTS:** Applying the algorithm, 11 available articles were obtained. The doses of creatine monohydrate supplementation in most studies is between 5-10g, but the duration of treatment is very different. Based on the evidence found, a randomized clinical trial has been proposed.

**CONCLUSIONS:** We propose a randomized triple-blind clinical trial with patients  $\geq 65$  years with or without neurodegenerative diseases. They will be distributed in a control group supplemented with electrolytes, and an experimental group supplemented with creatine monohydrate.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. SUPLEMENTACIÓN DIETÉTICA

Los suplementos dietéticos están ganando mucha importancia en el mundo de la alimentación. Se ha visto que muchos de estos componentes tienen un efecto positivo y pueden ayudar a mejorar según el objetivo que se busque.

Son tan famosos los suplementos dietéticos, que ha llegado un punto en que hay demasiada información sobre ellos y a la vez bastante desinformación por parte de la población. Esto es debido en gran medida a la gente que divulga información sin tener conocimiento en nutrición y que la mayoría de la población compra sin saber si el suplemento le servirá de ayuda o al contrario le perjudicará. Normalmente, estas situaciones suele pasar en gente deportiva principiante o en personas con sobrepeso/obesidad que busca una ganancia de masa muscular o una pérdida de peso rápida (o ambas a la vez), sin saber que por más que se use cualquier tipo de suplemento, eso no ocurrirá tan fácil.

El Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre (BOE núm. 244, de 9 de octubre de 2009)<sup>45</sup> define un "suplemento o complemento dietético" como un *producto alimenticio cuyo fin es complementar la dieta normal y que consiste en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico, en forma simple o combinada, comercializados en forma dosificada, es decir cápsulas, pastillas, tabletas, píldoras y otras formas similares, bolsitas de polvos, ampollas de líquido, botellas con cuentagotas y otras formas similares de líquidos y polvos que deben tomarse en pequeñas cantidades unitarias*. Estas "fuentes concentradas de nutrientes o otras sustancias con efecto nutricional o fisiológico" pueden incluir vitaminas, minerales, hierbas u otros ingredientes botánicos, aminoácidos y sustancias como enzimas, tejidos de órganos y extractos glandulares.

Se puede diferenciar entre los suplementos dietéticos que se usan con el fin de tratar una enfermedad o déficit nutricional y los que se utilizan con el objetivo de mejorar el rendimiento a nivel deportivo. Aunque a veces se puedan usar los mismos suplementos en ambos casos, los objetivos de cada uno serán totalmente diferentes y es por ello, por lo que no se puede extrapolar situaciones en su uso.

Los suplementos dietéticos para los diferentes déficits nutricionales, pueden ser la B12 para gente vegetariana/vegana, el calcio y la vitamina D para la osteoporosis, B9 para embarazadas, hierro para la anemia... Hay un gran abanico de suplementación para muchos tipos de déficits o patologías.

Los suplementos dietéticos en el ámbito del deporte, se usan con la intención de mejorar aspectos propios de su disciplina, como puede ser la fuerza, el rendimiento deportivo, la óptima recuperación del entrenamiento, la pérdida de grasa o incluso la mejora en el descanso... entre muchos otros aspectos. La creatina monohidrato es el suplemento más estudiado y con mayor evidencia existente a día de hoy a nivel deportivo en gente joven/adulta sobre la mejora del rendimiento deportivo, y con ello la ganancia de masa muscular, de la fuerza, de la potencia.<sup>1,2,3</sup>

## 1.2. CREATINA

### 1.2.1. ¿QUÉ ES LA CREATINA?

La creatina (N-aminoiminometil-N-metilglicina), es un compuesto natural que contiene nitrógeno y que está clasificado dentro de la familia de los fosfógenos de guanidina. Interviene en diversas funciones celulares, concretamente en las relacionadas con la energía celular y fue descubierta por el químico orgánico francés Michel Eugene Chevreul (1832). Chevreul encontró la creatina como un aislado de la carne y derivó el nombre de "kreas", la palabra griega para "carne".

La creatina es un compuesto que se sintetiza de forma endógena en el hígado a partir de los aminoácidos arginina, glicina y metionina con la intervención de dos enzimas principales: arginina-glicina amidinotransferasa (AGAT) y guanidinoacetato N-metiltransferasa (GAMT). Su producción diaria de creatina asciende a aproximadamente 1-2g.<sup>3, 4, 6.</sup>

La creatina se considera un nutriente no esencial que puede sintetizarse de forma endógena u obtenerse de una dieta normal. De forma exógena, la creatina se encuentra principalmente en la carne, el pescado y otros productos animales de la dieta. Se calcula que estas fuentes alimentarias también suelen contribuir a una ingesta diaria de creatina de unos 1-2 g. La síntesis endógena y la ingesta de creatina en la dieta contribuyen cada una con un 50% a la demanda diaria de creatina. Se supone que la reserva total de creatina es de 120-140 g, con una degradación diaria de creatina de unos 2 g (por ejemplo, la descomposición molecular y celular), que se libera a través de la sangre hacia los riñones y la orina. Se calcula que la tasa de renovación de la creatina es de unos 2 g al día.<sup>3, 4, 5, 6, 27.</sup>

La biodisponibilidad de la creatina parece ser muy alta y puede estar influenciada por varios nutrientes ingeridos como los carbohidratos y las proteínas. Se ha demostrado que la suplementación con creatina aumenta el contenido de creatina en los músculos en torno al 20-40%, principalmente en individuos con un bajo contenido de creatina muscular. Los niveles plasmáticos de creatina suelen alcanzar su punto máximo unos 60 minutos después de la ingestión oral de monohidrato de creatina. Un aumento inicial de los niveles plasmáticos de creatina, seguido de una reducción de los niveles plasmáticos, puede utilizarse para sugerir indirectamente una mayor captación en el tejido diana. Sin embargo, los estándares de oro para medir la cantidad de creatina existente en los tejidos diana son la espectroscopia de resonancia magnética (RM), la biopsia muscular, los estudios de trazadores de isótopos estables y/o la retención de creatina en todo el cuerpo evaluada mediante la medición de la diferencia entre la ingesta de creatina y la excreción urinaria de creatina.<sup>3, 5</sup>

Desde el hígado, la creatina se transporta al torrente sanguíneo y se distribuye por todo el cuerpo. Hasta el 95% de la creatina se almacena en el músculo esquelético, mientras que el 5% restante puede encontrarse en otros tejidos, como el cerebro, los testículos, los riñones y el hígado. De esta cantidad, aproximadamente 2/3 de la creatina se une al fosfato inorgánico (Pi) y se almacena como fosfocreatina (PCr), mientras que el resto se almacena como creatina libre (Cr). Por lo que, la creatina y el fosfato de creatina participan en los procesos del metabolismo energético principalmente en los órganos/tejidos con alta demanda de energía.<sup>5</sup>

### 1.2.2. FUNCIÓN DE LA CREATINA QUINASA

Evolutivamente, la creatina quinasa es una estructura polipeptídica de 40 kDa, que consta de algunas partes altamente conservadas y otras variables. Los sitios altamente conservados de la estructura de la CK son responsables de funciones básicas como la unión de sustratos, mientras que los sitios variables son responsables de las isoenzimas o de las funciones específicas de cada especie. La parte altamente conservada de esta enzima se mantiene en todas las especies y en todas las isoformas. La creatina quinasa es un miembro de la familia de las fosfógeno quinatas de guanidina, y el papel principal de estas enzimas es ayudar en la hidrólisis de ATP. Para ser funcionalmente activa, la CK necesita formar dímeros para crear una estructura proteica de 84 unidades kDa y suele estar presente en los tejidos que exigen un alto nivel de energía, como el cerebro y los músculos. La mayoría de los animales vertebrados también tienen una isoenzima de CK específica para cada tejido y compartimento.

El tipo de CK que se encuentra en el citosol está compuesto por dos subunidades polipeptídicas de 42 kDa cada una. Estas subunidades pueden ser B (tipo cerebral) o M (tipo muscular) y estas subunidades se unen para formar dímeros que están presentes en tres isoenzimas diferentes: CK-BB (cerebro), CK-MM (músculo esquelético) y CK-MB (músculo cardíaco). Las isoformas citosólicas se encuentran en el "citoplasma en masa" y, lo que es más importante, en sitios de alta demanda de ATP.

Otra forma de CK se localiza entre las cristas y el espacio intermembrana de las mitocondrias (Mt-CK) y, en presencia de creatina, garantiza que gran parte del ATP producido por la fosforilación oxidativa se convierta fácilmente en fosfocreatina. Las dos isoenzimas diferentes de la Mt-CK son la ubicua y la sarcomérica. La forma ubicua se expresa en el cerebro, el músculo liso y el esperma, mientras que la forma sarcomérica se expresa en el músculo estriado que se encuentra en el músculo cardíaco y esquelético. Para formar una entidad funcional, el complejo Mt-CK se expresa como una estructura octamérica.

La creatina y la fosfocreatina participan en un transporte de energía de fosfatos de alta energía, entre los sitios mitocondriales de producción de ATP y los sitios citosólicos de utilización de ATP. Según este sistema, la fosfocreatina (en lugar del ATP) se difunde desde las mitocondrias a los principales lugares de utilización del ATP y la creatina (en lugar del ADP) se difunde de vuelta.

El cerebro utiliza grandes cantidades de energía y, dado que las reservas de energía como la glucosa y el glucógeno procedentes de la respiración aeróbica son escasas, dicho órgano tiene que recurrir al sistema de transporte de Cr/PCr como fuente de energía. La CK de las mitocondrias del cerebro es muy específica y diferente de la isoenzima que se encuentra en las mitocondrias del corazón. El cerebro humano adulto también contiene MM-CK y está restringida a regiones específicas del cerebro. Existen enormes diferencias regionales en la actividad de la CK dentro de las distintas regiones del cerebro. En la corteza cerebelosa, se midieron mayores niveles de CK y PCr en la capa molecular que en la materia blanca. Además, la actividad de la CK fue mayor en el cerebelo, el estriado y las células piramidales en comparación con el cerebro entero. La creatina quinasa no se limita a las células neuronales, sino que también está presente en las células gliales, los astrocitos y los oligodendrocitos. En estas células, la función de la CK está acoplada a la síntesis, el transporte y el ensamblaje de la mielina, por lo que se postula que desempeña un papel importante en ciertas enfermedades neurodegenerativas.

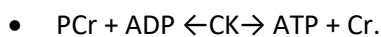
La CK específica del músculo MM-CK es capaz de interactuar con la banda M (miomesina) del sarcómero y funcionalmente está acoplada a una variedad de bombas ATPasas presentes en el retículo sarcoplásmico y regula varias funciones dependientes del ATP. Las miofibrillas del corazón también contienen isoenzimas específicas MM-CK y Mt-CK que se localizan en el retículo sarcoplásmico, la membrana plasmática, los miofilamentos, las mitocondrias y los complejos glucolíticos de los músculos cardíacos. En los músculos lisos se han detectado todos los tipos de isoenzimas CK (BB, MB y MM); sin embargo, la BB-CK y la Mt-CK son las principales isoformas que se identificaron en las fibras musculares lisas y pueden realizar funciones específicas asociadas a esa célula.

La CK también está presente en células como los espermatozoides células de la retina, páncreas, placenta, tiroides, timo, borde en cepillo del intestino, cartílago y células óseas. La distribución tisular específica de la enzima CK en diferentes orgánulos celulares sugiere además que la presencia de un sistema de transporte de Cr/PCr es capaz de satisfacer las intermitentes y/o altas de energía de una célula. <sup>4, 6.</sup>

### 1.2.3. FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA DE LA CREATINA

La descripción convencional del sistema de la creatina es que sirve como tampón temporal de fosfato de alta energía, de modo que el trifosfato de adenosina (ATP) puede resintetizarse rápidamente a partir del difosfato de adenosina (ADP) y la fosfocreatina sin dependencia del oxígeno. Sin embargo, se ha visto que el sistema de la creatina desempeña un papel más complejo en el metabolismo energético. El sistema Cr/PCr también desempeña un papel importante en el transporte de energía intracelular de las mitocondrias al citosol.

La creatina y el fosfato de creatina participan en una reacción enzimática en el metabolismo energético, catalizada por la creatina quinasa:



Los fosfágenos son frecuentes en todas las especies y desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la disponibilidad de energía. La capacidad de reponer los niveles de ATP agotados durante los estados de alta demanda energética, como el ejercicio intenso, o en condiciones en las que la producción de energía está deteriorada (por ejemplo, isquemia, hipoxia) o es insuficiente debido a una mayor demanda (por ejemplo, fatiga mental, algunos estados de enfermedad) es importante para mantener la disponibilidad de ATP. Dado que la tasa de difusión de ATP es insuficiente para mantener los requisitos energéticos dentro de las células, la PCr ofrece una solución porque tiene una mayor capacidad de difusión y puede transferir reversiblemente su grupo N-fosforilo a adenosina difosfato (ADP). Esto ocurre cuando la concentración de este nucleótido aumenta en el interior de la célula. Por lo tanto, esta reserva temporal de energía química en el citosol es una forma eficiente de almacenar energía no sólo en el músculo esquelético, sino también en otros órganos y sistemas, como el el SNC, que dependen en gran medida de una buena cantidad de energía para poder realizar correctamente sus funciones en el cuerpo humano.

Los modelos que describen la función de la CK explican que el sistema de transporte Cr/PCr tiene cinco funciones principales (1) actúa como un amortiguador temporal de alta energía; (2) actúa

como un amortiguador espacial de alta energía; (3) previene el aumento del ADP libre intracelular al capturar el ADP libre presente en el citoplasma y convertirlo en ATP, regulando así la reserva neta de nucleótidos de adenina en la célula; (4) actúa como un sistema de amortiguación de protones evitando la acidificación de los tejidos tanto a nivel celular como global durante la hidrólisis de ATP, y; (5) mantiene una baja relación ATP/ADP en las mitocondrias mientras mantiene una alta relación ATP/ADP en el citosol, lo cual es importante para estimular la fosforilación oxidativa en las mitocondrias y el consumo de ATP en el citosol. Las CK citosólicas ubicadas en todo el citosol pueden utilizar las reservas de PCr de alta energía para transportar y utilizar energía en sitios de demanda de ATP, o procesos dependientes de ATP, a través de enzimas ATPasa. Este acoplamiento también reduce la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y por lo tanto puede actuar como un antioxidante directo y/o indirecto.<sup>3,4,6,7,9,27.</sup>

#### 1.2.4. NECESIDADES Y SUPLEMENTACIÓN DE CREATINA

En general, los tejidos que contienen las mayores cantidades de creatina (por ejemplo, el músculo esquelético y cardíaco) no tienen prácticamente ninguna capacidad de síntesis. Se ha identificado un transportador de creatina (CRT) que es responsable de la captación de creatina (tanto endógena como exógena) en tejidos como el músculo esquelético, el músculo cardíaco, el riñón y el cerebro. La captación se produce contra un gran gradiente de concentración; las concentraciones típicas de creatina en los seres humanos son de 50-100  $\mu\text{M}$  en el plasma y de 5-10 mM en el músculo esquelético.

Tras la ingesta y absorción de creatina proveniente de la dieta, ésta entra en las células a través de un "transportador" específico de la célula, el transportador de creatina 1 dependiente de sodio y cloro, una proteína de 635 aminoácidos codificada por el gen SLC 6A8. Esta proteína está compuesta por 12 dominios transmembrana, de los cuales los dominios 1, 3, 6 y 8 contribuyen a la vía de transporte y sitios putativos de fosforilación y glicosilación. El transportador (SLC 6A8) es un miembro de la familia de los simportadores de neurotransmisores dependientes de sodio y cloro (estrechamente relacionado con los transportadores de  $\gamma$ -aminobutírico, serotonina, norepinefrina y transportadores de dopamina), y este gen se encuentra en el cromosoma X humano. Tiene aproximadamente un 97% de identidad con los genes homólogos de rata, conejo y bovino. Se han determinado las propiedades de transporte de la CRT. La creatina es cotransportada con al menos dos  $\text{Na}^+$  y un  $\text{Cl}^-$ . Este transporte es por tanto electrogénico y un ejemplo de transporte activo secundario, impulsado por el gradiente de sodio establecido por la  $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -ATPasa. El transporte de creatina se ve potenciado por hormonas (por ejemplo, la insulina) que activan la  $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -ATPasa y presumiblemente aumentan la fuerza motriz para la captación de creatina.

El transporte de creatina puede regularse tanto de forma aguda como crónica. La regulación aguda puede producirse por cambios en la concentración de creatina o en el gradiente de sodio o en la inserción del transportador en la membrana plasmática. Crónicamente, el transporte de creatina puede estar regulado a nivel de la expresión génica, la traducción o la modificación postraduccional. Está claro que la captación de creatina está regulada por las concentraciones intracelulares de creatina. Existe una relación inversa entre la concentración de creatina intracelular y la captación de creatina; y que una concentración elevada de creatina extracelular

conduce a un aumento inicial del transporte seguido de una regulación a la baja. El mecanismo de la regulación a la baja no se conoce, pero parece requerir la síntesis de proteínas.<sup>3, 4, 6, 7, 9.</sup>

Tanto la creatina como la fosfocreatina se degradan espontáneamente en creatinina que se pierde cuantitativamente en la orina. Se estima que la tasa de pérdida es de aproximadamente el 1,7% del total del cuerpo por día. Como más del 90% de la creatina y la fosfocreatina del cuerpo se encuentra en el músculo esquelético, las pérdidas de creatina (y la excreción de creatinina) son proporcionales a la masa muscular y, por tanto varían en función del sexo y la edad (es mayor en los hombres que en las mujeres y en los adultos jóvenes que en los ancianos). La excreción de creatina es máxima en el grupo de edad de 18 a 29 años, con tasas medias de  $23,6 \text{ mg} \bullet \text{kg}^{-1} \bullet 24 \text{ h}^{-1}$ . Las tasas medias de las mujeres son aproximadamente el 80% de la de los hombres. La tasa de pérdida de creatinina disminuye casi linealmente con la edad; los hombres de 70 a 79 años tienen tasas medias de excreción de  $12,6 \text{ mg} \bullet \text{kg}^{-1} \bullet 24 \text{ h}^{-1}$ . Además, la degradación de la creatina en creatinina es mayor en los individuos con mayor masa muscular y en los individuos con mayores niveles de actividad física.

Estos datos sobre la excreción de creatinina definen las cantidades de creatina que deben aportarse mediante la dieta o la síntesis. Para estimar la creatina dietética, en una revisión realizada el año 2007<sup>7</sup> se emplearon los datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos sobre el consumo de diferentes alimentos junto con el conocimiento del contenido de creatina de diferentes alimentos. Los datos indican una ingesta de creatina en la dieta de 7,9 y 5,0 mmol/día para hombres y mujeres, respectivamente, en el grupo de edad de 20 a 39 años. Estas ingestas disminuyen un poco con la edad. La creatina alimentaria tiene la misma alta biodisponibilidad que la creatina disuelta, que se ha estimado en un 80%. Estos datos permiten dilucidar la cantidad de creatina obtenida de la dieta y, por tanto, la cantidad que debe ser sintetizada. Para facilitar la comparación, los datos están normalizados para una persona de 70 kg. Los veganos prácticamente no obtienen creatina de la dieta y los vegetarianos muy poca. La síntesis de novo debe proporcionar esencialmente toda su creatina. La ingesta de dietas vegetarianas se asocia con una disminución de los niveles de creatina en suero y en el músculo, lo que puede indicar que la síntesis de creatina es insuficiente en estos en estos sujetos.<sup>3, 7, 9.</sup>

### **Suplementación con creatina**

La creatina monohidrato es la forma más estudiada por la literatura científica, en cuanto a efectividad clínica y seguridad para el uso de la suplementación con creatina por su biodisponibilidad y absorción a nivel muscular, retención en todo el cuerpo y su efecto ergogénico. Generalmente los suplementos de creatina (Cr) se presentan en formato polvo ya que en forma de gel o suspensión parecen ser muy inestables y no ha mostrado mayor eficacia con respecto al anterior. Otras formas en las que ha salido la Cr al mercado son: en formas tamponadas, nitrato de Cr, éster etílico de Cr etc. Los cuales no han demostrado una evidencia clínica de que promuevan mayor retención a nivel muscular, mejor efecto sobre la capacidad anaeróbica o seguridad con respecto a la Cr monohidrato.<sup>3, 5, 17.</sup>

La Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva (ISSN) concluyó que la creatina es "el suplemento nutricional ergogénico más eficaz actualmente disponible para los atletas en términos de aumentar la capacidad de ejercicio de alta intensidad y la masa corporal magra durante el entrenamiento". La Asociación Dietética Americana, los Dietistas de Canadá y el Colegio Americano de Medicina Deportiva han llegado a conclusiones similares. Por lo tanto existe un fuerte consenso científico de que la suplementación con creatina es un nutriente

ergogénico para los atletas, así como para las personas que inician un programa de salud y de fitness. La mejora en el rendimiento ha sido generalmente del 10-20% en varias tareas de ejercicio de alta intensidad que incluyen actividades de fitness de toda la vida como el entrenamiento con pesas, el golf, el voleibol, el fútbol, el softball, el hockey sobre hielo, la carrera y la natación, entre otros. Se han notificado beneficios ergogénicos en hombres y mujeres, desde niños hasta poblaciones de edad avanzada, aunque la mayoría de los estudios se han realizado en hombres.

A medida que los estudios relacionados con el rendimiento evaluaron los marcadores de salud y seguridad, se empezaron a acumular pruebas de que la suplementación con creatina también puede ofrecer algunos beneficios de salud y/o beneficios terapéuticos a medida que envejecemos. En este sentido, se ha informado de que la suplementación con creatina ayuda a reducir el colesterol, los triglicéridos y/o a controlar los niveles de lípidos en la sangre; reducir la acumulación de grasa en el hígado; disminuir la homocisteína, reduciendo así el riesgo de enfermedades cardíacas; servir como antioxidante; mejorar el control glucémico; reducir el progreso de algunas formas de cáncer; aumentar la fuerza y la masa muscular; minimizar la pérdida ósea en algunos estudios; mejorar la capacidad funcional en pacientes con osteoartritis y fibromialgia; mejorar la función cognitiva, especialmente en poblaciones de edad avanzada; y, en algunos casos mejorar la eficacia de algunos medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, aunque se necesita más investigación se puede concluir razonablemente, basándose en las pruebas actuales, que la suplementación con creatina puede aumentar la disponibilidad de energía celular y favorecer la salud general, la forma física y el bienestar durante toda la vida. <sup>3, 6.</sup>

En una dieta normal que contenga 1-2 g/día de creatina, las reservas musculares de creatina están saturadas en un 60-80%. Por lo tanto, la suplementación dietética de creatina monohidrato sirve para aumentar la creatina muscular y la PCr en un 20-40%. La forma más eficaz de aumentar las reservas de creatina muscular es ingerir 5 g de monohidrato de creatina (o aproximadamente 0,3 g/kg de peso corporal) cuatro veces al día durante 5-7 días (conocida como fase de carga). Sin embargo, pueden ser necesarios niveles más altos de suplementos de creatina durante períodos más largos para aumentar las concentraciones cerebrales de creatina, compensar las deficiencias de síntesis de creatina o influir en los estados de enfermedad. Una vez que las reservas de creatina del músculo están totalmente saturadas, las reservas de creatina pueden mantenerse generalmente ingiriendo 3-5 g/día (0,03-0,07 g/Kg/día), aunque algunos estudios indican que los atletas más grandes pueden necesitar ingerir hasta 5-10 g/día para mantener las reservas de creatina (conocida como la fase de mantenimiento).

La ingesta de creatina con hidratos de carbono o con hidratos de carbono y proteínas ha demostrado promover de forma más consistente una mayor retención de creatina. Un protocolo de suplementación alternativo consiste en ingerir 3 g/día de monohidrato de creatina durante 28 días. Sin embargo, este método sólo daría lugar a un aumento gradual del contenido de creatina en el músculo en comparación con el método de carga más rápida y, por lo tanto, puede tener menos efecto en el rendimiento del ejercicio y/o en las adaptaciones al entrenamiento hasta que las reservas de creatina estén completamente saturadas. Las investigaciones han demostrado que una vez que las reservas de creatina en el músculo se elevan, generalmente se necesitan de 4 a 6 semanas para que las reservas de creatina vuelvan a la línea de base. Además, se ha recomendado que, debido a los beneficios para la salud de la creatina, los individuos deberían consumir unos 3 g/día de creatina en su dieta, especialmente a medida que se

envejece. No hay pruebas que hayan sugerido que los niveles de creatina muscular caigan por debajo de la línea de base tras el cese de la suplementación con creatina; por lo tanto, no parece que se produzca una supresión a largo plazo de la síntesis endógena de creatina.<sup>3, 5, 6, 7.</sup>

El uso de Cr monohidrato en general, en las dosis establecidas parece ser seguro tanto a corto como largo plazo. La Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva sugiere que “no hay evidencia científica disponible de que el uso a corto y largo plazo tenga algún efecto perjudicial en individuos sanos ni en atletas jóvenes”. El único efecto secundario significativo que se ha informado ocasionalmente con la suplementación de creatina es el aumento de peso sobre todo en la fase de carga, alrededor de un 2% debido al efecto osmótico del aumento de las concentraciones intracelulares de PCr que aumenta el volumen y retención de agua intracelular y la disminución del volumen urinario. Cabe destacar, que este volumen de agua intracelular es una señal celular importante para la síntesis de proteínas y, por tanto, impulsa un aumento de la masa muscular a largo plazo.

Por lo demás, cuenta con muchos estudios que prueban su seguridad tanto a corto como a largo plazo (con dosis diarias de hasta 30 g durante más de 4 años). Incluso en poblaciones clínicas como diabéticos tipo 2 o enfermos de Parkinson. Las molestias gastrointestinales, solo se reportan a altas dosis. Por esta razón, si se hace fase de carga, se recomienda que se divida la toma inicial de 20g en 4 más pequeñas y se tome con bastante agua.<sup>2, 3, 5.</sup>

#### 1.2.5. LA CREATINA EN PERSONAS MAYORES

##### **Nivel muscular**

Algunas investigaciones sugieren que el contenido de creatina muscular podría estar disminuido en los individuos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. Los mecanismos que subyacen a una posible reducción de la creatina muscular inducida por el envejecimiento son múltiples y pueden implicar (a) la atrofia preferente de las fibras de tipo II, que se ha demostrado que tienen un mayor contenido de fosforilcreatina que las fibras de tipo I; (b) la reducción progresiva del consumo de carne, que es la principal fuente dietética de creatina; (c) la reducción de los niveles de actividad física, que puede estar a su vez implicada en la atrofia de las fibras de tipo II.

Se ha demostrado que el contenido de proteína transportadora de creatina (CrT) no se ve afectado en individuos de edad avanzada, lo que sugiere que el envejecimiento per se puede no ser responsable de la reducción del contenido de creatina muscular; más bien, los cambios de comportamiento asociados a la edad (por ejemplo, niveles de actividad física e ingesta de carne insuficientes) parecen explicar mejor cualquier posible reducción del contenido de creatina muscular. No hay estudios longitudinales que confirmen que la vejez conduce a una disminución del contenido de creatina muscular, ni tampoco hay estudios transversales que controlen todas las variables de confusión que podrían influir en cualquier posible diferencia en el contenido de creatina en sujetos de mayor y menor edad.<sup>8</sup>

El músculo esquelético absorbe la creatina suplementada de forma apreciable durante los primeros 2-3 días de suplementación. En el músculo, dos tercios de esa creatina intramuscular está en su forma fosforilada (PCr) y un tercio en forma libre (Cr). Aproximadamente el 1-2% de esa creatina intramuscular se degrada en creatinina y se excreta en la orina. Necesitamos

aproximadamente 1-3 g de Cr por día para mantener sus reservas normales en función de la masa muscular.<sup>18</sup>

En general, se ha encontrado que la creatina muscular después de la suplementación puede alcanzar valores similares tanto en los individuos más jóvenes como en los de mayor edad, lo que sugiere una respuesta eficiente en los ancianos. Rawson y Venezia revisaron cuatro estudios en los que participaron individuos de edad avanzada suplementados con creatina y encontraron un aumento del contenido de creatina muscular en todos ellos (entre un 5 y un 36 %), independientemente del sexo, el estado físico o el protocolo de suplementación (es decir, régimen agudo o crónico, con dosis que variaban de 5 a 20 g/día). Aún así, la gran variación interindividual con respecto a la acumulación de creatina en el músculo sugiere que algunos individuos de edad avanzada pueden no responder a la suplementación con creatina, un hallazgo que también se ha reportado en adultos más jóvenes. Los datos sugieren que una mayor proporción de fibras de tipo II y una mayor área de sección transversal de las fibras son factores determinantes para la acumulación de creatina muscular tras la administración de suplementos de creatina en individuos jóvenes. Si estos factores (u otros) desempeñan un papel en la acumulación de creatina en individuos de edad avanzada, se necesita más investigación.<sup>8</sup>

Existen algunos mecanismos potenciales para explicar el efecto anabólico de la creatina en el músculo esquelético. Se ha especulado que la suplementación con creatina podría provocar un aumento de la masa muscular mediante la activación de una serie de moléculas de señalización anabólica. De hecho, un estudio de "microarrays" reveló que un régimen de suplementos de creatina de 10 días fue capaz de modular el contenido de ARNm de los genes y el contenido proteico de las quinasas implicadas en la osmosensación, lo que podría estimular los genes relacionados con la transducción de señales anabólicas. La suplementación con creatina podría facilitar el anabolismo muscular al aumentar la expresión de los factores de crecimiento y la fosforilación de las proteínas de señalización anabólica.

De especial interés para las poblaciones de mayor edad es que las células satélites y sus factores reguladores miogénicos también parecen responder a los suplementos de creatina. Por ejemplo, 12 semanas de suplementos de creatina junto con el entrenamiento de resistencia aumentaron la expresión de ARNm de los factores reguladores miogénicos (es decir, la miogenina y el MRF-4) en hombres no entrenados.<sup>4, 6, 8</sup>

Existen estudios que indican que la suplementación con creatina aumenta la creatina total del músculo (creatina + fosfocreatina) en aproximadamente un 25%, y cuando va acompañada de ejercicio, en una media del 37%. El ejercicio es un potente estímulo para la captación de creatina por el músculo esquelético. Es importante destacar que los resultados de un estudio en humanos demostraron que 16 semanas de suplementos de creatina en combinación con el entrenamiento de resistencia indujo un aumento en el número de células satélite y la concentración de mionúcleos en las fibras musculares esqueléticas, lo que podría permitir un mayor crecimiento de las fibras musculares en respuesta al entrenamiento de fuerza, tal y como se observa habitualmente tras la ingesta de creatina.<sup>4, 6, 7, 8, 18</sup>

Actualmente no se sabe con exactitud, si el efecto anabólico de la suplementación con creatina se debe a una acción "directa" de la creatina sobre el músculo esquelético o a un efecto "indirecto" de la creatina que maximiza el estímulo anabólico del entrenamiento. Dos estudios que utilizaron técnicas isotópicas (el "gold standard" para medir el equilibrio proteico) no mostraron ningún beneficio adicional de la suplementación con creatina a corto plazo (es decir

hasta 5 días), combinada o no con una sesión de entrenamiento de resistencia, sobre el balance proteico en individuos jóvenes sanos, lo que sugiere que la ingesta aguda de creatina puede ser incapaz de modular la síntesis fraccional de proteínas o la degradación de proteínas en los seres humanos, a pesar de las respuestas moleculares "pro-anabólicas" comúnmente reportadas en la literatura.

Estos estudios favorecen la hipótesis de que, al menos en humanos jóvenes, la inclusión de un entrenamiento regular parece ser necesaria para causar el estímulo hipertrófico observado con la suplementación de creatina. En particular, cuando la carga de entrenamiento se igualó deliberadamente en los grupos de creatina y de placebo durante un programa de entrenamiento de resistencia, ya no se observó el efecto anteriormente declarado de este suplemento dietético sobre la masa o la función muscular. Esto apoya aún más la idea de que los efectos anabólicos de la suplementación con creatina (tanto a nivel molecular como de fenotipo) pueden estar mediados principalmente por un estímulo de entrenamiento mejorado. Es importante destacar que la mayoría de estos estudios experimentales y clínicos incluyeron a individuos jóvenes; por lo tanto, los mecanismos potenciales por los que la suplementación con creatina puede aumentar la masa magra y la función en sujetos de edad avanzada permanecen en gran medida inexplorados.<sup>4, 6, 8.</sup>

#### ¿Puede la creatina mejorar la masa y la función muscular en las personas mayores?

Se ha sugerido una serie de intervenciones nutricionales y de ejercicio para contrarrestar la sarcopenia en individuos de edad avanzada, incluida la suplementación con creatina durante el entrenamiento de resistencia. La sarcopenia es una afección muscular relacionada con la edad que se caracteriza por una reducción de la cantidad de músculo, la fuerza muscular, la capacidad funcional y su pérdida ósea asociada. Aunque es multifactorial, la sarcopenia puede estar causada por cambios en la cinética de las proteínas musculares (síntesis y descomposición), la función neuromuscular, la inflamación, la actividad física y la nutrición. En general, también se pierde fuerza, masa muscular, masa ósea y equilibrio, al tiempo que aumenta la grasa corporal a medida que envejecemos, tanto si se diagnostica clínicamente la sarcopenia como si no.

Por ejemplo, Candow y sus colegas (2008)<sup>46</sup> informaron de que la suplementación con creatina (0,1 g/kg/día) y proteínas (0,3 g/kg/día) aumentaba la masa muscular y la fuerza, al tiempo que disminuía la degradación de las proteínas y los marcadores de resorción ósea en hombres mayores. Chilibeck y colaboradores (2015)<sup>47</sup> descubrieron que la suplementación con creatina (0,1 g/kg/día) durante 12 meses de entrenamiento de resistencia aumentaba la fuerza y la densidad ósea en mujeres posmenopáusicas. Gualano y colaboradores (2014)<sup>48</sup> informaron de que la administración de suplementos de creatina (20 g/día durante 5 días; 5 g/día durante 161 días) durante el entrenamiento de resistencia mejoraba la masa magra apendicular y la función muscular en mujeres mayores vulnerables y que la administración de suplementos de creatina por sí sola daba lugar a un aumento similar de la masa muscular en comparación con las que realizaban sólo entrenamiento de resistencia.

Un meta-análisis reciente (2014) que comprende 357 adultos mayores demostró que la suplementación con creatina durante el entrenamiento de resistencia puede mejorar la ganancia de masa muscular, la fuerza y el rendimiento funcional en comparación con el entrenamiento de resistencia solo. Esta conclusión se limitó a los estudios con personas mayores sanas, debido a la escasez de investigaciones con individuos más frágiles en el momento de la publicación. Sin embargo, datos recientes han demostrado que la suplementación con creatina

también puede mejorar la masa muscular y la función en individuos mayores con impedimentos físicos.

Cabe destacar que algunos estudios no han encontrado efectos beneficiosos de la suplementación con creatina sobre la composición corporal, la tolerancia al ejercicio y la función muscular en personas mayores. Según Rawson y Venezia (2011)<sup>49</sup>, una serie de factores pueden contribuir a la discordancia en la literatura, tales como: (a) los bajos tamaños de las muestras (es decir,  $n \leq 25$ ), (b) los seguimientos a corto plazo (es decir,  $\leq 14$  semanas); (c) la co-suplementación de creatina con otras ayudas dietéticas (es decir, proteínas y ácido linoleico conjugado); (d) muestras excesivamente heterogéneas (es decir, edad entre 56 y 71 años); (e) caracterización fenotípica incompleta de las muestras (es decir, no hay una descripción clara sobre nivel de actividad física, enfermedades crónicas y uso de medicamentos).

Aunque las ganancias de masa magra se han atribuido comúnmente a la suplementación con creatina, la literatura actual no permite llegar a una conclusión definitiva sobre la medida en que la retención de agua inducida por la creatina contribuye a estos resultados. Hay pruebas limitadas que demuestran que la suplementación con creatina, cuando se combina con el entrenamiento de resistencia, puede promover cambios morfológicos en el músculo esquelético, incluyendo aumentos en las fibras de tipo I, IIa y IIx. Sin embargo, es posible que cualquier aumento de la masa magra o de la masa corporal observado tras la administración de suplementos de creatina a corto plazo (es decir, hasta 7 días) se deba principalmente a la retención de agua intracelular y no a la acumulación de proteínas contráctiles. En las intervenciones a medio y largo plazo (es decir, de meses a años), especialmente en presencia de un entrenamiento de resistencia, es posible que la retención de agua desempeñe un papel gradualmente menos importante en el aumento de la masa magra.

La creatina también puede tener un efecto beneficioso sobre la salud ósea a través de acciones directas o indirectas (subproducto de la mejora de la salud muscular), en varones de edad avanzada. En trabajos in vivo con células similares a los osteoblastos, la presencia de creatina aumentó la mineralización y la actividad metabólica, lo que apoya el posible efecto beneficioso de la creatina en la reparación ósea.

Asimismo, a menudo las personas que experimentan una obesidad de inicio en la edad adulta, les lleva a hacer dieta para promover la pérdida de peso. Desgraciadamente, esto suele conducir a la pérdida de masa muscular y de fuerza, lo que sería contraproducente en individuos de edad avanzada. La administración de suplementos de creatina mientras se sigue una dieta restringida en energía puede ser una estrategia eficaz para mantener la masa muscular, promover la pérdida de grasa y ayudar a controlar la obesidad de inicio en la edad adulta. En apoyo de esta afirmación, Forbes y sus colegas (2019)<sup>50</sup> realizaron recientemente un meta-análisis sobre los efectos de la creatina en la composición corporal y descubrieron que la suplementación con creatina no sólo puede ayudar a mantener la masa muscular, sino también a promover la pérdida de masa grasa. Esta estrategia podría ser útil para prevenir o controlar la obesidad de los adultos.

Por lo tanto, aunque se necesita más investigación se puede concluir razonablemente, basándose en la literatura disponible, que la suplementación con creatina aguda y crónica, particularmente cuando se combina con el entrenamiento de resistencia, puede promover ganancias de fuerza y ayudar a mantener o aumentar la masa muscular y la densidad ósea en personas de edad avanzada. Además, la suplementación con creatina durante las intervenciones

de pérdida de peso inducida por la restricción energética puede ser una forma eficaz de preservar la masa muscular, promover la pérdida de grasa y, por tanto, ayudar a controlar la obesidad de inicio en la edad adulta.<sup>4, 6, 8, 18, 27.</sup>

### **Nivel cognitivo/cerebral**

En comparación con el músculo esquelético, donde se almacena alrededor del 95 % de la creatina del cuerpo, hay muy poca creatina en el cerebro (PCr en el cerebro en un 5%). Sin embargo, el cerebro es responsable de hasta el 20 % del consumo de energía, y la creatina y la fosforilcreatina son esenciales para mantener los niveles de energía del sistema nervioso. La creatina cerebral está inversamente correlacionada con la edad y con el rendimiento en el mini examen del estado mental, y puede aumentar con el entrenamiento de la memoria. Aunque la creatina cerebral no debe considerarse constante a lo largo de la vida, faltan datos longitudinales sobre los cambios relacionados con la edad en la creatina cerebral.

El cerebro puede sintetizar creatina. El aparato enzimático necesario para la síntesis endógena de creatina se encuentra en el sistema nervioso y los transportadores de creatina se encuentran en la barrera hematoencefálica, en las neuronas y en las células de los oligodendrocitos, lo que indica que la creatina cerebral puede no depender exclusivamente de la producción endógena de otros órganos o de fuentes dietéticas. Además, la creatina cerebral parece no estar influenciada por la ingesta habitual de alimentos, ya que se encuentra una PCr cerebral similar entre vegetarianos y omnívoros. No obstante, si la síntesis intracerebral está limitada debido a trastornos hereditarios de las enzimas catalizadoras de la creatina, el suministro dietético del compuesto puede afectar positivamente a las concentraciones de creatina cerebral.

Se ha sugerido que el contenido de creatina cerebral se ve afectado por otros factores, como el envejecimiento; sin embargo, también se han encontrado niveles comparables de PCr cerebral entre individuos jóvenes y ancianos aparentemente sanos. Otros factores relacionados con el envejecimiento que pueden influir en las concentraciones de creatina cerebral son la reducción de la actividad cerebral y/o física, la depresión, la esquizofrenia y el trastorno de pánico. El solapamiento de estos factores puede inducir a error en cuanto a lo que podría identificarse como un descenso relacionado con la edad.

Mientras que los efectos de la suplementación con creatina monohidrato en el metabolismo y la función del músculo esquelético han sido bien descritos, se sabe mucho menos sobre los efectos de la ingesta de creatina monohidrato en el cerebro. Un pequeño número de grupos ha investigado los efectos de la suplementación con creatina en el cerebro o en el procesamiento cognitivo, aunque estos estudios se han centrado principalmente en adultos jóvenes.<sup>6, 8, 9, 10.</sup>

Aunque se dispone de información consistente sobre los protocolos de suplementación destinados a aumentar el contenido de creatina muscular, se sabe menos sobre la estrategia de suplementación óptima para aumentar los niveles de creatina cerebral. La gran heterogeneidad respecto a la técnica de evaluación de la creatina cerebral (es decir, creatina cerebral total evaluada por H-NMR frente a PCr cerebral evaluada por P31-NMR), la dosis y la duración de los suplementos (rango de 2 a 20 g/durante 1 a 8 semanas) y las características de la población (incluida la ingesta habitual de creatina en la dieta, el estado de salud, etc.) dificultan la comparación directa entre los pocos estudios sobre el tema.

El hecho de que el contenido de creatina pueda diferir regionalmente dentro del cerebro introduce una mayor confusión. No obstante, en conjunto, la bibliografía disponible sugiere un posible aumento tanto de la creatina como de la PCr en el cerebro tras la administración de suplementos.

La explicación de las diferencias en la captación de creatina entre el músculo y el cerebro sigue siendo especulativa. Como ya se ha comentado, el contenido de creatina en el cerebro puede depender menos de la creatina exógena que en el músculo, lo que podría implicar teóricamente una respuesta regulada a la baja en la síntesis de creatina en el cerebro tras la suplementación. El cerebro carece de la expresión del transportador de creatina en los astrocitos que participan en la barrera hematoencefálica, lo que implica una permeabilidad limitada del cerebro a la creatina circulante, lo que concuerda con la falta de aumento de la creatina cerebral tras la suplementación comunicada por algunos estudios.<sup>6, 8, 9, 10.</sup>

### ¿Puede la suplementación con creatina mejorar el procesamiento cognitivo en los adultos mayores?

A nivel deportivo, son varios los estudios que indican mejoras en el procesamiento cognitivo. Por ejemplo, VAN Cutsem (2021)<sup>51</sup> informó de que la suplementación con creatina (20 g/día durante 7 días) antes de realizar un partido de fútbol mejoraba la resistencia muscular y prolongó el rendimiento cognitivo.

En cuanto a los individuos de edad avanzada, así como en pacientes con deterioro cognitivo, la investigación ha examinado si la suplementación con creatina afecta a la cognición, la memoria y/o la función ejecutiva. Varios estudios han descubierto que la suplementación con creatina atenúa la fatiga mental y/o puede mejorar la cognición, la función ejecutiva y/o la memoria. Por ejemplo, Watanabe y asociados (2002)<sup>52</sup> descubrieron que la suplementación con creatina (8 g/día durante 5 días) aumentó la utilización de oxígeno en el cerebro y redujo la fatiga mental en participantes que realizaban cálculos matemáticos repetitivos. Rae (2003)<sup>53</sup> descubrió que la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento aumentaban con la suplementación de creatina (5 g/día durante 6 semanas).

Recientemente, Smolarek (2020)<sup>54</sup> encontró un aumento del rendimiento cognitivo (y de la fuerza de agarre de la mano) tras una intervención de 16 semanas que combinaba el entrenamiento de resistencia y la suplementación con creatina (5 g/día) en un estudio piloto que incluía a adultos mayores. Sin embargo, los resultados están limitados por la ausencia de un grupo de control que hiciera ejercicio y por un rendimiento cognitivo inconsistente en el grupo de control a lo largo del tiempo, lo que impide llegar a más conclusiones sobre los efectos de la suplementación por sí sola.

Está claro que la creatina es importante tanto en la energía muscular como en la cerebral, y aunque hay muchas similitudes entre los dos tejidos, también hay diferencias importantes. Por ejemplo, en el músculo esquelético, hay una separación de los lugares de síntesis de creatina (hígado, páncreas, riñones) y de almacenamiento/utilización (músculo). Así, el músculo esquelético está diseñado para captar la creatina de la periferia. El cerebro, sin embargo, tiene una capacidad más limitada para captar creatina, y las dos enzimas implicadas en la síntesis de creatina, AGAT y GAMT, están presentes en el tejido nervioso, lo que conlleva a que el cerebro sea capaz de sintetizar creatina. Además, el transportador de creatina SLC6A8 (es decir, CRT1 o

CreaT) se expresa en las células endoteliales microcapilares de la barrera hematoencefálica, pero no en los astrocitos circundantes.

Esto sugiere una posible, aunque limitada, permeabilidad del cerebro a la creatina periférica. De hecho, en los tres síndromes de deficiencia de creatina identificados en humanos, las deficiencias de AGAT y GAMT responden al tratamiento con creatina, mientras que las deficiencias de SLC6A8 no lo hacen. Por lo tanto, aunque se ha demostrado un aumento de la creatina cerebral y una mejora del procesamiento cognitivo tras la administración de suplementos de creatina monohidrato por vía oral, estos niveles son probablemente menores que los niveles de creatina muscular.

Aunque se necesita más investigación y no todos los estudios muestran beneficios, se puede concluir razonablemente, basándose en las pruebas científicas actuales que la suplementación con creatina puede aumentar el contenido de creatina en el cerebro y/o la función cognitiva, especialmente a medida que se envejece.<sup>6, 8, 10.</sup>

### 1.3. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

#### 1.3.1. ¿QUE SÓN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS?

Las enfermedades neurológicas son enfermedades que se caracterizan generalmente por la degeneración de las neuronas en distintas zonas del cerebro. El cerebro depende de un suministro abundante e ininterrumpido de sustratos energéticos para permitir los potenciales eléctricos de membrana, la propagación del potencial de acción, las actividades de señalización y el reciclaje de neurotransmisores. Las interrupciones o desequilibrios en el suministro de energía para un órgano tan importante comprometen sus funciones, dando lugar a alteraciones que contribuyen a la patogénesis y progresión de las condiciones neurológicas y neurodegenerativas.

Estos trastornos son un grupo de enfermedades adquiridas o heredadas que presentan una pérdida progresiva de células de una o múltiple regiones del sistema nervioso. La pérdida y/o disfunción neuronal puede dar lugar a una amplia variedad de enfermedades neurológicas que dependen de la localización de la pérdida neuronal, la patogénesis específica y el curso de la progresión de la enfermedad. A pesar de estas variaciones, cada vez hay más pruebas que sugieren que esta clase de enfermedades también comparten algunos procesos bioquímicos fundamentales similares que contribuyen a la patogénesis y al fenotipo clínico de enfermedades neurológicas generalmente diferentes. Estos procesos superpuestos, que incluyen la apoptosis, el estrés oxidativo, el agotamiento energético y la degradación de la estructura mitocondrial/célula, han sido implicados en varios trastornos como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y las enfermedades mitocondriales.

Aunque no todas estas características están presentes en cada trastorno neurológico, se cree que ciertos aspectos de los conceptos que se han mencionado convergen en última instancia para contribuir a la pérdida general de neuronas en regiones seleccionadas por apoptosis y/o necrosis. Las mitocondrias no sólo son fundamentales para la bioenergética celular, sino también mediadores clave de la apoptosis y pueden estar relacionadas directa y/o

indirectamente con muchos de estos procesos deletéreos comunes implicados en la neurodegeneración.

Por lo tanto, dado que la creatina es una parte fundamental del sistema Cr/PCr, se espera que estrategias para aumentar los niveles de creatina en el cerebro tengan un potencial valor terapéutico, ya que pueden ayudar a reponer el ATP celular sin depender del oxígeno.

### **Participación mitocondrial en la neurodegeneración**

Las mitocondrias son orgánulos críticos que participan en la regulación del estado energético de la célula mediante la fosforilación oxidativa. La fosforilación oxidativa produce una forma utilizable de energía (ATP) para una variedad de procesos celulares y esto es particularmente importante en tejidos altamente metabólicos con grandes requerimientos de ATP como el corazón, el músculo esquelético y el cerebro.

Aunque la función principal de las mitocondrias es suministrar y regular la energía de la célula, también se ha demostrado que están implicadas en procesos neurodegenerativos, como la excitotoxicidad, la producción de especies reactivas de oxígeno, la desregulación de la homeostasis del calcio celular y la apoptosis. Además, se ha demostrado que las toxinas que se dirigen específicamente a la cadena de transporte de electrones de las mitocondrias, como el ácido 3-nitropropiónico y/o el malonato, y la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), reproducen la patogénesis y la progresión de la enfermedad de Huntington y de Parkinson, respectivamente. En el pasado, las mitocondrias sólo se asociaban a un papel crítico en el suministro y mantenimiento del metabolismo energético celular y se describían habitualmente en los libros de texto como el "centro neurálgico de la célula". Sin embargo, ahora está claro que cuando las mitocondrias se vuelven disfuncionales, también son participantes clave en la patogénesis de numerosas enfermedades.<sup>9,11.</sup>

### **Participación mitocondrial en la apoptosis**

La pérdida de células neuronales representa un punto final convergente para muchas enfermedades neurológicas. La implicación de las mitocondrias y de la señalización mediada por las mitocondrias en la muerte celular apoptótica está bien reconocida, y una gran parte de la literatura actual sobre neurodegeneración se centra actualmente en este tema de investigación.

Las mitocondrias están implicadas en la apoptosis porque contienen varias proteínas pro-apoptóticas que pueden contribuir a la muerte celular tras su liberación en el citosol y, son las principales productoras de especies reactivas de oxígeno que pueden servir para iniciar la liberación de proteínas mitocondriales pro-apoptóticas. Las proteínas mitocondriales pro-apoptóticas incluyen el citocromo C, el factor inductor de la apoptosis (AIF), la endonucleasa G (Endo G), Smac/Diablo y Omi/Htra2. Sin embargo, las vías de transducción de señales específicas y/o los mecanismos que conducen a la liberación de estas proteínas pro-apoptóticas de la mitocondria todavía se están dilucidando.

Las mitocondrias están formadas por las membranas externa e interna, separadas por un espacio intermembrana. Para que se produzca la liberación de proteínas pro-apoptóticas mitocondriales, se requiere una continuidad entre las membranas mitocondriales interna y externa. Esto está mediado por la formación de poros de transición de permeabilidad

especializados que facilitan la liberación proapoptótica de las mitocondrias, lo que finalmente puede conducir a la fragmentación del ADN, una característica distintiva de la apoptosis.

El poro mitocondrial más caracterizado se denomina poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mtPTP). El mtPTP consta de varios componentes que incluyen: la proteína de la matriz mitocondrial, la ciclofilina D (Cyp D), una proteína de la membrana interna, la adenina nucleótido translocasa (ANT), y la proteína de la membrana externa, el canal de aniones dependiente de voltaje (VDAC). Aunque estas proteínas representan componentes clave de la mtPTP, hay una variedad de factores que pueden facilitar la congregación de estas proteínas específicas para formar la estructura básica de la mtPTP y/o provocar un cambio en el estado de la mtPTP y colocarla en una conformación abierta.

Las vías de señalización que median la conformación cerrada y/o abierta de la mtPTP aún no se han establecido completamente. Sin embargo, la literatura actual sugiere que una variedad de factores pueden facilitar la formación/abertura de la mtPTP y estos incluyen (1) una acumulación de  $Ca^{2+}$ , (2) una reducción del potencial de membrana, (3) un aumento del fosfato inorgánico, (4) una reducción de los nucleótidos de adenina (ATP y ADP), y (5) elevaciones del estrés oxidativo. Una vez que se ha producido la formación y apertura de mtPTP debido a cualquier combinación de estos factores, las proteínas pro-apoptóticas pueden liberarse en el citosol para iniciar las vías de muerte celular.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la CypD, la ANT y la VDAC son componentes necesarios para la formación de la mtPTP, recientemente hay pruebas convincentes que sugieren que la CypD es el único componente esencial. A pesar del hallazgo de que VDAC y ANT pueden ser indispensables para la formación de mtPTP, estas proteínas pueden seguir sirviendo como proteínas de poro reguladoras cuando interactúan con los miembros de la familia Bcl-2; que regula el estado conformacional de la mtPTP. Hay miembros de la familia pro-apoptótica (es decir, Bax, Bak, Bok) y anti-apoptótica (es decir, Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w). Estas proteínas pro- y anti-apoptóticas pueden neutralizar o valorar la función de la otra formando heterodímeros. Así, la proporción relativa de proteínas pro- y anti-apoptóticas es un factor importante que determina el destino de la célula cuando se enfrenta a un estímulo pro-apoptótico.

La fosforilación oxidativa mitocondrial implica una serie de transferencias de electrones dentro de la membrana mitocondrial interna. La transferencia ineficaz de electrones puede producir una variedad de especies reactivas de oxígeno (ROS) inestables y potencialmente dañinas. Como resultado, las mitocondrias son las principales productoras de ROS en la célula, siendo los niveles de ROS mitocondriales de 5 a 10 veces mayores que en el citosol. Se ha propuesto que las ROS mitocondriales inician los primeros acontecimientos apoptóticos y pueden inducir directamente la disociación del citocromo c de la membrana mitocondrial interna y provocar su posterior liberación del orgánulo. Además, las ROS pueden interactuar directamente con el mtPTP y facilitar su apertura. Sin embargo, la acumulación de especies reactivas de oxígeno dentro de la matriz está algo limitada por las enzimas antioxidantes mitocondriales, incluyendo hidroperóxido de fosfolípido glutatión peroxidasa (PHGPx), glutatión peroxidasa (GPx) y Mn-superóxido dismutasa (Mn-SOD). Las ROS también pueden influir indirectamente en la vía apoptótica activando las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y varios factores de transcripción sensibles al redox que participan en la expresión de genes tanto anti como pro-apoptóticos.

Dado que el estrés oxidativo es una característica común de muchos trastornos neurológicos y las mitocondrias son las principales productoras de ROS en la célula, esto refuerza aún más la importancia de las mitocondrias como componente central y convergente integral en las enfermedades neurológicas.<sup>9, 11.</sup>

### 1.3.2. LA CREATINA Y LOS TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

Dado el papel de la creatina en la homeostasis energética celular, la eficacia terapéutica de los suplementos de creatina es muy prometedora en los trastornos neurológicos que presentan un marcado deterioro del metabolismo energético. Aunque muchos de los mecanismos moleculares no se conocen bien, se ha propuesto y/o demostrado que la suplementación con creatina es parcialmente eficaz en una variedad de modelos animales/celulares de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson, la ELA y el Huntington.<sup>3, 6, 9, 11, 12.</sup>

Uno de los retos de la suplementación con creatina es su dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica (BBB), no obstante, los estudios han demostrado que es posible modificar la concentración de creatina en el cerebro con la suplementación oral de monohidrato de creatina en diferentes protocolos.<sup>9, 11, 12.</sup>

#### **Enfermedad de Alzheimer**

La EA (Enfermedad de Alzheimer) es la forma más común de demencia progresiva, en la que los pacientes presentan una pérdida de neuronas (especialmente del sistema colinérgico) en la corteza cerebral y en regiones subcorticales específicas. Esta pérdida neuronal se asocia a depósitos de placas extracelulares (péptido amiloide- $\beta$  y material celular) fuera y alrededor de las neuronas, y a depósitos de ovillos neurofibrilares intracelulares (agregación de la proteína asociada a los microtúbulos tau en forma hiperfosforilada). Las mutaciones en la proteína precursora del amiloide provocan anomalías en su procesamiento, lo que da lugar a estas lesiones. En cuanto a los síntomas, a medida que avanza la enfermedad, incluyen demencia grave, confusión y pérdida de la memoria a largo plazo.

A nivel molecular, se ha demostrado que uno de los primeros defectos detectables en los pacientes con EA es el deterioro del metabolismo energético y la disfunción de la cadena de transporte de electrones mitocondrial. En conjunto, estos estudios sugieren fuertemente que los defectos en la bioenergética celular, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo mediado por las mitocondrias contribuyen a la progresión de la EA. Además, el elevado estrés oxidativo en la EA contribuye a la reducción significativa de los niveles de actividad de la creatina quinasa en los homogenatos cerebrales de la EA.

Como se ha comentado anteriormente, la enzima CK es sensible al estrés oxidativo debido a la presencia de un residuo de cisteína altamente sensible que puede ser fácilmente modificada por un oxidante. Por lo tanto, estos datos sugieren que el tejido cerebral de la EA puede estar bajo una importante presión energética debido a la reducción de la actividad y de la expresión de la CK (en un 86% y 14% respectivamente) como resultado de un elevado estrés oxidativo. De hecho, un estudio ha demostrado que los pacientes con EA tienen niveles reducidos de PCr cerebral al inicio de los síntomas y una disminución del metabolismo oxidativo en fases posteriores.

Se ha demostrado que las isoformas cerebrales de la CK están significativamente inactivadas por la oxidación en los pacientes con EA. Sin embargo, la explicación más plausible parece ser que el estrés oxidativo asociado a la EA afecta tanto a la CK citosólica como a la mitocondrial para reducir sustancialmente la formación de PCr. La limitada reserva de PCr disponible en el tejido neural de los pacientes con EA se agota rápidamente para apoyar la conversión de ADP en ATP, y esto genera un exceso de Cr. Dado que el daño inducido por la oxidación puede haber deteriorado la capacidad de la CK para convertir la Cr en PCr, se acumula un exceso de Cr que acaba formando lugares de depósito en la célula, lo que puede conducir a efectos deletéreos adicionales en el estado energético de las neuronas, exacerbando el proceso neurodegenerativo.

La creatina puede ejercer una neuroprotección al reducir la agregación de proteínas, ya que se ha demostrado que este compuesto puede interferir en la agregación proteica catalizada por la transglutaminasa en experimentos de sedimentación. Además, se ha demostrado que la suplementación con creatina es un neuroprotector eficaz contra la neurotoxicidad del amiloide- $\beta$  en cultivos celulares de neuronas del hipocampo, y estudios recientes han demostrado que la adición de amiloide- $\beta$  a cultivos celulares de neuronas corticales provoca la internalización de los receptores NMDA. Además, dado que la inflamación se considera una fuerza motriz en la patogénesis de la EA, los efectos observados en las células pueden deberse, al menos en parte, a las propiedades antiinflamatorias que presenta la creatina.

Otro mecanismo neuroprotector adicional de la suplementación con creatina, es a través de la activación de la vía de señalización AMPK de forma similar a la mostrada en las células musculares esqueléticas. La vía AMPK es importante en la regulación del contenido y la función mitocondrial en una vía dependiente de PGC-1 $\alpha$  en varios tejidos y en respuesta a diferentes estímulos. Por lo tanto, la suplementación con creatina puede mejorar la bioenergética celular mediante la activación de la AMPK para, en última instancia, mejorar el contenido y/o la función mitocondrial en general.<sup>9, 11, 12.</sup>

### **Esclerosis Lateral Amiotrófica**

La ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica) es un término utilizado para cubrir el abanico de síndromes neurodegenerativos caracterizados por la pérdida progresiva de neuronas motoras en el cerebro (sistema nervioso central) y la médula espinal que, en última instancia, conduce a la parálisis muscular, ya que estas neuronas se degeneran y son sustituidas por gliosis.

La causa y la cura de la ELA siguen siendo difíciles de dilucidar. El tratamiento más prometedor es el fármaco riluzol, que solo aumenta la esperanza de vida de las personas con evolución de la enfermedad máxima de 6 meses. Hasta el 50% de los pacientes con ELA experimentan un deterioro cognitivo que se revela cuando se someten a pruebas especializadas para detectar déficits neuropsicológicos. Este trastorno provoca debilidad y atrofia muscular en todo el cuerpo a medida que se degeneran las neuronas motoras superiores e inferiores y se transmiten menos señales motoras a los músculos periféricos.

La ELA es una de las enfermedades neuromusculares más comunes en todo el mundo y afecta aproximadamente a 1 ó 2 personas por cada 100.000 cada año. Afecta por igual a personas de todas las razas y orígenes étnicos y el inicio de la enfermedad suele producirse entre los 40 y los 60 años de edad. La ELA puede clasificarse en una forma vinculada genéticamente, denominada ELA familiar, y una forma espontánea en la que no se conoce una predisposición genética

común, denominada ELA esporádica. La ELA familiar representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos de ELA y está causada por una variedad de mutaciones genéticas. De estas anomalías genéticas, la más común (1 de cada 10) está relacionada con una mutación en la superóxido dismutasa de cobre/zinc (SOD1), una enzima citosólica responsable de eliminar y reducir los radicales libres en la célula.

Los mecanismos patogénicos parecen incluir el estrés oxidativo, la excitotoxicidad del glutamato, el deterioro de la función mitocondrial y el plegamiento erróneo de las proteínas. Además, se identificaron niveles más bajos de ATP cerebral mucho antes de la aparición de la enfermedad en modelos de ratón, y se ha informado de una actividad reducida de la CK en ratones transgénicos con ELA. Por eso, el deterioro de la función mitocondrial podría conducir a la reducción de los niveles de ATP y contribuir potencialmente a la muerte de las células de la neurona motora.

Utilizando ratones transgénicos con SOD1 mutante, los estudios han demostrado que la inflamación mitocondrial y la vacuolización son características patológicas tempranas asociadas a este modelo de ELA. Los ratones con la mutación G93A de la SOD1 humana tienen alteradas las actividades de la enzima de la cadena de transporte de electrones y la expresión de la enzima mutante in vitro causa una pérdida del potencial de la membrana mitocondrial y elevaciones de los niveles de calcio citosólico. Hay evidencias que sugieren que una porción de SOD1 (principalmente en el citosol) puede estar localizada en las mitocondrias tanto en pacientes con ELA familiar como en modelos transgénicos. Una vez translocada la fracción mitocondrial, las pruebas sugieren que la SOD1 forma agregados de proteínas, y que esto puede contribuir a la disfunción mitocondrial, aunque los mecanismos exactos aún no se han establecido completamente.

Por lo tanto, proporcionar a las células un suplemento de creatina exógena podría proporcionar efectos neuroprotectores y constituir un tratamiento eficaz para los pacientes con ELA. De hecho, la administración oral de creatina previno la pérdida neuronal tanto en la corteza motora como en la sustancia negra, minimizando el daño causado por las especies reactivas, y produciendo una mejora dependiente de la dosis en el rendimiento motor, así como una mayor supervivencia de los ratones transgénicos para el gen SOD1G93A. Poco después de la publicación de estos resultados, el tratamiento con creatina evolucionó hacia los ensayos clínicos. A pesar de sus prometedores resultados en modelos animales experimentales, los ensayos con creatina en humanos no lograron reproducir dichos efectos.

La creatina no presentó ningún efecto sobre la supervivencia, la función motora o la función respiratoria de los pacientes. Una revisión sistemática más reciente tampoco encontró ningún efecto estadísticamente significativo. No obstante, la discrepancia que presentan estos estudios puede estar relacionada con el periodo de inicio del tratamiento. Este periodo es de 40 días antes de la aparición de la enfermedad en los ratones, y una media de 500 días después del inicio de los síntomas en los pacientes. Además, la mayoría de los modelos animales se basan en la mutación en la superóxido dismutasa de cobre y zinc que presenta la ELA hereditaria, mientras que la ELA esporádica representa la mayoría de los casos y sólo un pequeño porcentaje de los pacientes humanos tiene el mismo defecto genético encontrado en estos ratones transgénicos. Dado que un estudio reciente demostró que la creatina mejora la supervivencia de los oligodendrocitos mediada por las mitocondrias después de una lesión desmielinizante en ratones y que existe una pérdida de oligodendrocitos en los modelos de ratón de la ELA, se

debería fomentar la realización de más trabajos para arrojar luz sobre los desalentadores ensayos clínicos iniciales.<sup>9, 11, 12.</sup>

### **Enfermedad de Parkinson**

La EP (Enfermedad de Parkinson) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con hallazgos motores, no motores y conductuales. No existe un estándar de oro para el diagnóstico, por lo que los antecedentes familiares y la exploración física siguen siendo el método más utilizado. Algunos de los síntomas clínicos más comunes que presentan estos pacientes son temblor, bradicinesia, desequilibrio postural, rigidez, pérdida de la masa muscular y fuerza, trastornos del habla, visión borrosa y estreñimiento; y se presentan cuando aproximadamente el 60% de las neuronas se pierden. Se caracteriza histológicamente por cambios en la sustancia negra mesencefálica, lo que lleva a una profunda pérdida de la entrada dopaminérgica en el cuerpo estriado y al desarrollo de cuerpos de Lewy que contienen alfasinucleína en las neuronas dopaminérgicas supervivientes de la región.

A nivel molecular, el sistema de transporte de electrones mitocondrial, en particular el complejo I, parece desempeñar un papel en la patogénesis de la EP, lo que sugiere que el desequilibrio mitocondrial y el agotamiento del ATP son una de las características que conducen al desarrollo de la enfermedad. Ya en 1999, Matthews y colaboradores demostraron que la creatina puede prevenir la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra causada por la administración de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidropiridina (MPTP), el modelo de ratón más utilizado para la EP. Además, el tratamiento conjunto con el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 rofecoxib y la coenzima Q10 pareció potenciar los efectos neuroprotectores de la creatina en modelos de ratones transgénicos, lo que sugiere que para obtener mejores resultados, un enfoque combinado puede ser la mejor opción. La creatina también mejoró la supervivencia de las células dopaminérgicas frente a dos modelos in vitro de EP utilizando el ion 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+) o la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) en un sistema de cultivo de tejidos organotípicos.

Uno de los principales efectos secundarios del tratamiento de la EP con L-DOPA es la discinesia inducida por L-DOPA (LID), caracterizada por movimientos involuntarios anormales. Para estudiar el efecto de la creatina sobre esta característica, Valastro y colaboradores indujeron la EP en ratas utilizando 6-OHDA y sometieron a los animales a una dieta con creatina. Después de 32 días con la dieta, se inició el tratamiento con L-DOPA y se observaron los signos para el desarrollo de movimientos involuntarios anormales. Los resultados mostraron que los movimientos involuntarios anormales disminuyeron considerablemente en el grupo con creatina así como los marcadores bioquímicos asociados a la LID, lo que indica que la creatina puede ser útil no sólo como estrategia de prevención, sino también para aliviar los efectos secundarios derivados del tratamiento tradicional.

A pesar de tantos resultados prometedores, una vez más, cuando se trasladan a los ensayos clínicos, los resultados de la creatina no son alentadores. Se demostró que la creatina producía una mejora en el estado de ánimo de los pacientes, pero la escala de valoración unificada de la EP permaneció inalterada. Una revisión sistemática de 2014 referente a esto, concluyó que todos los estudios clínicos se hicieron con tamaños de muestra pequeños y de corta duración, y que se necesitaban futuros ensayos controlados aleatorios bien diseñados con un tamaño de muestra mayor y un seguimiento a largo plazo para evaluar la creatina para la EP. Sin embargo, un ensayo de eficacia a largo plazo, doble ciego y multicéntrico que reclutó a 1741 pacientes con

EP que fueron tratados aleatoriamente con monohidrato de creatina (10 g día<sup>-1</sup>) o con placebo no mostró ningún efecto. En lugar de un seguimiento de 8 años como estaba previsto, el estudio se interrumpió porque no se observaron diferencias entre los grupos tratados con creatina y con placebo después de 5 años.

Recientemente, los estudios de meta-análisis no han apoyado el uso de la creatina para la neuroprotección contra la EP, aunque los autores sugieren que todavía se necesitan más estudios correlacionados. No obstante, se ha informado de una mejora en la fuerza de la parte superior del cuerpo, la inestabilidad postural y la pérdida de masa muscular de los pacientes con EP suplementados con creatina, así como de una disminución del deterioro cognitivo de los pacientes con EP tratados con coenzima Q10 asociada a la creatina. Estos hallazgos quizá podrían servir de guía para determinar si un tratamiento más temprano reproduciría los efectos beneficiosos observados en los ensayos con animales, ya que el ensayo de fase III se evaluó en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad.<sup>9, 11, 12.</sup>

### **Enfermedad de Huntington**

La EH (Enfermedad de Huntington) es un trastorno neurológico progresivo hereditario autosómico dominante, que afecta aproximadamente a 3-7 por cada 100.000 individuos y cuyo inicio suele producirse entre los 40 y los 50 años de edad. La EH es causada por una expansión de la repetición CAG en el exón 1 del gen de la huntingtina, que produce una forma mutante de la proteína huntingtina (mHtt). La proteína huntingtina se expresa de forma ubicua, predominantemente en el citosol, tanto en los sistemas nerviosos central y periférico. Se caracteriza por unos síntomas principales que incluyen movimientos coreoatéticos progresivos, deterioro cognitivo y alteraciones neuropsiquiátricas, que conducen finalmente a la muerte tras un tiempo medio de supervivencia de 15-20 años. A diferencia de otros trastornos neurodegenerativos que tienen múltiples causas y factores implicados, la EH está causada por una mutación en un solo gen. Esto facilita, al menos en teoría, la búsqueda de un tratamiento eficaz.

La función normal de la huntingtina es actualmente desconocida, pero basándose en sus interacciones proteína-proteína se ha planteado la hipótesis de que está implicada en el transporte intracelular, la autofagia, la transcripción, la transducción de señales y la función mitocondrial. El mecanismo exacto por el que la mHtt conduce a la muerte neuronal (sobre todo de las proyecciones GABAérgicas) aún no está claro, pero se ha observado que confiere efectos tóxicos al tejido neural por varios métodos diferentes que incluyen: desregulación transcripcional, señalización proapoptótica, lesión oxidativa, excitotoxicidad, reacciones inflamatorias, mal funcionamiento de la proteólisis, disfunción metabólica y disfunción mitocondrial.

El déficit del metabolismo energético, incluye la reducción de las actividades de los complejos II y III mitocondriales, lo que conduce a un aumento de los niveles de lactato cerebral y a una reducción de la relación PCr/fosfato orgánico en el músculo. Por lo tanto, aumentar las reservas de energía intracelular puede ser una estrategia útil para aliviar los síntomas y la progresión neurodegenerativa.

Los modelos in vitro han demostrado que la creatina protege a las células GABAérgicas contra el ácido 3-nitropropiónico (3-NPA), un inhibidor irreversible de la succinato deshidrogenasa, y la toxicidad inducida en cultivos estriatales. En modelos de rata con inyecciones cerebrales de 3-

NPA o malonato (un inhibidor reversible de la succinato deshidrogenasa), la suplementación oral con creatina dio lugar a lesiones de menor tamaño, y la creatina inyectada por vía intraperitoneal protegió contra el comportamiento convulsivo y la producción de lactato.

Además, en modelos de ratón knock-out de la EH, la administración de creatina dio lugar a una mayor supervivencia, a un aumento del peso corporal, a un retraso de los síntomas motores y a una reducción considerable del tamaño de las lesiones cerebrales con agregados positivos de huntingtina. Un inconveniente es que en ambos estudios la suplementación con creatina se inició en una fase presintomática. Sin embargo, un estudio posterior encontró resultados similares en ratones knock-out postsintomáticos. Aunque son bien tolerados por los pacientes, los ensayos clínicos no han conseguido mejorar la Escala Unificada de Calificación de la EH, un índice utilizado para evaluar la función cognitiva, motora y la capacidad funcional.

Estos estudios indican que el deterioro mitocondrial y la disfunción energética juegan ciertamente un papel en la patogénesis de la EH. Esto sugiere que cualquier tratamiento terapéutico que sirva para amortiguar las reservas energéticas intracelulares puede retrasar el inicio y/o la progresión de la patogénesis de la EH. Se ha demostrado que la administración de creatina en modelos transgénicos de EH mejoraba el rendimiento motor, prolongaba la supervivencia, atenuaba la pérdida de peso corporal y cerebral, reducía la atrofia neuronal y disminuía el número de agregados positivos para Huntington.

Por otro lado, los niveles de glutamato en el cerebro y la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina en suero (un marcador de la lesión oxidativa del ADN que está considerablemente elevado en la EH) en los pacientes disminuyeron consistentemente después de una dieta reforzada con creatina, lo que sugiere al menos cierta eficacia del tratamiento con creatina.

Un estudio realizado por Rosas y col. (2014)<sup>55</sup> hizo uso de dosis más altas de creatina para tratar a pacientes con probabilidad de desarrollar la EH ya que tenían familiares de primer grado afectados, o una mutación genética presintomática detectada. A los 6 y 18 meses de tratamiento con creatina o placebo, se realizó una neuroimagen para medir la atrofia cerebral. Los individuos del grupo de la creatina tenían una atrofia cortical y estriatal significativamente menor en comparación con la observada en el grupo de control, lo que sugiere que, si se utiliza en una ventana ideal, la creatina puede ser capaz de retrasar la progresión de la enfermedad y los síntomas.<sup>9, 11, 12.</sup>

## 2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS

Antes de empezar el doble grado de fisioterapia y nutrición humana y dietética, me había introducido en el mundo de los suplementos nutricionales debido a la voluntad de mejorar en mi práctica deportiva, que en este caso es el hockey línea. Con toda la ilusión, empecé la carrera y sabiendo que me gustaría dedicarme al ámbito deportivo al terminarla tanto en fisioterapia como en nutrición; los suplementos era un tema en el que quería profundizar.

Empecé a leer artículos científicos o publicaciones sobre la creatina monohidrato en nutrición deportiva y fue cuando me di cuenta que no solo era un potenciador de ganancia de masa muscular, sino que también tenía otros beneficios a nivel de salud. Casi todo lo que había leído y sobre lo que actualmente hay mucha evidencia es sobre el efecto ergogénico que tiene este suplemento a nivel deportivo.

Luego de informarme de la función básica de la creatina decidí profundizar más en el tema. Comprobé que sus mejoras van mucho más allá de mantener o mejorar la masa muscular, y la investigación ha demostrado claramente varios beneficios para la salud y/o potenciales beneficios terapéuticos a medida que envejecemos. Por lo que, otro aspecto por el cual me interese de la creatina monohidrato fue de su mejora a nivel cognitivo, pero no solo en gente joven sino en gente mayor, ya que se sabe que la pérdida de la cognición se disminuye a medida que envejecemos.

La creatina monohidrato en gente joven/deportista es el suplemento nutricional ergogénico más eficaz actualmente disponible para aumentar la masa corporal magra. Pero según las pruebas científicas actuales, la administración de suplementos de creatina puede aumentar el contenido de creatina en el cerebro y/o favorecer la función cognitiva especialmente a medida que se envejece, por lo que su uso puede tener gran relevancia en gente mayor con pérdida de masa muscular y cognitiva e incluso en enfermedades neurodegenerativas.

Después de haber estudiado en fisioterapia varios tipos de enfermedades como la sarcopenia o enfermedades neurodegenerativas, las cuales pueden beneficiarse del uso de la creatina para mejorar su condición de salud y por ende, relacionadas todas ellas con personas mayores; me decante por este tema.

La hipótesis de este trabajo es:

- La suplementación con creatina monohidrato aumenta la masa corporal magra y mejora la capacidad cognitiva de las personas mayores.

### 3. OBJETIVOS DE BÚSQUEDA

#### **-Objetivo general:**

- Estudiar el efecto de la creatina monohidrato en personas mayores y su correlación con enfermedades neurodegenerativas.

#### **-Objetivos específicos:**

1. Realizar una búsqueda general de evidencia científica referida a los efectos de la suplementación con creatina monohidrato.
2. Hacer un algoritmo de búsqueda de evidencia científica de la creatina monohidrato en relación con la gente mayor o enfermedades neurodegenerativas.
3. Seleccionar la evidencia científica obtenida del algoritmo que sirva de base para elaborar el protocolo de la investigación.
4. Seleccionar los test específicos para la valoración de la atrofia muscular y del deterioro cognitivo.
5. Elaborar el protocolo de investigación del efecto de la creatina monohidrato en personas mayores.

#### 4. METODOLOGÍA

##### 4.1. BÚSQUEDA CIENTÍFICA SOBRE LA CREATINA MONOHIDRATO

Al empezar la búsqueda de información se han seleccionado 6 bases de datos: PubMed, Biblioteca Cochrane, Wiley Online Library, Scielo, Dialnet, Biblioteca Virtual de la Salud. La palabra de búsqueda es la “creatine monohydrate”. No he limitado los años en el momento de la búsqueda de la evidencia científica debido a que en la mayoría de ellas no se podía.

##### 4.2. ALGORITMO DE BÚSQUEDA CIENTÍFICA

Para realizar el algoritmo de búsqueda de evidencia científica de la creatina monohidrato para la gente mayor o para las enfermedades neurodegenerativas, junto con la creatina monohidrato se ha añadido “older people” y “neurodegenerative disease”. En las bases de datos la búsqueda ha sido la siguiente (Creatine monohydrate) AND ((older people) OR (neurodegenerative disease)). Se ha aplicado el filtro “free full text”.

##### 4.3. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Una vez obtenidos los artículos de todas las bases científicas se han analizado sus características para poder seleccionar el artículo o finalmente rechazarlo debido a la poca relevancia para el trabajo. Una vez eliminados los repetidos, se ha mirado el título y se han eliminado aquellos artículos cuyo título no tiene correlación con el tema a estudiar.

En el anexo 1 se han introducido todos los artículos según su título, autor y base de datos de donde provienen; por lo que en primera estancia se ha podido observar si había algún artículo repetido entre las bases de datos.

En el anexo 2 se han introducido aquellos artículos que han pasado la selección del anexo 1. En esta tabla se han introducido los artículos según el resumen y si es “free full text”. Así pues, los artículos con un resumen interesante para el trabajo y siendo “free full text” son los seleccionados para sacar la información necesaria y redactarla en el trabajo.

##### 4.4. VALORACIÓN DE LA ATROFIA MUSCULAR Y DEL DETERIORO COGNITIVO

En la actualidad hay varios test específicos y validados para poder valorar tanto la atrofia muscular como el deterioro cognitivo.

#### **DETERIORO COGNITIVO**

En la búsqueda de los test para la valoración cognitiva, me he basado en el temario dado en la asignatura de Neurología y en Envejecimiento del doble grado de Fisioterapia y Nutrición Humana y Dietética, donde nos explicaron el funcionamiento del test, en que población aplicarlo y en que momento. Posteriormente, he buscado dicha información en las bases de datos científicas y he encontrado los test traducidos al español.

Además, he tenido en cuenta las pautas de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria<sup>20</sup>, de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología<sup>21</sup>, y de la Comunidad Autónoma de Canarias<sup>23</sup>. También he consultado el Plan Integral de Alzheimer y otras demencias (2019-2023) del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.<sup>22</sup>

## **ATROFIA MUSCULAR**

En la búsqueda de los test para la valoración de la masa muscular, utilicé las referencias de varias asignaturas como Dietética, Dietoterapia y Nutrición, del doble grado de Fisioterapia y Nutrición Humana y Dietética, y para comparar la información recibida decidí buscarlos en las bases de datos científicas. También me informé sobre las directrices dadas por la Sociedad Española de Reumatología y la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica.<sup>24</sup>

### 4.5. ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

En la elaboración del protocolo de investigación se han seguido varias etapas.

**Etapa 1 → Diseño de ensayo:** Se explicará que tipo de ensayo se realizara, detallando todas las características que debe tener para hacerse de forma correcta.

**Etapa 2 → Sujetos de estudio:** Se detallara la población a la que ira dirigido el ensayo, el tamaño de la muestra y los criterios de selección de los pacientes.

**Etapa 3 → Variables de estudio:** Se definirán las variables que se quieren recoger en el estudio y de las cuales posteriormente se podrán comparar con los resultados obtenidos entre los distintos tratamientos. También se explicara cuáles son los métodos de valoración.

**Etapa 4 → Recolección, gestión y análisis de datos:** Se definirán los documentos a rellenar por parte de los participantes (por ejemplo, el consentimiento informado), la forma de asignación a cada uno de los grupos; quien, como y donde se recogerán, se gestionaran y se analizarán los datos.

**Etapa 5 → Intervenciones:** Se explicarán las diferentes intervenciones que se aplicaran a los participantes.

**Etapa 6 → Cronograma:** Se detallará el calendario previsto para la realización del estudio fase por fase, incluyendo la duración total del ensayo.

**Etapa 7 → Limitaciones y posibles sesgos:** Se explicarán las limitaciones y los sesgos, ya que de ellos dependerá la validez interna y externa del ensayo.

**Etapa 8 → Problemas éticos:** Se explicará, como en todo momento el ensayo ha seguido y respetado los principios de bioética en cada una de las fases del proceso de investigación.

**Etapa 9 → Organización del estudio:** Se identificara paso por paso, como empieza el trabajo hasta el finalizar el mismo.

**Etapa 10 → Presupuesto:** Se definirá el gasto total necesario para poder llevar a cabo el ensayo. Este gasto contara tango con los recursos humanos como con los recursos materiales necesarios.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA SOBRE CREATINA MONOHIDRATO

Los resultados obtenidos de la búsqueda de evidencia científica sobre la creatina monohidrato han sido de un total de 4.828 artículos de las 6 bases de datos (Ilustración 1).

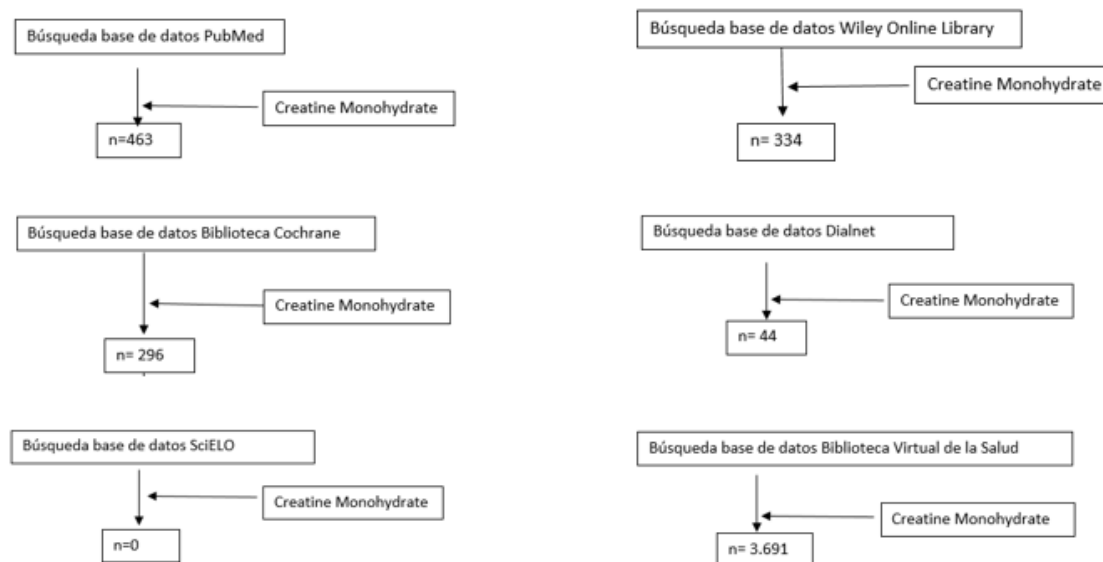
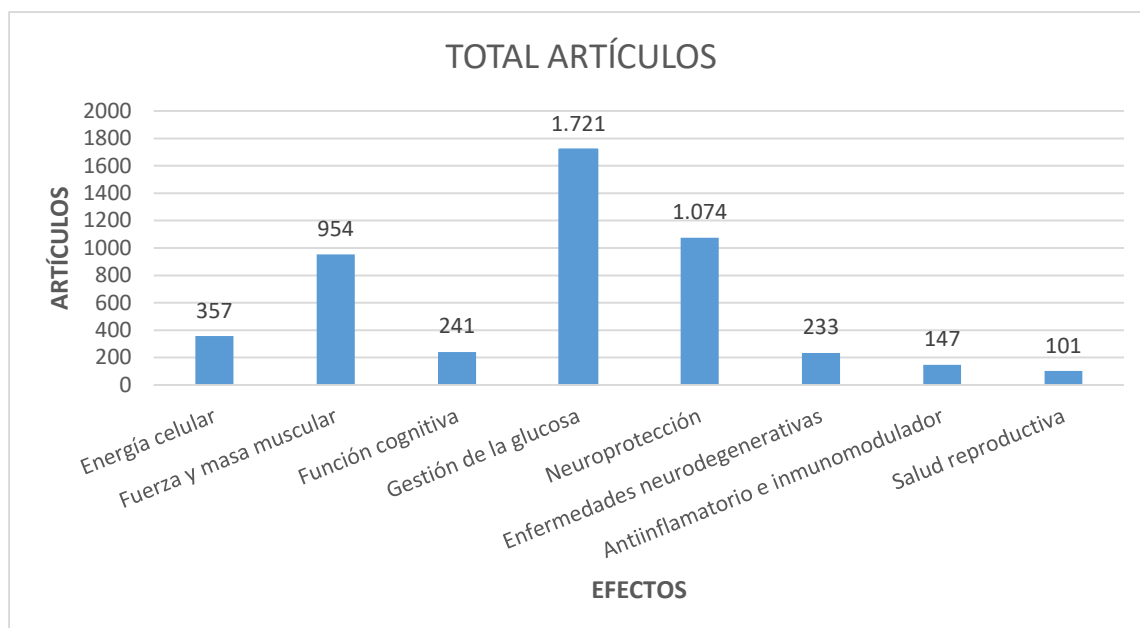


Ilustración 1 – Diagramas de flujo de la búsqueda sobre creatina monohidrato

Los efectos de la suplementación con creatina pueden ser los siguientes:

- Aumenta la disponibilidad de energía celular y apoyar la salud, el estado físico y el bienestar general a lo largo de la vida.
- En particular con el entrenamiento de resistencia, promueve ganancias de fuerza y ayuda a mantener o aumentar la masa muscular en personas mayores. Incluso, reduce la atrofia relacionada con la inmovilización antes y después de una lesión y/o mejorar los resultados de la rehabilitación en una serie de poblaciones.
- Favorece la función cognitiva, especialmente a medida que se envejece.
- Contribuye a una gestión saludable de la glucosa.
- Propiedades neuroprotectoras y mejora la fuerza y la resistencia.
- La suplementación con creatina a largo plazo y en dosis altas puede aumentar el contenido de creatina y PCr en el cerebro, mejorar la disponibilidad de energía durante eventos isquémicos (favoreciendo el metabolismo y la salud del corazón), y proporcionar neuroprotección de TBI (lesión cerebral traumática) y/o SCI (lesión de la médula espinal).
- Tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, ayudando a mantener un sistema inmunológico sano, y puede tener algunas propiedades anticancerígenas.
- Puede contribuir a la salud reproductiva.

Así pues, se han buscado estos efectos de la creatina monohidrato en las bases de datos científicas. De cada efecto se ha calculado el total de artículos que le hacían referencia y se observa que el efecto más estudiado ha sido la gestión de la glucosa seguido de la neuroprotección. (Anexo 3) (Ilustración2)



*Ilustración 2: Proporción de artículos resultantes de cada efecto de la creatina monohidrato después de su búsqueda en las distintas bases científicas.*

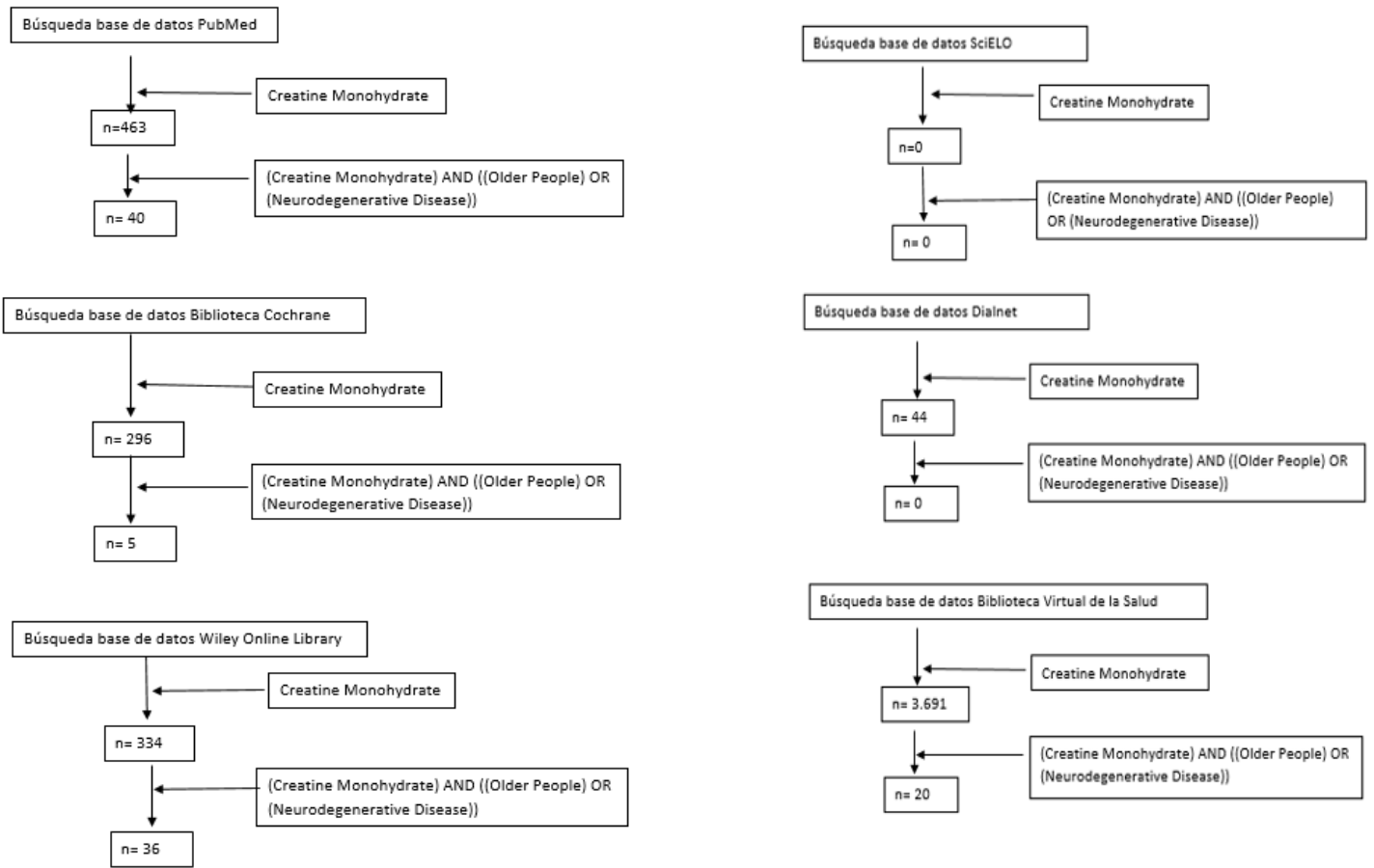
## 5.2. RESULTADOS DEL ALGORITMO DE BÚSQUEDA CIENTÍFICA

Los resultados obtenidos de la realización del algoritmo de búsqueda científica de la creatina monohidrato para la gente mayor o para las enfermedades neurodegenerativas, utilizando las palabras clave “Creatine Monohydrate”, “Older People” o “Neurodegenerative Disease” en las distintas bases de datos, han sido de 101 artículos. (Anexo 1) (Ilustración 3).

De los 101 artículos obtenidos, se eliminan 13 por estar repetidos y 88 continúan en el proceso de selección. Después de leer el título se eliminan aquellos que el título no es interesante para el trabajo. A continuación se observa que el resumen tenga relación con lo que se está buscando y se aplica el filtro “free full text”. Los artículos finalmente seleccionados para el trabajo son un total de 11. (Ilustración 4)

## 5.3. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Una vez seleccionados los artículos definitivos que se utilizarán para desarrollar el protocolo, en la tabla 1 se detallan a continuación los aspectos más importantes de cada uno de ellos.



*Ilustración 3 – Diagramas de flujo del algoritmo de búsqueda inicial de la creatina monohidrato para la gente mayor o para las enfermedades neurodegenerativas.*

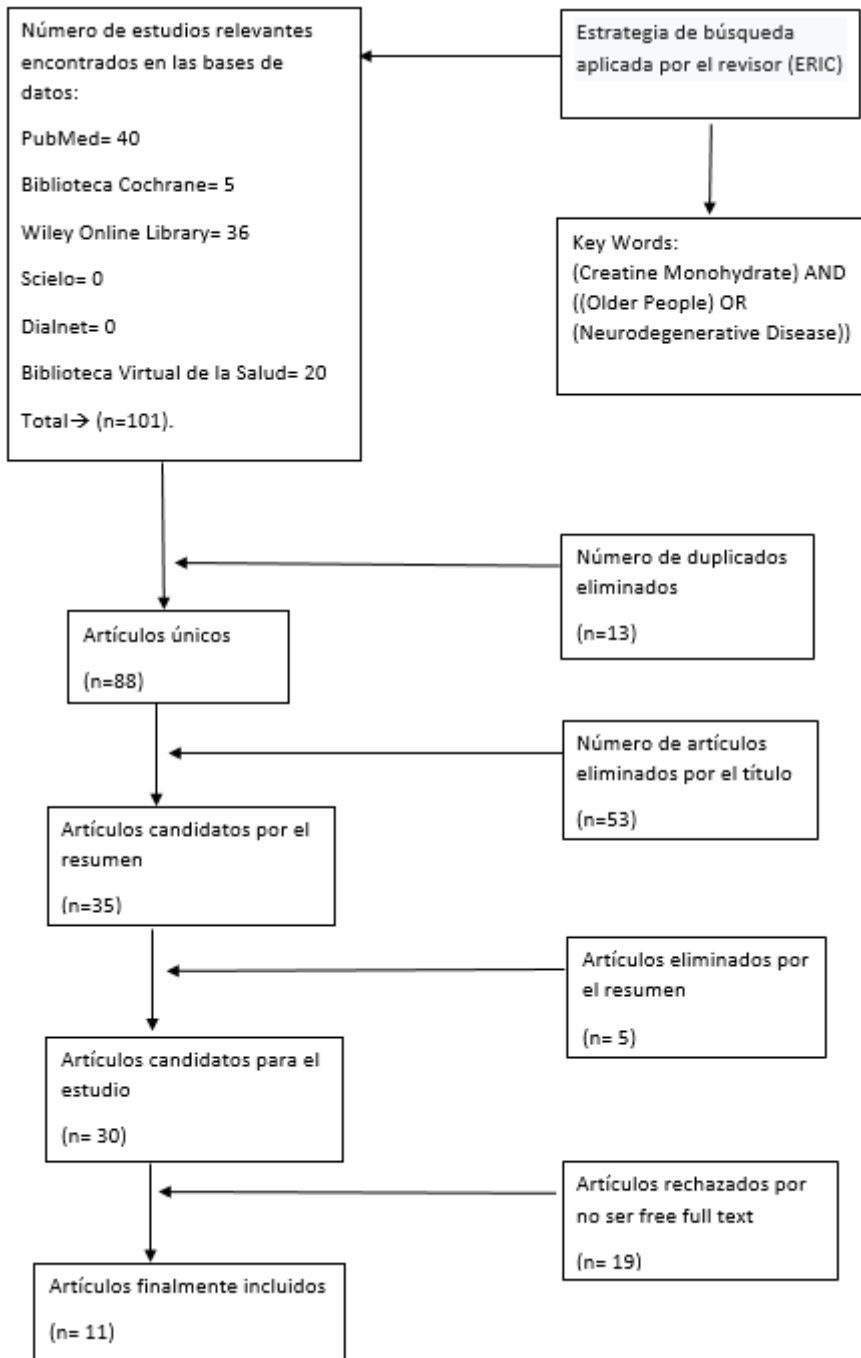


Ilustración 4 – Diagrama de flujo del algoritmo de búsqueda final de la creatina monohidrato para la gente mayor o para las enfermedades neurodegenerativas.

Tabla 1: Artículos finalmente seleccionados para el protocolo.

Artículo	Título	Autor	Año publicado	Revista	Población	Dosis	Duración
1	Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists.	Wolfgang Oertel et al.	2016	Journal of neurochemistry	Hombres y mujeres con enfermedad del Parkinson	10g/día	1 año
2	Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial.	Karl Kieburtz et al.	2015	Journal of the American Medical Association	Hombres y mujeres con enfermedad del Parkinson	10g/día	5 años
4	Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults.	Mark Tarnopolsky et al.	2007	Public Library of Science	Hombres y mujeres mayores de 65 años	5g/día	6 meses
7	Treatment with Creatine Monohydrate in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Yasuhiro Hijikata et al.	2018	Journal of Medical Internet Research	Pacientes con atrofia muscular espinal y bulbar	10g/día	2 meses
9	Creatine monohydrate in ALS: effects on strength, fatigue, respiratory status and ALSFRS.	Jeffrey Rosenfeld et al.	2008	Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases.	Pacientes con ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica).	5g/día	9 meses

11	The effect of creatine and coenzyme q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease.	Zhenguang Li et al.	2015	European Neurology.	Pacientes con enfermedad de Parkinson	10g/día	4 meses y medio
16	The CREST-E study of creatine for Huntington disease: A randomized controlled trial.	Steven M. Hersch et al.	2017	Neurology.	Adultos con enfermedad de Huntington	40g/día	4 años
31	A phase I, pharmacokinetic, dosage escalation study of creatine monohydrate in subjects with amyotrophic lateral sclerosis.	Nazem Atassi et al.	2010	Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases.	Pacientes con ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica)	3 dosis progresivas semanales (5, 10, 15g dos veces al día).	15 días
35	Creatine supplementation post-exercise does not enhance training-induced adaptations in middle to older aged males.	Matthew B. Cooke et al.	2014	European Journal of Applied Physiology.	Hombres de entre 55 a 70 años	20g/durante 7 días + 0,1g/Kg/día durante 11 semanas.	3 meses
50	Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy.	Yasuhiro Hijikata et al.	2016	Annals of Clinical and Translational Neurology.	Pacientes con atrofia muscular espinal y bulbar y con esclerosis lateral amiotrófica.	-	-
53	The 12 <sup>th</sup> International Symposium on ALS/MND: Scientific Advancements in Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Srikanth Ranganathan MS. et al.	2006	Brain Pathology	Pacientes con ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica)	-	-

## 5.4. TEST DE VALORACIÓN

### 5.4.1. VALORACIÓN COGNITIVA

En la tabla 2 aparecen los test existentes para la valoración cognitiva. Estos test son pruebas que permiten detectar y diagnosticar el deterioro cognitivo poniendo en juego las capacidades cognitivas del paciente, dentro del marco tradicional, pero insustituible, del método clínico, en el que cobran especial relevancia la información aportada por una persona allegada al paciente y el examen del estado mental. Cribaje no es sinónimo de diagnóstico. Los métodos de cribaje solo nos alertan de que el paciente tiene una mayor probabilidad de padecer esta patología, que existe una sospecha fundada que será preciso confirmar.

La Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria recomienda que los test para una correcta valoración cognitiva son los test de Pfeiffer, el set-test de Isaac, el Mini-examen Cognoscitivo (MEC) o el Mini-Mental de Folstein (MMSE)<sup>20</sup>. También, el documento de consenso de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, y el protocolo de diagnóstico del deterioro cognitivo en la comunidad autónoma de Canarias, indican que los mejores test para la valoración cognitiva son el Fototest, test del reloj, Memory Impairment Screen (MIS) y el Mini-Mental State Examination.<sup>21, 23.</sup>

En el plan integral de Alzheimer y otras demencias (2019-2023) del ministerio de sanidad, consumo y bienestar social, y con la ayuda de muchas otras organizaciones sanitarias; también ponen como referente el MMSE junto con muchos otros test para la valoración cognitiva.<sup>22</sup>

El ámbito de la Atención Primaria (AP), por su accesibilidad, proximidad y perspectiva longitudinal, es el entorno idóneo para la detección y abordaje inicial del deterioro cognitivo. En la mayoría de los casos, el DC (deterioro cognitivo) hace difícil su distinción del envejecimiento normal, la depresión, la baja inteligencia previa o la demencia. Si esto se suma a que los test de cribado tan solo indican una sospecha fundada, el diagnóstico de certeza mediante la aproximación escalonada (añadir otros test de rendimiento cognitivo global o que exploren funciones específicas), anamnesis y exploración clínica, requerirá una cantidad de tiempo considerable difícil de compatibilizar con la realidad del tiempo disponible en la práctica totalidad de las consultas de AP. Lo anterior hace patente la necesidad de que el médico de AP emplee métodos de cribaje rápidos y sencillos que en pocos minutos le permitan identificar de una manera objetiva a los pacientes con probabilidad de padecer DC.<sup>21</sup>

### 5.4.2. VALORACIÓN MUSCULAR

La mejor forma de valorar la masa muscular según las asignaturas de Dietética, Dietoterapia y Nutrición, del doble grado de Fisioterapia y Nutrición Humana y Dietética es la DEXA que permite saber la cantidad de masa muscular de una persona. La Sociedad Española de Reumatología y la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica recomiendan, además de la DEXA, el uso de otras formas como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) para la valoración de la composición corporal y con ello de la masa muscular.<sup>24</sup>

Tabla 2: Comparación test de valoración cognitiva.<sup>20, 21, 22, 23.</sup>

Test	Test de valoración breves	Test de amplia valoración	Descripción del test	Ventajas del test
Fototest	✓		Consta de una tarea de denominación, una de fluidez verbal en asociación controlada, es decir, lenguaje, una de capacidad ejecutiva; además, evalúa memoria visual y no verbal.	Su brevedad (máximo 3 minutos), facilidad de uso e interpretación por parte del médico y su aceptabilidad por el paciente lo convierten en uno de los más recomendables y útiles en AP tanto para el cribado de DC como de la demencia. Apto para ser aplicado a sujetos iletrados.
Test de Alteración de la Memoria	✓		Incluye ítems relacionados con el recuerdo libre y facilitado, orientación temporal y, en menor proporción, ítems de memoria remota/semántica.	Estas características le convierten en una herramienta especialmente adecuada para la distinción de las quejas subjetivas de memoria y el DC.
Eurotest	✓		Evalúa el lenguaje, memoria, cálculo, capacidad de abstracción y función ejecutiva.	Puede aplicarse sin modificación alguna en todos los países de la zona euro, por lo que es aplicable a pacientes extranjeros.
Test del reloj	✓		Evalúa el área o capacidad visuoespacial y las funciones ejecutivas.	Es muy sensible al daño cortical parietal derecho y resulta de gran ayuda como complemento de otros test breves, especialmente cuando no se detecta un rendimiento anómalo en pruebas de memoria.
Mini-Cog	✓		Se realiza una prueba de aprendizaje de tres palabras similar a la del test Mini-Mental State de Folstein (memoria episódica) y el <i>test del reloj</i> .	Incluye las áreas que más frecuentemente se ven alteradas al inicio del deterioro cognitivo. Su puntuación tiene un rango con poca sensibilidad para la detección del deterioro cognitivo.
Memory Impairment Screen (MIS)	✓		Evalúa el aprendizaje verbal a través de la lectura y posterior recuerdo libre y facilitado de cuatro palabras.	Existen varios estudios de validación que han mostrado resultados aceptables para el deterioro cognitivo. El MIS presenta, además, una buena correlación con las medidas de volumetría hipocámpica y Entorrinal.

Test de Pfeiffer	✓		Se basa en un test compuesto por 10 preguntas que evalúa la orientación temporo-espacial, memoria reciente y remota, y la capacidad de concentración y cálculo; para personas mayores de 65 años. Tiene una corrección en su puntuación según el nivel cultural y de escolarización.	Un cuestionario muy utilizado en AP, por ser muy breve y con buenos índices de sensibilidad y especificidad. Su utilidad estriba en que es una prueba de fácil administración, que no requiere ningún material específico para su cumplimentación y es aplicable a personas de bajo nivel de escolarización.
Test de los 7 minutos	✓		Fue diseñado para ser aplicado en el cribado de la demencia. Su principal aportación respecto a otras pruebas ya existentes es la agrupación en un solo instrumento de varias pruebas que habían mostrado un buen rendimiento diagnóstico en la detección de la demencia tipo Alzheimer y en su diferenciación de los defectos cognitivos del envejecimiento. Este test evalúa la orientación temporal, memoria inmediata y a largo plazo, denominación, organización visuoespacial, procesamiento y memoria semántica.	A pesar de su nombre, requiere un tiempo medio de 15-20 minutos y presenta una complejidad de corrección según percentiles, edad y nivel de escolaridad. Tiene una corrección en su puntuación según el nivel cultural y de escolarización. Es de fácil aplicación, tiene un buen rendimiento diagnóstico y explora sistemáticamente numerosas funciones.
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)		✓	Aporta un diseño ecléctico y equilibrado para la detección del DC de cualquier etiología. Incluye ítems de atención, recuerdo libre, función ejecutiva, cálculo, capacidad visuoespacial, orientación y lenguaje.	La eficacia de este instrumento es alta, pero está influido por el nivel cultural.
Mini-Examen Cognitivo (MEC) de Lobo		✓	El Mini Mental State Examination (MMSE) de Folstein, fue traducido al español con el nombre de Miniexamen cognitivo (MEC) de Lobo. MEC evalúa cinco dominios cognitivos, que son esencialmente: la orientación temporoespacial, memoria diferida, atención y cálculo, lenguaje y capacidad visuoconstructiva de dibujo. Tiene una puntuación total de 30 puntos.	Gran parte de su éxito se debe a que el examen del estado mental se restringe al rendimiento cognitivo y excluye trastornos conductuales o emocionales generalmente más difíciles de precisar mediante una evaluación estandarizada breve. Es uno de los pocos test que realiza una valoración neuropsicológica amplia y exhaustiva. Es una prueba que suele durar entre 5-10 minutos y está traducido en más de 70 idiomas.

### **Absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA)**

La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) es la herramienta radiológica más utilizada para evaluar la composición corporal (CC), y consiste en una exploración de todo el cuerpo realizada con una fuente que emite rayos X a dos niveles de energía diferentes. Esto permite medir simultáneamente la masa magra (MM), la masa grasa (MG) y el contenido mineral óseo (CMO). La medición de la MM es en realidad una estimación de todos los tejidos no grasos/no óseos. Sin embargo, se ha encontrado una fuerte correlación entre la MG y la MM medidas por DEXA con la cantidad de tejido adiposo/delgado evaluada con TC y RM, que se consideran los estándares de referencia.

El valor de la masa muscular apendicular esquelética (IMMAE) (que es la suma de la MM de los miembros superiores e inferiores) se utiliza generalmente para medir la masa muscular con DEXA. Las recientes directrices del EWGSOP (Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores, 2010) han modificado ligeramente los valores de corte diagnósticos anteriores, sugiriendo un IMMAE  $< 5,5 \text{ kg/m}^2$  en las mujeres y un IMMAE  $< 7,0 \text{ kg/m}^2$  en los hombres para definir una masa muscular baja. La sensibilidad y la especificidad de dicha prueba, es de 80 % y 92% para hombres y 77 % y 89 % para mujeres respectivamente. En la práctica, la DEXA se utiliza para confirmar el diagnóstico de baja masa muscular en pacientes con sospecha clínica de sarcopenia.

La DEXA tiene las limitaciones de no evaluar la calidad del músculo (es decir, la infiltración de grasa muscular) y de que las mediciones de la DEXA pueden verse influidas por el estado de hidratación del paciente. Sin embargo, en la rutina clínica, las ventajas de la DEXA superan las limitaciones: así, las directrices del EWGSOP sugieren actualmente que la DEXA sea la primera herramienta que se utilice en la práctica clínica, y que la TC y la RM se utilicen con fines de investigación. Además, la DEXA puede proporcionar al mismo tiempo información sobre la CB y el estado óseo, lo que puede ser crucial para una mejor evaluación de síndromes complejos como la osteoporosis, la obesidad y la caquexia.

Entre las principales ventajas que pueden justificar la creciente utilización de este método en los ensayos controlados aleatorios está ser una técnica no invasiva, fácilmente aplicable y con un nivel de radiación muy pequeño ( $< 0.1 \mu\text{Gy}$ ), equiparable a la que se recibe durante un vuelo transoceánico, un tiempo de aplicación muy reducido y que mide diferentes componentes por separado; presenta menor coste con respecto a la RM y la CT. Por todas estas ventajas está considerada como el nuevo gold standard para la medición de la composición corporal, ya que permite realizar mediciones de segmentos corporales en serie; y para la masa muscular de las extremidades inferiores tiene buenas correlaciones con la RM y la CT.<sup>15, 16, 28</sup>

### **Resonancia Magnética (RM)**

Sistema de diagnóstico en el que las imágenes de los tejidos blandos del cuerpo se pueden producir mediante resonancia magnética, que utiliza las diferentes propiedades magnéticas de los núcleos de los elementos de la célula, generalmente el hidrógeno en el agua y la grasa. Se han desarrollado varios métodos basados en resonancia magnética para la cuantificación de tejido adiposo (TA) y músculos. La infiltración de grasa difusa en los órganos y las mediciones regionales precisas de TA y tejido magro se estiman utilizando 'imágenes cuantitativas de grasa en agua', que se basan en imágenes de Dixon. En esta técnica, la separación de las señales en agua e imagen de grasa se realiza utilizando las frecuencias de resonancia magnética de los protones en la grasa y el agua. Dado que la resonancia magnética no utiliza radiación ionizante,

se puede utilizar para obtener imágenes volumétricas tridimensionales incluso en recién nacidos y bebés. Sin embargo, debido a la disponibilidad limitada de herramientas eficientes para analizar la segmentación de imágenes tridimensionales, la composición corporal mediante resonancia magnética está restringida a cortes unidimensionales o bidimensionales. Se ha observado una predicción deficiente de los cambios de la TA visceral y subcutánea durante la pérdida de peso utilizando RM de un solo corte.

Su elevado coste, el acceso limitado a los equipos en algunos centros y las preocupaciones acerca del límite de exposición a la radiación limitan el uso de este método de imagen de cuerpo entero en la práctica clínica habitual.<sup>28</sup>

### **Tomografía Computarizada (TC)**

Sistema de diagnóstico por imagen mediante el cual se puede obtener una imagen de volumen tridimensional de alta resolución de partes del cuerpo a partir de la TC, utilizando proyecciones de rayos X desde diferentes ángulos del cuerpo. Las diferencias de atenuación entre las radiografías de tejido blando magro y TA se utilizan para separar estos tejidos. La grasa en el tejido del músculo esquelético y en el hígado se puede determinar con precisión mediante TC, aunque es significativamente menos precisa para la grasa hepática <5%. Mediante TC se pueden obtener mediciones volumétricas directas de órganos y diferentes depósitos de TA. Sin embargo, la medición de la composición corporal mediante TC a menudo se mide mediante un análisis bidimensional de cortes axiales específicos del cuerpo. Esto se hace principalmente para minimizar la dosis de radiación y también por las dificultades en la segmentación manual de diferentes compartimentos en las imágenes.

Se considera el método más preciso para medir la cantidad y distribución del músculo y del tejido adiposo en el cuerpo. Sus desventajas están relacionadas con la alta dosis de radiación al que el paciente está expuesto y los elevados costes de adquisición y utilización de este aparato, y el acceso limitado a los equipos en algunos centros; lo que limita su uso en la práctica clínica habitual.<sup>28</sup>

En la tabla 3 podemos observar la comparación de las tres formas posibles para la valoración muscular.

Técnica	Investigación	Práctica clínica	Coste elevado	Acceso limitado a los equipos en algunos centros	Exposición a la radiación
DEXA	✓	✓	✗	✗	Baja
TC	✓ (más usado)	✗	✓	✓	Alta
RM	✓ (más usado)	✗	✓	✓	Alta

Tabla 3: Comparación técnicas de valoración muscular. <sup>15, 16, 24 28.</sup>

## 5.5. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

### **Diseño del ensayo**

El protocolo que se quiere plantear, pretende llevar a cabo un ensayo clínico controlado aleatorizado. La finalidad del estudio será analítica, ya que su objetivo es entablar una relación causa-efecto entre una patología y un tratamiento. La secuencialidad temporal será de carácter longitudinal, ya que entre las valoraciones existirá un determinado periodo de tiempo y se llevara a cabo varias veces. Según la cronología será un estudio de carácter prospectivo, ya que el diagnóstico o resultado correcto no se sabrá antes de iniciar el tratamiento que se está evaluando; y además, el estudio se iniciara con los efectos previamente valorados y los datos se irán recogiendo en el transcurso del mismo.<sup>30</sup>

En este estudio se llevara a cabo una aleatorización simple para dividir a los pacientes en dos grupos: Grupo Control (GC) y Grupo Experimental (GE). El GC recibirá el protocolo con electrolitos en polvo, y el GE, recibirá el protocolo de creatina monohidrato en polvo, ambos para el tratamiento de la pérdida de la masa muscular y de la mejora de la función cognitiva en personas mayores con o sin enfermedades neurodegenerativas.

Se aplicara un triple ciego, donde los sujetos cegados serán los pacientes, el nutricionista encargado de recoger y evaluar los resultados, y la persona encargada de analizar los resultados. Por lo que, los pacientes no conocerán a qué tipo de intervención han estado asignados; y tanto el evaluador (nutricionista) como el estadístico no conocerán el grupo al que pertenece cada paciente. Los nutricionistas encargados de aplicar el tratamiento, sí que serán conocedores del protocolo a seguir en cada paciente, pero no de que se está comparando entre los grupos. Los médicos responsables del reclutamiento solo serán conocedores de las características que ha de cumplir un paciente para ser incluido en el estudio. El investigador principal y el becario serán conocedores de los grupos y no estarán cegados. Tanto el periodo de reclutamiento como el de tratamiento y de seguimiento tendrá lugar simultáneamente.

Aun así, tiene algunas limitaciones como podrían ser el elevado coste que puede llegar a presentar, la complejidad para su diseño y ejecución, y la no detección de ciertas variables que podrían repercutir en los resultados finales obtenidos.<sup>29, 30, 31</sup>

### **Sujetos de estudio**

La población diana a la que va dirigido el estudio son los pacientes  $\geq 65$  años empadronados en Castellón de la Plana, con o sin enfermedades neurodegenerativas y diagnosticados de baja masa muscular y de deterioro cognitivo. Los pacientes serán reclutados a través de los centros de Atención Primaria de Castellón de la Plana<sup>32</sup> (Anexo 4).

Los pacientes participaran de forma voluntaria, firmando el documento de consentimiento informado (Anexo 5), que se pasara al inicio del ensayo.

### **Criterios de selección**

Los pacientes que se han seleccionado, son fruto de los criterios de inclusión y exclusión definidos en el estudio. Por lo que se utilizará un diseño no probabilístico en que el azar no interviene, y por tanto el muestreo será consecutivo, el cual se basa en agrupar aquellos pacientes que cumplen los criterios de selección en el tiempo destinado al reclutamiento.

Los criterios de inclusión son:

- Serán personas  $\geq 65$  años, con o sin enfermedades neurodegenerativas, empadronadas en Castellón de la Plana y diagnosticados de baja masa muscular y de deterioro cognitivo. Los médicos de AP serán los encargados de reclutar a los pacientes a través de los centros de AP de la población de Castellón de la Plana y el nutricionista evaluador quien diagnostique mediante los test de valoración a los participantes. Las enfermedades neurodegenerativas que entran en la selección son: Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Huntington y Parkinson.
- Se exige un periodo de “lavado” de 4 semanas de cualquier tratamiento anterior.

Los criterios de exclusión:

- Presencia de cualquier otra enfermedad que dificulte el diagnóstico anterior, roturas musculares u óseas, cualquier cirugía que pueda interferir.

### **Variables de estudio**

Las variables de este estudio son:

- Variables independientes, se tendrían en cuenta el tratamiento recibido, la edad y el sexo (hombre y mujer). Destacar que, aunque la edad y el sexo se consideren independientes, estas no serán manipuladas por el investigador ni produzcan cambios en las variables dependientes, sino que serán tratadas como datos demográficos para concretar la homogeneidad de la muestra.
- Variables dependientes serán la masa muscular y la función cognitiva. Ambas serán valoradas 4 veces: antes de iniciar el protocolo (diagnóstico), después de 1 año de tratamiento y al terminar el tratamiento (otro año más tarde), y finalmente, después de concluir el periodo de seguimiento.

Masa muscular → La absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) permite medir la composición corporal de una persona, y con ello el índice de masa muscular esquelética siendo los valores de corte  $< 5,5 \text{ kg/m}^2$  en las mujeres y  $< 7,0 \text{ kg/m}^2$  en hombres para definir una masa muscular baja.<sup>15, 16, 28</sup>

Función cognitiva → Los test de valoración cognitiva, Pfeiffer, test de las fotos o Fototest y MEC (Mini-examen Cognitivo) de Lobo; tienen como objetivo ayudar al diagnóstico y cuantificación de los trastornos cognitivos y psicoafectivos que pueden influir en la salud y en la dependencia de la gente mayor.

- El test de Pfeiffer (Anexo 5.1), es muy utilizado en AP por ser sencillo, rápido, muy adecuado para pacientes con bajo nivel educativo e incluso de disponer de una versión telefónica. Es un test para la detección y abordaje inicial del deterioro cognitivo. La valoración cognitiva final se basa en la siguiente puntuación (se permite un fallo más si el paciente no ha recibido educación primaria y uno menos si tiene estudios superiores):
  - a) 0-2 errores → Normal.
  - b) 3-4 errores → Deterioro cognitivo leve.
  - c) 5-7 errores → Deterioro cognitivo moderado.

- d) >8 errores → Deterioro cognitivo severo.<sup>14</sup>
- Test de las fotos o Fototest (Anexo 5.2), como complementario al test de Pfeiffer (mejorar así el proceso de detección). Los puntos de corte son entre 28-29, por debajo de estos valores indica la presencia de deterioro cognitivo.<sup>26</sup>
  - MEC (Mini-examen Cognitivo) de Lobo versión española del MME (Anexo 5.3), es un test que sirve para la confirmación del deterioro cognitivo. La puntuación final indicara:
    - a. 30-27 → Normal.
    - b. 26-18 → Deterioro cognitivo leve.
    - c. 17-11 → Deterioro cognitivo moderado.
    - d. ≤10 → Deterioro cognitivo grave.<sup>13, 25</sup>

### **Recolección, gestión y análisis de datos**

A todos los pacientes ≥65 años, empadronados en Castellón de la Plana, se les pasara antes de iniciar el tratamiento el test de Pfeiffer, el Fototest y el Mini-Examen Cognitivo de Lobo para la función cognitiva; y para la valoración de la masa muscular se les realizara la DEXA (y así comprobar si son aptos según los criterios de inclusión y exclusión). Una vez confirmado, se les propondrá su colaboración con el estudio, explicándoles previamente en qué consistirá (en caso de no tener la suficiente capacidad de entendimiento, se le dara dicha información a los responsables que cuiden de la persona). A los pacientes conformes con lo propuesto, se les facilitara 2 documentos para iniciar el estudio:

- Formulario de consentimiento informado (Anexo 6)
- Cuestionario inicial (Anexo 7) → En este documento el paciente tendrá que rellenar datos personales suyos, como por ejemplo, la edad, sexo, correo electrónico...
- Cuestionario de hábitos dietéticos (Anexo 8) → En este documento se rellenaran unas preguntas sobre posibles alergias y actividad física, el recordatorio 24h y el cuestionario de frecuencia de consumo

Cuando estos documentos estén rellenos y los pacientes ≥65 sean aptos para participar en el estudio, serán incluidos en la base de datos y asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos (GC o GE).

A continuación, se empezará el tratamiento, por lo que después de un año de terapia, se volverán a realizar los mismos test y la DEXA; y se recogerán todos los datos. Posteriormente, después de dos años de tratamiento y con ello su final, se volverán a hacer los mismos test y la DEXA. Finalmente, una vez se termine el periodo de seguimiento, se realizará por última vez tanto los test como la DEXA.

Toda la información se transcribirá en una hoja de cálculo del software Microsoft Excel para luego ser analizados. A esta información solo tendrá acceso el investigador principal, el becario y el estadístico.

Es posible que algún paciente ≥65 abandone el tratamiento o que no acuda a un cierto porcentaje de sesiones de tratamiento necesario, por lo que serán contados como bajas.

### Intervenciones

Estos programas se aplicaran una vez los participantes estén diagnosticados de una baja masa muscular y de un deterioro cognitivo por el nutricionista evaluador contratado, siguiendo los criterios establecidos y repartidos aleatoriamente en dos distintos grupos. Dos tipos de intervenciones:

1. Grupo control (placebo)→ Programa de electrolitos en polvo: Este grupo ingerirá una dosis diaria de electrolitos en polvo de la marca “HSN”. Es un suplemento que contribuye a la recuperación electrolítica, que posee minerales distintos como el sodio, cloruro, potasio, calcio y magnesio. Se tomarán una dosis de 15g/día disueltos en 500 ml de agua.
2. Grupo experimental→ Programa de creatina monohidrato en polvo: Este grupo ingerirá una dosis diaria de creatina monohidrato en polvo (Creampure) de la marca “My Protein”. La dosis diaria será la misma que el grupo placebo, es decir, de 15g/día disueltos en 500 ml de agua.

### Cronograma

El calendario previsto para la realización de este estudio tendrá una duración total de 38 meses, es decir, 3 años y 5 meses. Para iniciar el proyecto se describirán unas fases, las cuales se irán completando a lo largo del proceso del estudio (Tabla 4).

Agosto 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021
Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021
Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero 2022
Febrero 2022	Marzo 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Junio 2022	Julio 2022
Agosto 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022	Enero 2023
Febrero 2023	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023
Agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023	Noviembre 2023	Diciembre 2023	

Fase previa
Reclutamiento y obtención de la muestra
Intervención, seguimiento y recogida de datos
Análisis de los datos, resultados y conclusiones

Tabla 4: Calendario previsto del proyecto de estudio

1. Fase previa (2 meses):

Fase inicial del ensayo que consistirá en la búsqueda y contratación del nutricionista evaluador, del becario y del analista. Una vez estén seleccionados, se reunirán con el investigador principal para establecer las bases del proyecto. Se contactará con los centros de Atención Primaria de Castellón de la Plana, y también con los médicos encargados del reclutamiento y los nutricionistas que serán los responsables de llevar a cabo el tratamiento.

2. Reclutamiento y obtención de la muestra (4 meses):

La finalidad de esta fase, es el reclutamiento y diagnóstico de aquellos sujetos aptos para participar en este estudio. Este reclutamiento y diagnóstico tendrá lugar en los centros de Atención Primaria de Castellón de la Plana, mediante los médicos seleccionados y el nutricionista evaluador. Cuando los pacientes acepten participar en el estudio, se les pasará la hoja de consentimiento informado (Anexo 6) y realizarán los cuestionarios iniciales (Anexos 7 y 8).

3. Intervención, seguimiento y recogida de datos (2 años y 9 meses):

Estadio que se solapa con el anterior, ya que el nutricionista evaluador recoge los primeros datos antes de que los sujetos reciban el tratamiento. Posteriormente, los pacientes empiezan a recibir un protocolo de intervención, según el grupo al que han sido asignados, y termina, cuando se recogen todos los datos necesarios para el estudio.

4. Análisis de los datos, resultados y conclusiones (2 meses):

En esta última fase, el analista examinará todos los datos obtenidos a lo largo del estudio y de los cuales se extraerán unos resultados y unas conclusiones. A partir de aquí, el investigador principal lo plasmará en el artículo científico para su posterior divulgación.

### **Limitaciones y posibles sesgos**

En cuanto a la validez interna, es importante destacar que habrá limitaciones relacionadas con:

- El proceso de cegamiento
- La diversa forma de aplicar el tratamiento.
- Por último, se tiene que tener en cuenta que los sujetos que participan en el estudio, son de edad avanzada, así que, se tiene que valorar la posibilidad de abandono por enfermedad grave o incluso la muerte.

En cuanto a la validez externa, esta dependerá en gran medida de la validez interna. Los aspectos a remarcar son:

- El hecho de ser un ensayo clínico aleatorizado y controlado, hace que haya un gran control de todas las variables, lo que puede provocar que en una población más general donde las variables no estén tan controladas, los resultados no se puedan reproducir de la misma forma que en la muestra.
- La aplicabilidad del estudio, ya que será positiva si los beneficios que se obtienen son mayores a los prejuicios y costes del tratamiento.
- En cuanto al tamaño de la muestra, pueden aparecer posibles sesgos de selección.

### **Problemas éticos**

Al ser un proyecto en el cual el propósito de estudio es el ser humano, es imprescindible garantizar la aplicación del método científico respetando los principios de la bioética, en cada una de las fases del proceso de investigación.

Al fin de cumplir con los principios bioéticos, el Código de Núremberg (1947) recoge los principios que orientan la experimentación médica con humanos:

1. Consentimiento voluntario del participante.
2. Resultados útiles en beneficio de la sociedad.
3. Justificación del experimento en base a resultados previos.
4. El experimento debe evitar todo sufrimiento físico y mental innecesario.
5. No realización de experimentos que causen daños incapacitantes o la muerte.
6. Grado de riesgo menor a la importancia humanitaria del problema a resolver.
7. Correcta preparación e instalaciones adecuadas para proteger al sujeto en todo momento.
8. El experimento debe realizarse exclusivamente por personas científicamente cualificadas.
9. El sujeto tiene la libertad de interrumpir el experimento si ha llegado a un estado físico o mental que le parezca imposible continuar.
10. Capacidad por el científico responsable de terminar el experimento en cualquier momento.<sup>37</sup>

Es importante garantizar los derechos y el bienestar de los sujetos en base a la normativa ética de la Declaración de Génova de 1948, un estatuto de deberes éticos para los investigadores y de la Declaración de Helsinki de 1964.<sup>37</sup> Otros principios básicos de aplicación interesantes a seguir, son los descritos en el Informe Belmonte de 1979.<sup>37</sup> También se tiene en cuenta la legislación vigente relacionada con el estudio científico: la “Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica”<sup>38</sup>, y la “Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y de garantía de derechos digitales”<sup>39</sup>.

Finalmente, el protocolo de ensayo clínico tendrá que ser evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC).<sup>37</sup>

### **Presupuesto**

Para poder llevar a cabo el estudio, se ha hecho una estimación de los recursos que serán necesarios para su desarrollo. Esta estimación estará basada en relación a los presupuestos de otros estudios científicos, de la búsqueda por internet del coste del material necesario y del precio por el servicio de los profesionales que van a participar. El dinero necesario para hacer frente a los costes variables es de 3.678,46 € por paciente y para hacer frente a los costes fijos es de 45.872,78 €. Por lo que la totalidad de ambos, saldría un presupuesto de 49.551,24 €. (Anexo 9).

Una vez hecha la estimación, se podrán buscar fuentes de financiación que ayuden económicamente al proyecto.

## 6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En cuanto a la búsqueda general de evidencia científica de la suplementación con creatina monohidrato, al ser el suplemento más estudiado a día de hoy, he encontrado mucha información en las diferentes bases de datos. La mayoría de referencias sobre este suplemento están encaminadas al mundo del deporte, así pues, para encontrar información de la creatina monohidrato en otro ámbito se tuvo que profundizar más.

La realización del algoritmo de búsqueda de evidencia científica de la creatina monohidrato en relación con la gente mayor y/o enfermedades neurodegenerativas, ha sido bastante rápido de ejecutar ya que se ha seguido una estructura clara y sencilla, y los criterios de selección que tenían que pasar los artículos para ser seleccionados eran concisos. Referente a la selección de la evidencia científica obtenida del algoritmo ha hecho que de los 101 artículos iniciales, la mayoría de ellos no se correlacionaban con la búsqueda y algunos eran de pago; quedando finalmente 11 artículos con los que poder trabajar.

Los 11 artículos encontrados son de texto completo y “free full text” que corresponden a un 36,6% de los 30 artículos que se habían seleccionado para hacer el trabajo. Esto representa que se ha consultado menos de la mitad de la evidencia científica disponible. Así pues, esto significa que no he podido disponer de toda la evidencia científica actual para hacer mi trabajo. Esto tiene más relevancia por el hecho de que los artículos que he podido consultar no llegan a una conclusión similar.

Las dosis de creatina que utilizan la mayoría de estudios que he podido consultar son bastante parecidas, pero la duración del tratamiento es muy diferente. Por lo que, según estos artículos el uso de la creatina monohidrato para ambos tipos de pacientes es bastante confusa; siendo adecuada en algunos artículos e inútil en otros.

Para la selección de los test específicos para la valoración de la atrofia muscular y del deterioro cognitivo, ha sido de gran ayuda la información encontrada tanto en los artículos científicos como de las distintas organizaciones y/o sociedades científicas. Esta información me ha enseñado los distintos tests/maquinarias existentes tanto para la atrofia como para el deterioro de la cognición y finalmente me han permitido escoger las mejores herramientas para poder evaluarlas.

Por lo que se refiere al protocolo, para el tamaño de la muestra, el Instituto Nacional de Estadística (INE) indica que en el municipio de Castellón de la Plana hay un total de 176.296 personas, de las cuales 26.638 son personas  $\geq 65$  años (desde Julio de 2020). Una vez conocido el número total de personas existentes de esa franja de edad, se puede usar la fórmula específica para poblaciones finitas con la que se sabría la medida ideal de la muestra. Con esta fórmula se obtendrán unos resultados extrapolables a la resta de la población.

Aún así, se tendría en cuenta que existe la posibilidad de que se produzcan abandonos por diversas causas. En este protocolo se contaría con un 30% de pérdidas debido a que se trata de gente mayor y las pérdidas pueden ser mayores de las habituales.<sup>44</sup>

En cuanto a la generabilidad y aplicación de este estudio, en caso de dar por válida la hipótesis planteada y obteniendo unos resultados estadísticamente significativos se podría aportar nuevas líneas de tratamiento para el deterioro de la función cognitiva y de la depleción de la masa muscular, mediante la suplementación con creatina monohidrato. Si la incorporación de

este tipo de tratamiento, se traduce en una mejora de la cognición, de la masa muscular y en el retraso del avance de las enfermedades neurodegenerativas, podría significar un nuevo paradigma de mejora en la etapa de envejecimiento.

En caso de no obtener unos resultados beneficiosos, la suplementación con creatina monohidrato para el tratamiento del deterioro de la función cognitiva y de la depleción de la masa muscular, no sería interesante. Aunque, se debería de seguir investigando este método y otros posibles métodos innovadores, para poder conseguir mejorar los tratamientos en nutrición.

El inconveniente de este protocolo es la gran cantidad de dinero que se debería de disponer para poder llevar a cabo, y que en caso de no recibir ninguna ayuda/subvención sería muy difícil de poner en marcha este proyecto científico.

## 7. CONCLUSIONES

- La gran parte de evidencia científica encontrada sobre la creatina monohidrato se refiere en gran parte a la suplementación en el mundo del deporte.
- Después de la realización del algoritmo de búsqueda de la evidencia científica en las bases de datos: PubMed, Biblioteca Cochrane, Wiley Online Library, Scielo, Dialnet, Biblioteca Virtual de la Salud; ha permitido encontrar 11 artículos referentes al efecto de la creatina monohidrato en la gente mayor y su correlación con enfermedades neurodegenerativas; disponibles en texto completo y “free full text”. De los 11 artículos seleccionados, 8 de ellos hacen referencia a pacientes con enfermedades neurodegenerativas y 3 hacen referencia a sujetos mayores y deportistas.
- Las dosis de la mayoría de estudios son entre 5-10g, pero la duración del tratamiento es muy diferente.
- Los test finalmente seleccionados después de la búsqueda para la valoración de la masa muscular y del deterioro cognitivo son: la DEXA, y el test de Pfeiffer, el Fototest y el Mini-Examen Cognitivo de Lobo; respectivamente.
- Finalmente, para elaborar el protocolo de investigación, se ha planteado ensayo clínico aleatorizado (ECA) triple ciego con pacientes  $\geq 65$  años con presencia o ausencia de enfermedades neurodegenerativas. Los sujetos, serán distribuidos en un grupo control, que recibirá el tratamiento de suplementación con electrolitos, y un grupo experimental el cual recibirá la suplementación de creatina monohidrato. La duración del tratamiento será de dos años, con una dosis diaria de 15g para ambos grupos. Las variables analizadas serán la masa muscular y la función cognitiva. Estas serán valoradas en 4 ocasiones: antes de iniciar el tratamiento, 1 y 2 años después del inicio del tratamiento, y 6 meses después de finalizar el tratamiento. Este protocolo requiere de un presupuesto elevado, siendo necesario la búsqueda de diferentes ayudas o subvenciones.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Moriones VS, Santos JI. Ergogenic aids in sport | Ayudas ergogénicas en el deporte. Nutr file:///C:/Users/Anai Acosta/Desktop/UNCA/nutrición, Act física y Deport y ergogenia.pdfHospitalaria [Internet]. 2017;34(1):204–15. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0212-16112017000100030](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112017000100030)
2. Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jäger R, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: Research & recommendKerksick, C. M., Wilborn, C. D., Roberts, M. D., Smith-Ryan, A., Kleiner, S. M., Jäger, R., ... Kreider, R. B. (2018). ISSN exercise & sports nutrition review update: Research & recommendat. J Int Soc Sports Nutr [Internet]. 2018;15(1):1–57. Available from: <https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12970-018-0242-y>
3. 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 [Internet]. 2017;14(1):1–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5469049/>
4. Kinase C, Sumien N, Shetty RA, Gonzales EB. Creatine, Creatine Kinase, and Aging. Biochem Cell Biol Ageing Part I Biomed Sci [Internet]. 2018;90:145–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30779009/>
5. Andres S, Ziegenhagen R, Trefflich I, Pevny S, Schultrich K, Braun H, et al. Creatine and creatine forms intended for sports nutrition. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2017;61(6):1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28019093/>
6. Kreider RB, Stout JR. Creatine in health and disease. Nutrients [Internet]. 2021;13(2):1–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572884/>
7. Brosnan JT, Brosnan ME. Creatine: Endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. Annu Rev Nutr [Internet]. 2007;27:241–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17430086/>
8. Gualano B, Rawson ES, Candow DG, Chilibeck PD. Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain. Amino Acids [Internet]. 2016;48(8):1793–805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27108136/>
9. Marques EP, Wyse ATS. Creatine as a Neuroprotector: an Actor that Can Play Many Parts. Neurotox Res [Internet]. 2019;36(2):411–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069754/>
10. Roschel H, Gualano B, Ostojic SM, Rawson ES. Creatine supplementation and brain health. Nutrients [Internet]. 2021;13(2):1–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916590/>
11. Adhihetty PJ, Beal MF. Creatine and its potential therapeutic value for targeting cellular energy impairment in neurodegenerative diseases. NeuroMolecular Med [Internet]. 2008;10(4):275–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2886719/>
12. Gonzales EB, Smith RN, Agharkar AS. A review of creatine supplementation in age-related diseases: More than a supplement for athletes. F1000Research [Internet]. 2014;3(0):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25664170/>
13. Llamas Velasco S, Llorente Ayuso L, Contador I, Bermejo Pareja F. Versiones en español del Minimental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. Rev Neurol [Internet]. 2015;61(08):363. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5211571>

14. Martínez De La Iglesia J, Herrero RD, Vilches MCO, Taberné CA, Colomer CA, Luque RL. Cross-cultural adaptation and validation of Pfeiffer's test (Short Portable Mental Status Questionnaire [SPMSQ]) to screen cognitive impairment in general population aged 65 or older. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2001;117(4):129–34. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-adaptacion-validacion-al-castellano-del-S0025775301720404>
15. Costa Moreira O, De Patrocínio Oliveira CE, Candia-Luján R, Romero-Pérez EM, de Paz Fernandez JA. Métodos de evaluación de la masa muscular: Una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015;32(3):977–85. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112015000900002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000900002)
16. Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol* [Internet]. 2020;30(4):2199–208. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-019-06573-2>
17. 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* [Internet]. 2011;40(5):1369–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3080578/>
18. Kraemer WJ, Beeler MK, Post EM, Luk HY, Lombard JR, Dunn-Lewis C, et al. Physiological Basis for Creatine Supplementation in Skeletal Muscle and the Central Nervous System [Internet]. Second Edition. *Nutrition and Enhanced Sports Performance: Muscle Building, Endurance, and Strength*. Elsevier Inc.; 2018. 581–594 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813922-6.00049-7>
19. Arazi H, Eghbali E, Suzuki K. Creatine supplementation, physical exercise and oxidative stress markers: A review of the mechanisms and effectiveness. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(3):1–17. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/3/869>
20. Martín I. Escalas y pruebas de valoración funcional y cognitiva en el mayor. *Amf* [Internet]. 2013;9(1):508–14. Available from: [http://amf-semfyc.com/web/article\\_ver.php?id=1187](http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1187)
21. Arriola E, Carnero C, Freire A, López-Mogil R, López-Trigo JA, Manzano S, et al. Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. Documento de consenso. [Internet]. *Sociedad Española de Geriatria y Gerontología*. 2017. 1–36 p. Available from: [https://www.segg.es/media/descargas/Consenso\\_deteriorocognitivoleve.pdf](https://www.segg.es/media/descargas/Consenso_deteriorocognitivoleve.pdf)
22. Ministerio de Sanidad C y BSG de E. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). *Sanid* 2019 [Internet]. 2019;13–91. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan\\_Integral\\_Alzheimer\\_Octubre\\_2019.pdf%0Awww.mscbs.gob.es](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf%0Awww.mscbs.gob.es)
23. Barral AG, Alonso M<sup>a</sup>. de. C de H, Viñas AT. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo [Internet]. Vol. 25, *FMC Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria*. 2018. 1–44 p. Available from: [https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/b3186014-4274-11ea-bbdf-d73a8968efc2/ProtocoloDC\\_Canarias.pdf](https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/b3186014-4274-11ea-bbdf-d73a8968efc2/ProtocoloDC_Canarias.pdf)
24. ALFONSO J. CRUZ JENTOFT, JEAN PIERRE BAEYENS, JÜRGEN M. BAUER, YVES BOIRIE, TOMMY CEDERHOLM, FRANCESCO LANDI, FINBARR C. MARTIN, JEAN PIERRE MICHEL, YVES ROLLAND, STÉPHANE M. SCHNEIDER, EVA TOPINKOVÁ, MAURITS VANDEWOUDE MZ. Sarcopenia: consenso europeo sobre su definición y diagnóstico. *Age Ageing* [Internet]. 2010;39(4):412–23. Available from: <http://www.sagg.org.ar/wp/wp-content/uploads/2015/11/Consenso-2010-Sarcopenia-Age-and-aging.pdf>

25. López Miquel J, Martí Agustí G. Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). Rev Esp Med Leg [Internet]. 2011;37(3):122–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0377-4732\(11\)70075-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0377-4732(11)70075-X)
26. Carnero Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel Navarro L, Del Saz P, Feria Vilar I, Pérez-Navarro MJ, et al. Utilidad diagnóstica del Test de las Fotos (Fototest) en deterioro cognitivo y demencia. Neurología [Internet]. 2007;22(10):860–9. Available from: [http://www.fototest.es/pdf/estudio-transversal-fototest-\(neurologia-2007\).pdf](http://www.fototest.es/pdf/estudio-transversal-fototest-(neurologia-2007).pdf)
27. Clarke H, Kim DH, Meza CA, Ormsbee MJ, Hickner RC. The evolving applications of creatine supplementation: Could creatine improve vascular health? Nutrients [Internet]. 2020;12(9):1–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551337/>
28. Kuriyan R. Body composition techniques. 2018;(November):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666990/>
29. Martín-Sánchez E, Martín JLR, Seoane T, Lurueña-Segovia S, Alonso Moreno FJ. Introduction course to clinical research. Chapter 4: The clinical trial. Quality and bioethical methodology. Semergen [Internet]. 2007;33(6):296–304. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1138-3593\(07\)73899-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1138-3593(07)73899-6)
30. Rubio Martín S. Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud: Diseño de los Estudios Cuantitativos. Enfermería en Cardiol [Internet]. 2015;22(66):13–6. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6285997>
31. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Salud Publica Mex [Internet]. 2004;46(6):559–84. Available from: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/6579>
32. Jana L, Rey O, Rafael S. Listados de centros de atención primaria. 2012;1–27. Available from: <http://www2.san.gva.es/docs/org/CAPPD.pdf>
33. Castro M. Las variables en el proceso de investigación en salud: importancia, clasificación y forma de presentación en protocolos de investigación\*. MedUNAB [Internet]. 2016;(51):151–6. Available from: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/27/22>
34. Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple. Lo que sabemos acerca de la función cognitiva. Soc Nac Escler Mult [Internet]. 2017;14. Available from: [https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Spanish/Problemas\\_cognitivos.pdf%0Ahttps://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/.../Problemas\\_cognitivos.pdf](https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Spanish/Problemas_cognitivos.pdf%0Ahttps://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/.../Problemas_cognitivos.pdf)
35. Disposicions TOLI, Llei OA, Llei A, Armades F, Civil R. Llei de protecció de dades de caràcter personal. 2018; Available from: <https://apdcat.gencat.cat/web/.content/01-autoritat/normativa/documentos/673.pdf>
36. Dondelinger R. Electrolyte analyzers. Biomed Instrum Technol [Internet]. 2014;48(5):389–93. Available from: <https://meridian.allenpress.com/bit/article/48/5/389/142736/Electrolyte-Analyzers>
37. Palomo López P, Redondo Mena C. Legislación vigente y Ética en Investigación Clínica. Rev Int Ciencias Podol [Internet]. 2012;6(2):81–93. Available from: <https://revistas.ucm.es/index.php/RICP/article/download/39317/37889>
38. Gobierno de España. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y

- documentación clínica. Bol del Estado [Internet]. 2002; Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-22188>
39. Gobierno de España. Organic Law 3/2018, of fifth of December, on the Protection of Personal Data and guarantee of digital rights. (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). Boletín Of del Estado [Internet]. 2018;(294):119778–857. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>
  40. Unidad L, Mara G, Paciente VS. TARIFAS DEL SERVICIO DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN DEL IISGM “ Unidad de Apoyo a Diseños de Proyectos y Análisis Estadístico .” 2013;1–3. Available from: <http://www.iisgm.com/wp-content/uploads/2013/09/Tarifas-SAI-Bioestadística-.pdf>
  41. Universitat de Lleida. Beques d’Introducció a la Recerca. 2020;2021:1–7. Available from: [http://www.udl.cat/ca/serveis/seu/introduccio\\_recerca/](http://www.udl.cat/ca/serveis/seu/introduccio_recerca/)
  42. Ministerio de Ciencia e Innovación. Becas de Introducción a la Investigación para estudiantes universitarios [Internet]. 2020. Available from: <https://sede.csic.gob.es/intro2020>
  43. Digital S, Valenciana C. Conselleria d’ Innovació , Universitats , Ciència i Societat Digital Conselleria de Innovación , Universidades , Ciencia y Sociedad Digital. 2020;12–3. Available from: [https://dogv.gva.es/datos/2020/10/05/pdf/2020\\_8061.pdf](https://dogv.gva.es/datos/2020/10/05/pdf/2020_8061.pdf)
  44. Karim M, Furnaz S, Buksh AR, Beg MA, Khan MS, Moiz B. Sample Size Calculation in Medical Research. MACS 2019 - 13th Int Conf Math Actuar Sci Comput Sci Stat Proc [Internet]. 2019;2(8):217–24. Available from: <http://www.scielo.org.mx/pdf/iem/v2n8/v2n8a7.pdf>
  45. Estado BO del. Real Decreto 1487 / 2009 , de 26 de septiembre , relativo a los complementos alimenticios . Boletín Of del Estado [Internet]. 2009;1–9. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2009-16109>
  46. Candow DG, Little JP, Chilibeck PD, Abeysekara S, Zello GA, Kazachkov M, et al. Low-dose creatine combined with protein during resistance training in older men. Med Sci Sports Exerc [Internet]. 2008;40(9):1645–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18685526/>
  47. Chilibeck PD, Candow DG, Landeryou T, Kaviani M, Paus-Jenssen L. Effects of creatine and resistance training on bone health in postmenopausal women. Med Sci Sports Exerc [Internet]. 2015;47(8):1587–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25386713/>
  48. Gualano B, Macedo AR, Alves CRR, Roschel H, Benatti FB, Takayama L, et al. Creatine supplementation and resistance training in vulnerable older women: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Exp Gerontol [Internet]. 2014;53:7–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530883/>
  49. Rawson ES, Venezia AC. Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. Amino Acids [Internet]. 2011;40(5):1349–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21394604/>
  50. Forbes SC, Candow DG, Krentz JR, Roberts MD, Young KC. Changes in fat mass following creatine supplementation and resistance training in adults ≥50 years of age: A meta-analysis. J Funct Morphol Kinesiol [Internet]. 2019;4(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7739317/pdf/jfkm-04-00062.pdf>
  51. Van Cutsem J, Roelands B, Pluym B, Tassignon B, Verschueren JO, De Pauw K, et al. Can creatine combat the mental fatigue-associated decrease in visuomotor skills?

- [Internet]. Vol. 52, Medicine and Science in Sports and Exercise. 2020. 120–130 p.  
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31403610/>
52. Watanabe A, Kato N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res* [Internet]. 2002;42(4):279–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11985880/>
53. Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: A double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2003;270(1529):2147–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14561278/>
54. Smolarek AC, Mcanulty SR, Ferreira LH, Cordeiro GR, Alessi A, Rebesco DB, 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* [Internet]. 2020;23(4):88–94. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/343336466\\_Effect\\_of\\_16\\_Weeks\\_of\\_Strength\\_Training\\_and\\_Creatine\\_Supplementation\\_on\\_Strength\\_and\\_Cognition\\_in\\_Older\\_Adults\\_A\\_Pilot\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/343336466_Effect_of_16_Weeks_of_Strength_Training_and_Creatine_Supplementation_on_Strength_and_Cognition_in_Older_Adults_A_Pilot_Study)
55. Rosas HD, Doros G, Gevorkian S, Malarick K, Reuter M, Coutu JP, et al. PRECREST: A phase II prevention and biomarker trial of creatine in at-risk huntington disease. *Neurology* [Internet]. 2014;82(10):850–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24510496/>

## 9. ANEXOS

### 9.1. ANEXO 1: TABLA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Número artículo	Autor	Título	Base de datos
1	Wolfgang Oertel and Jörg B Schulz et al.	Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists.	PubMed
2	Kieburtz, Karl et al.	Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial.	PubMed
3	P D Chilibeck et al.	Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older man.	PubMed
4	Mark Tarnopolsky et al.	Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults.	PubMed
5	S Bermon et al.	Effects of creatine monohydrate ingestion in sedentary and weight-trained older adults	PubMed
6	Aaron Stares et al.	The Additive Effects of Creatine Supplementation and Exercise Training in an Aging Population: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.	PubMed
7	Yasuhiro Hijikata et al.	Treatment with Creatine Monohydrate in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	PubMed
8	Amy Cameron Ellis et al.	The role of creatine in the management of amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders.	PubMed
9	Jeffrey Rosenfeld et al.	Creatine monohydrate in ALS: effects on strength, fatigue, respiratory status and ALSFRS.	PubMed
10	John T Brosnan et al.	Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement.	PubMed
11	Zhenguang Li et al.	The effect of creatine and coenzyme q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease.	PubMed
12	P Young et al.	Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease.	PubMed
13	Scott C Forbes et al.	Exercise and nutritional interventions for improving aging muscle health.	PubMed

14	Herminia D Rosas et al.	PRECREST: a phase II prevention and biomarker trial of creatine in at-risk Huntington disease.	PubMed
15	Mark A Tarnopolsky et al.	The potential benefits of creatine and conjugated linoleic acid as adjuncts to resistance training in older adults.	PubMed
16	Steven M Hersch et al.	The CREST-E study of creatine for Huntington disease: A randomized controlled trial.	PubMed
17	Steven K Baker et al.	Targeting cellular energy production in neurological disorders.	PubMed
18	Bidisha Banerjee et al.	Effect of creatine monohydrate in improving cellular energetics and muscle strength in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients: a randomized, placebo-controlled 31P MRS study.	PubMed
19	Anne-Marie A Wills et al.	Association Between Change in Body Mass Index, Unified Parkinson's Disease Rating Scale Scores, and Survival Among Persons With Parkinson Disease: Secondary Analysis of Longitudinal Data From NINDS Exploratory Trials in Parkinson Disease Long-term Study 1.	PubMed
20	M A Tarnopolsky et al.	Potential benefits of creatine monohydrate supplementation in the elderly.	PubMed
21	Chris J Hass et al.	Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with Parkinson disease: a randomized trial.	PubMed
22	Mark A Tarnopolsky et al.	Nutritional consideration in the aging athlete.	PubMed
23	Fatma Helvacioglu et al.	Effect of Creatine on Rat Sciatic Nerve Injury: A Comparative Ultrastructural Study.	PubMed
24	K Ikeda et al.	Oral administration of creatine monohydrate retards progression of motor neuron disease in the wobbler mouse.	PubMed
25	G J Groeneveld et al.	A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis.	PubMed
26	Haruhiko Banno et al.	[Molecular-targeted therapy for motor neuron disease].	PubMed
27	Andrea Brose et al.	Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults.	PubMed
28	Mark A Tarnopolsky et al.	Clinical use of creatine in neuromuscular and neurometabolic disorders.	PubMed
29	Lincoln A Gotshalk et al.	Creatine supplementation improves muscular performance in older women.	PubMed
30	Mark Tarnopolsky et al.	Creatine monohydrate supplementation does not increase muscle strength, lean body mass, or muscle phosphocreatine in patients with myotonic dystrophy type 1.	PubMed
31	Nazem Atassi et al.	A phase I, pharmacokinetic, dosage escalation study of creatine monohydrate in subjects with amyotrophic lateral sclerosis.	PubMed

32	G J Groeneveld et al.	Few adverse effects of long-term creatine supplementation in a placebo-controlled trial.	PubMed
33	Anne-Marie Wills et al.	Predictors of weight loss in early treated Parkinson's disease from the NET-PD LS-1 cohort.	PubMed
34	Jeff Golini et al.	Kre-Celazine(®) as a viable treatment for juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis - a pilot study.	PubMed
35	Matthew B Cooke et al.	Creatine supplementation post-exercise does not enhance training-induced adaptations in middle to older aged males.	PubMed
36	Maggie C Walter et al.	Creatine monohydrate in myotonic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled clinical study.	PubMed
37	Simon Edvardson et al.	L-arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: clinical presentation and response to treatment in two patients with a novel mutation.	PubMed
38	Wim Derave et al.	Skeletal muscle properties in a transgenic mouse model for amyotrophic lateral sclerosis: effects of creatine treatment.	PubMed
39	M Cacić et al.	Cytochrome c oxidase partial deficiency-associated Leigh disease presenting as an extrapyramidal síndrome.	PubMed
40	T J Doherty et al.	Creatine monohydrate does not increase strength in patients with hereditary neuropathy.	PubMed
41	Brent Michael Kious et al.	A Pilot Study of Creatine Monohydrate as an Augmenting Agent for ECT in Persons With Major Depressive Disorder.	Biblioteca Cochrane
42	Steven M. Hersch et al.	Creatine Safety, Tolerability, & Efficacy in Huntington's Disease (CREST-E).	Biblioteca Cochrane
43	Groeneveld GJ et al.	Few adverse effects of long-term creatine supplementation in a placebo-controlled trial.	Biblioteca Cochrane
44	International Society for Nutritional Psychiatry Research et al.	ISNPR Conference 2017 Abstracts.	Biblioteca Cochrane
45	Jeff Golini et al.	Kre-Celazine(®) as a viable treatment for juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis - a pilot study.	Biblioteca Cochrane
46	BERMON et al.	Effects of creatine monohydrate ingestion in sedentary and weight-trained older adults.	Wiley Online Library

47	G J Groeneveld et al.	A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis.	Wiley Library	Online
48	Susanne Andres et al.	Creatine and creatine forms intended for sports nutrition.	Wiley Library	Online
49	Alex Moroz MD et al.	Rehabilitation Interventions in Parkinson Disease.	Wiley Library	Online
50	Yasuhiro Hijikata et al.	Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy.	Wiley Library	Online
51	EFSA Panel on Dietetic Products and Nutrition and Allergies (NDA) et al.	Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to creatine and increased attention (ID 1524) and improvement of memory (ID 1528) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006.	Wiley Library	Online
52	B. Op 't Eijnde et al.	Effect of creatine supplementation on creatine and glycogen content in rat skeletal muscle.	Wiley Library	Online
53	Srikanth Ranganathan MS et al.	The 12 <sup>th</sup> International Symposium on ALS/MND: Scientific Advancements in Amyotrophic Lateral Sclerosis.	Wiley Library	Online
54	Ana Clara B. Marini MSc et al.	Short-Term Creatine Supplementation May Alleviate the Malnutrition-Inflammation Score and Lean Body Mass Loss in Hemodialysis Patients: A Pilot Randomized Placebo-Controlled Trial.	Wiley Library	Online
55	Maurizio Balestrino et al.	Beyond sports: Efficacy and safety of creatine supplementation in pathological or parapsychological conditions of brain and muscle.	Wiley Library	Online
56	Rajnish K. Chaturvedi et al.	Mitochondrial Approaches for Neuroprotection.	Wiley Library	Online
57	Patrik Brundin et al.	The Linked Clinical Trials initiative (LCT) for Parkinson's disease.	Wiley Library	Online
58	R. Balestrino et al.	Parkinson disease.	Wiley Library	Online
59	Toni S. Pearson MBBS et al.	Genetic mimics of cerebral palsy.	Wiley Library	Online

60	European Journal of Neurology Volume 14, Issue s1 et al.	FOCUSED WORKSHOPS.	Wiley Library	Online
61	Shamima Rahman et al.	Inborn errors of metabolism causing epilepsy.	Wiley Library	Online
62	Emma J Footitt et al.	Understanding the role of OXPHOS dysfunction in the pathogenesis of ECHS1 deficiency.	Wiley Library	Online
63	Tamsyn E. Van Rheenen et al.	Current understandings of the trajectory and emerging correlates of cognitive impairment in bipolar disorder: An overview of evidence.	Wiley Library	Online
64	Bipolar Disorders Volume 19, Issue S1 et al.	Posters.	Wiley Library	Online
65	The Journal of Physiology Volume 483, Issue suppl et al.	Human Physiology/Muscle Contraction.	Wiley Library	Online
66	Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle Volume 8, Issue 6 et al.	Abstracts of the 10th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting, Rome, Italy, 8–10 December 2017 (Part 1).	Wiley Library	Online
67	Movement Disorders Volume 31, Issue S2 et al.	Poster Session.	Wiley Library	Online
68	The Journal of Physiology Volume 539, Issue suppl et al.	Human Physiology.	Wiley Library	Online
69	Annals of Neurology Volume 72, Issue S16 et al.	2012 Annual Meeting Sunday, October 7, 2012 <i>Poster Session Abstracts</i> .	Wiley Library	Online
70	European Journal of Neurology Volume 11, Issue s2 et al	Poster Session 2, Monday 6 September.	Wiley Library	Online
71	Journal of Inherited Metabolic Disease Volume 34, Issue S3 et al.	Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.	Wiley Library	Online

72	Journal of Inherited Metabolic Disease Volume 30, Issue S1 et al.	Contents.	Wiley Library	Online
73	Journal of Inherited Metabolic Disease Volume 31, Issue S1 et al.	Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism - Lisboa, Portugal, 2–5 September, 2008.	Wiley Library	Online
74	Developmental Medicine & Child Neurology Volume 54, Issue s4 et al.	Abstracts.	Wiley Library	Online
75	Journal of Inherited Metabolic Disease Volume 33, Issue S1 et al.	Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.	Wiley Library	Online
76	Journal of Inherited Metabolic Disease Volume 39, Issue S1 et al.	SSIEM 2016 Annual Symposium - Abstracts.	Wiley Library	Online
77	Editorial Board et al.	Abstracts - SSIEM 42st Annual Symposium, Paris, France, 6-9 September, 2005.	Wiley Library	Online
78	Psychophysiology Volume 43, Issue s1 et al.	Poster Session Abstracts.	Wiley Library	Online
79	Epilepsia Volume 50, Issue s4 et al.	8th European Congress on Epileptology, Berlin, Germany, 21 – 25 September 2008.	Wiley Library	Online
80	Journal of Inherited Metabolic Disease Volume 35, Issue S1 et al.	Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.	Wiley Library	Online
81	Hepatology Volume 72, Issue S1 et al.	Posters.	Wiley Library	Online
82	Helvacioğlu et al.	Effect of Creatine on Rat Sciatic Nerve Injury: A Comparative Ultrastructural Study.	Biblioteca de la Salud	Virtual
83	Turner, Clare E et al.	Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation.	Biblioteca de la Salud	Virtual

84	Oertel, Wolfgang et al.	Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists.	Biblioteca Virtual de la Salud
85	Hu, Qi et al.	Lower serum uric acid levels in cerebral amyloid angiopathy: a pilot study.	Biblioteca Virtual de la Salud
86	Atassi, Nazem et al.	A phase I, pharmacokinetic, dosage escalation study of creatine monohydrate in subjects with amyotrophic lateral sclerosis.	Biblioteca Virtual de la Salud
87	Oláh, Judit et al.	Increased glucose metabolism and ATP level in brain tissue of Huntington's disease transgenic mice.	Biblioteca Virtual de la Salud
88	Wei, Yi-dong et al.	[Metabolic syndrome complicated by peripheral arterial disease: clinical study of 2115 cases].	Biblioteca Virtual de la Salud
89	Virmani, Ashraf et al.	Effects of metabolic modifiers such as carnitines, coenzyme Q10, and PUFAs against different forms of neurotoxic insults: metabolic inhibitors, MPTP, and methamphetamine.	Biblioteca Virtual de la Salud
90	Ellis, Amy Cameron et al.	The role of creatine in the management of amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders.	Biblioteca Virtual de la Salud
91	Cacic, M. et al.	Cytochrome c oxidase partial deficiency-associated Leigh disease presenting as an extrapyramidal syndrome.	Biblioteca Virtual de la Salud
92	Oz, Gülin et al.	In vivo monitoring of recovery from neurodegeneration in conditional transgenic SCA1 mice.	Biblioteca Virtual de la Salud
93	Welles, E. G. et al.	Composition of cerebrospinal fluid in healthy adult llamas.	Biblioteca Virtual de la Salud
94	Lim, Jung-Geun et al.	Glucagon-like peptide-1 protects NSC-34 motor neurons against glucosamine through Epac-mediated glucose uptake enhancement.	Biblioteca Virtual de la Salud
95	Brosnan, John T et al.	Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement.	Biblioteca Virtual de la Salud
96	Broom, Kerry A et al.	MRI and MRS alterations in the preclinical phase of murine prion disease: association with neuropathological and behavioural changes.	Biblioteca Virtual de la Salud

97	Groeneveld, G. J. et al.	Few adverse effects of long-term creatine supplementation in a placebo-controlled trial.	Biblioteca Virtual de la Salud
98	Andres, R.H. et al.	Effects of creatine treatment on survival and differentiation of GABA-ergic neurons in cultured striatal tissue.	Biblioteca Virtual de la Salud
99	Nilsson, S. E. et al.	Association of biochemical values with morbidity in the elderly: a population-based Swedish study of persons aged 82 or more years.	Biblioteca Virtual de la Salud
100	Tarnopolsky, M A. et al.	Potential benefits of creatine monohydrate supplementation in the elderly.	Biblioteca Virtual de la Salud
101	Jonsson, G et al.	Effects of GM1 ganglioside on developing and mature serotonin and noradrenaline neurons lesioned by selective neurotoxins.	Biblioteca Virtual de la Salud

Anexo 1: Tabla selección de artículos

## 9.2. ANEXO 2: TABLA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Número artículo	Título	Resumen	FREE FULL TEXT	Base de datos
1	Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists	We here review the current status of treatment options for motor and non-motor symptoms, and discuss current investigative strategies for disease modification. This review provides basic insights, mainly addressing basic scientists and non-specialists. It stresses the need to intensify therapeutic PD research and points out reasons why the translation of basic research to disease-modifying therapies has been unsuccessful so far.	✓	PubMed
2	Effect of creatine monohydrate on clinical progression in patients with Parkinson disease: a	<b>Importance:</b> There are no treatments available to slow or prevent the progression of Parkinson disease, despite its global prevalence and significant health care burden. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Exploratory Trials in Parkinson Disease program was established to promote discovery of potential therapies.	✓	PubMed

	randomized clinical trial.	<b>Objective:</b> To determine whether creatine monohydrate was more effective than placebo in slowing long-term clinical decline in participants with Parkinson disease.		
3	Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men	Our purpose was to determine the effects of creatine supplementation combined with resistance training on bone mineral content and density in older men.	✗	PubMed
4	Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults	Aging is associated with lower muscle mass and an increase in body fat. We examined whether creatine monohydrate (CrM) and conjugated linoleic acid (CLA) could enhance strength gains and improve body composition (i.e., increase fat-free mass (FFM); decrease body fat) following resistance exercise training in older adults (>65 y). Men (N = 19) and women (N = 20) completed six months of resistance exercise training with CrM (5g/d)+CLA (6g/d) or placebo with randomized, double blind, allocation.	✓	PubMed
5	Effects of creatine monohydrate ingestion in sedentary and weight-trained older adults	To investigate the effects of an oral creatine supplementation in older adults were randomly assigned to four equivalent subgroups (control-creatine; control-placebo; trained-creatine; trained-placebo) based on whether or not they took part in an 8-week strength training programme and an 8-week oral creatine monohydrate creatine supplementation programme.	✗	PubMed
6	The Additive Effects of Creatine Supplementation and Exercise Training in an Aging Population: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials	The role of creatine supplementation in young athletes and bodybuilders is well established including ergogenic properties of muscular hypertrophy, strength, power, and endurance. Whether the benefits of creatine supplementation translate to an aging population with moderate training stimulus remains unclear especially in regard to gender, creatine dose, and duration. This systematic review assessed whether creatine supplementation combined with exercise results in additive improvements in indices of skeletal muscle, bone, and mental health over exercise alone in healthy older adults.	✗	PubMed

7	Treatment with Creatine Monohydrate in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	<p><b>Background:</b> Although spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) has been classified as a motor neuron disease, several reports have indicated the primary involvement of skeletal muscle in the pathogenesis of this devastating disease. Recent studies reported decreased intramuscular creatine levels in skeletal muscles in both patients with SBMA and transgenic mouse models of SBMA, which appears to contribute to muscle weakness.</p> <p><b>Objective:</b> The present study aimed to examine the efficacy and safety of oral creatine supplementation to improve motor function in patients with SBMA.</p>	✓	PubMed
8	The role of creatine in the management of amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders	The purpose of this article is to provide a short, balanced review of the literature concerning creatine monohydrate in the treatment of ALS and related neurodegenerative diseases.	✗	PubMed
9	Creatine monohydrate in ALS: effects on strength, fatigue, respiratory status and ALSFRS	Our objective was to determine the effect of creatine monohydrate on disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS).	✓	PubMed
10	Creatine: endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement	Creatine and phosphocreatine serve not only as an intracellular buffer for adenosine triphosphate, but also as an energy shuttle for the movement of high-energy phosphates from mitochondrial sites of production to cytoplasmic sites of utilization. The spontaneous loss of creatine and of phosphocreatine to creatinine requires that creatine be continuously replaced; this occurs by a combination of diet and endogenous synthesis. Vegetarians obtain almost no dietary creatine. Creatine synthesis makes major demands on the metabolism of glycine, arginine, and methionine. Large doses of creatine monohydrate are widely taken, particularly by athletes, as an ergogenic supplement; creatine supplements are also taken by patients suffering from gyrate atrophy, muscular dystrophy, and neurodegenerative diseases. Children with inborn errors of creatine synthesis or transport present with severe neurological symptoms and a profound depletion of	✗	PubMed

		brain creatine. It is evident that creatine plays a critical, though underappreciated, role in brain function.		
11	The effect of creatine and coenzyme q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease	<b>Background:</b> To investigate the effect of creatine and coenzyme Q10 (CoQ10) combination therapy on mild cognitive impairment (MCI) in Parkinson's disease (PD; PD-MCI) and its influences on plasma phospholipid (PL) levels in PD-MCI.	✓	PubMed
12	Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease	<b>Background:</b> Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) comprises a large variety of different forms of motor and sensory neuropathies. The most frequent are demyelinating forms (CMT1) and axonal forms (CMT2). The molecular basis of several CMT forms has been clarified during the last 15 years. Since muscle wasting and sensory disturbance are the main features of these syndromes, treatments aim to improve motor impairment and sensory disturbances. Specific treatment trials are rare.  <b>Objectives:</b> The objective was to review systematically all randomised and quasi-randomised studies of any treatment for CMT.	✗	PubMed
13	Exercise and nutritional interventions for improving aging muscle health	Skeletal muscle mass declines with age (i.e., sarcopenia) resulting in muscle weakness and functional limitations. Sarcopenia has been associated with physiological changes in muscle morphology, protein and hormonal kinetics, insulin resistance, inflammation, and oxidative stress. The purpose of this review is to highlight how exercise and nutritional intervention strategies may benefit aging muscle. It is well known that resistance exercise training increases muscle strength and size and evidence also suggests that resistance training can increase mitochondrial content and decrease oxidative stress in older adults. Recent findings suggest that fast-velocity resistance exercise may be an effective intervention for older adults to enhance muscle power and functional capacity. Aerobic exercise training may also benefit aging skeletal muscle by enhancing mitochondrial bioenergetics, improving insulin sensitivity, and/or decreasing oxidative stress. In addition to exercise, creatine monohydrate, milk-based proteins, and essential fatty acids all have biological effects which could enhance some of the physiological adaptations from exercise training	✗	PubMed

		in older adults. Additional research is needed to determine whether skeletal muscle adaptations to increased activity in older adults are further enhanced with effective nutritional interventions and whether this is due to enhanced muscle protein synthesis, improved mitochondrial function, and/or a reduced inflammatory response.		
15	The potential benefits of creatine and conjugated linoleic acid as adjuncts to resistance training in older adults	Human aging is associated with a significant reduction in muscle mass (sarcopenia) resulting in muscle weakness and functional limitations in the elderly. Sarcopenia has been associated with mitochondrial dysfunction and the accumulation of mtDNA deletions. Creatine monohydrate (CrM) and conjugated linoleic acid (CLA) have biological effects that could enhance some of the beneficial effects of resistance training in older adults (i.e., up arrow fat-free mass, down arrow total body fat). Our studies, and several others, have found that CrM enhanced the resistance exercise mediated gains in fat-free mass and strength. More recently, we found that the addition of CLA also lead to a significant reduction of body fat after six months of resistance training in older adults. Future studies are required to determine whether the mitochondrial adaptations to resistance exercise in older adults are further enhanced with CrM supplementation and whether this is due to increased recruitment of satellite cells. It will also be important to determine whether these changes are maintained over a longer time period.	✘	PubMed
16	The CREST-E study of creatine for Huntington disease: A randomized controlled trial	<b>Objective:</b> To investigate whether creatine administration could slow progressive functional decline in adults with early symptoms of Huntington disease.	✓	PubMed
17	Targeting cellular energy production in neurological disorders	This review will highlight the biological function of each of the above mentioned compounds followed by a discussion of their utility in animal models and human neurological disease. The balance of this work will be comprised of discussions on the therapeutic applications of creatine and coenzyme Q(10).	✘	PubMed
18	Effect of creatine monohydrate in improving cellular energetics and muscle strength in ambulatory Duchenne	Randomized, placebo-controlled single blinded study was carried out to evaluate the effect of oral creatine supplementation on cellular energetics, manual muscle test (MMT) score and functional status in steroid-naive, ambulatory boys suffering with Duchenne muscular dystrophy	✘	PubMed

	muscular dystrophy patients: a randomized, placebo-controlled 31P MRS study			
20	Potential benefits of creatine monohydrate supplementation in the elderly	Creatine plays a role in cellular energy metabolism and potentially has a role in protein metabolism. Creatine monohydrate supplementation has been shown to result in an increase in skeletal muscle total and phosphocreatine concentration, increase fat-free mass, and enhance high-intensity exercise performance in young healthy men and women. Recent evidence has also demonstrated a neuroprotective effect of creatine monohydrate supplementation in animal models of Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and after ischemia. A low total and phosphocreatine concentration has been reported in human skeletal muscle from aged individuals and those with neuromuscular disorders. A few studies of creatine monohydrate supplementation in the elderly have not shown convincing evidence of a beneficial effect with respect to muscle mass and/or function. Future studies will be required to address the potential for creatine monohydrate supplementation to attenuate age-related muscle atrophy and strength loss, as well as to protect against age-dependent neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease.	x	PubMed
21	Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with Parkinson disease: a randomized trial	<b>Background:</b> Persons with Parkinson disease (PD) exhibit decreased muscular fitness including decreased muscle mass, muscle strength, bioenergetic capabilities and increased fatigability. <b>Objective:</b> This purpose of this investigation was to evaluate the therapeutic effects of resistance training with and without creatine supplementation in patients with mild to moderate PD.	x	PubMed
22	Nutritional consideration in the aging athlete	<b>Objective:</b> To evaluate the evidence for dietary recommendations in older adult athletes. <b>Design:</b> Interpretive review of the literature.	x	PubMed
25	A randomized sequential trial of	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal disease with no cure. In a transgenic mouse model of ALS, creatine monohydrate showed a promising increase in survival. We performed a double-blind,		PubMed

	creatine in amyotrophic lateral sclerosis	placebo-controlled, sequential clinical trial to assess the effect of creatine monohydrate on survival and disease progression in patients with ALS. Between June 2000 and December 2001, 175 patients with probable, probable-laboratory supported, or definite ALS were randomly assigned to receive either creatine monohydrate or placebo 10 gm daily. A sequential trial design was used with death, persistent assisted ventilation, or tracheostomy as primary end points. Secondary outcome measurements were rate of decline of isometric arm muscle strength, forced vital capacity, functional status, and quality of life. The trial was stopped when the null hypothesis of indifference was accepted. Creatine did not affect survival (cumulative survival probability of 0.70 in the creatine group vs 0.68 in the placebo group at 12 months, and 0.52 in the creatine group vs 0.47 in the placebo group at 16 months), or the rate of decline of functional measurements. Creatine intake did not cause important adverse reactions. This placebo-controlled trial did not find evidence of a beneficial effect of creatine monohydrate on survival or disease progression in patients with ALS.	×	
27	Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults	We sought to determine whether creatine monohydrate (CrM) supplementation would enhance the increases in strength and fat-free mass that develop during resistance exercise training in older adults.	×	PubMed
28	Clinical use of creatine in neuromuscular and neurometabolic disorders	Many of the neuromuscular (e.g., muscular dystrophy) and neurometabolic (e.g., mitochondrial cytopathies) disorders share similar final common pathways of cellular dysfunction that may be favorably influenced by creatine monohydrate (CrM) supplementation.	×	PubMed
29	Creatine supplementation improves muscular performance in older women	Muscle power and strength decrease with age leading to reduced independence and increased health risk from falls. Creatine supplementation can increase muscle power and strength. The purpose of this study was to examine the effects of 7 days of creatine supplementation on body composition, muscular strength, and lower-body motor functional performance in older women.	×	PubMed

30	Creatine monohydrate supplementation does not increase muscle strength, lean body mass, or muscle phosphocreatine in patients with myotonic dystrophy type 1	Creatine monohydrate (CrM) supplementation may increase strength in some types of muscular dystrophy. A recent study in myotonic muscular dystrophy type 1 (DM1) did not find a significant treatment effect, but measurements of muscle phosphocreatine (PCr) were not performed.	✘	PubMed
31	A phase I, pharmacokinetic, dosage escalation study of creatine monohydrate in subjects with amyotrophic lateral sclerosis	Creatine monohydrate (creatine) has potential neuroprotective properties and is a commonly used supplement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and other neurodegenerative disorders. Minimum therapeutic and maximum tolerated dosages of creatine are not yet known, nor is it known what systemic plasma concentrations result from specific dosage regimens. The objectives of this study were to establish steady-state plasma pharmacokinetics of creatine at several dosages, and to evaluate the effects of creatine on brain metabolites using proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS).	✓	PubMed
32	Few adverse effects of long-term creatine supplementation in a placebo-controlled trial	Although oral creatine supplementation is very popular among athletes, no prospective placebo-controlled studies on the adverse effects of long-term supplementation have yet been conducted. We performed a double-blind, placebo-controlled trial of creatine monohydrate in patients with the neurodegenerative disease amyotrophic lateral sclerosis, because of the neuroprotective effects it was shown to have in animal experiments. The purpose of this paper is to compare the adverse effects, and to describe the effects on indirect markers of renal function of long-term creatine supplementation.	✘	PubMed
35	Creatine supplementation post-exercise does not enhance training-induced adaptations	<b>Purpose:</b> The present study evaluated the effects of creatine monohydrate (CrM) consumption post-exercise on body composition and muscle strength in middle to older males following a 12-week resistance training program.	✓	PubMed

	in middle to older aged males			
36	Creatine monohydrate in myotonic dystrophy: a double-blind, placebo-controlled clinical study	We assessed safety and efficacy of creatine monohydrate (Cr) in myotonic dystrophy (DM1) in a double-blind, cross-over trial. Thirty-four patients with defined DM1 were randomized to receive Cr and placebo for eight weeks (10.6 g day 1-10, 5.3 g day 11-56) in one of 2 treatment sequences. There was no significant improvement using manual and quantitative muscle strength, daily-life activities, and patients' own global assessment comparing verum with placebo administration. Cr supplementation was well tolerated without clinically relevant side effects, but did not result in significant improvement of muscle strength or daily-life activities.	✘	PubMed
49	Rehabilitation Interventions in Parkinson Disease	This self-directed learning module provides an evidence-based update of exercise-based rehabilitation interventions to treat Parkinson disease (PD). It is part of the study guide on stroke and neurodegenerative disorders in the Self-Directed Physiatric Education Program for practitioners and trainees in physical medicine and rehabilitation. This focused review emphasizes treatment of locomotion deficits, upper limb motor control deficits, and hypokinetic dysarthria. New dopaminergic agents and deep brain stimulation are facilitating longer periods of functional stability for patients with PD. Adjunctive exercise-based treatments can therefore be applied over longer periods of time to optimize function before inevitable decline from this neurodegenerative disease. As function deteriorates in patients with PD, the role of caregivers becomes more critical, thus training caregivers is of paramount importance to help maintain a safe environment and limit caregiver anxiety and depression. The overall goal of this article is to enhance the learner's existing practice techniques used to treat PD through exercise-based intervention methods.	✘	Wiley Online Library
50	Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy	The aim of this study was to explore the pathomechanism underlying the reduction of serum creatinine (Cr) concentrations in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA).	✓	Wiley Online Library
51	Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to creatine and increased attention (ID 1524) and	Following a request from the European Commission, the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies was asked to provide a scientific opinion on a list of health claims pursuant to Article 13 of Regulation (EC) No 1924/2006. This opinion addresses the scientific substantiation of health claims in relation to creatine and increased attention and improvement of memory. The scientific substantiation is based on the information provided by the Member States in the consolidated list of	✘	Wiley Online Library

	improvement of memory (ID 1528) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006	Article 13 health claims and references that EFSA has received from Member States or directly from stakeholders. The food constituent that is the subject of the health claims is creatine. The Panel considers that creatine is sufficiently characterised.		
53	The 12 <sup>th</sup> International Symposium on ALS/MND: Scientific Advancements in Amyotrophic Lateral Sclerosis	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a relentlessly rapid and progressive neurodegenerative disease that targets motor neurons in the spinal cord, cortex and the brain stem. Motor neuron degeneration leads to progressive paralysis and death, typically within 4 years after diagnosis. The molecular mechanisms that regulate selective motor neuron loss during ALS remain unclear, though many hypotheses including glutamate excitotoxicity, reactive oxygen species (ROS), mitochondrial dysfunction and cytoskeletal abnormalities have been proposed (1). We review the recent scientific progress as presented during the 12th International Symposium on ALS/MND and highlight some of the exciting new findings in this expanding area of research.	✓	Wiley Online Library
55	Beyond sports: Efficacy and safety of creatine supplementation in pathological or paraphysiological conditions of brain and muscle	Creatine is pivotal in energy metabolism of muscle and brain cells, both in physiological and in pathological conditions. Additionally, creatine facilitates the differentiation of muscle and neuronal cells. Evidence of effectiveness of creatine supplementation in improving several clinical conditions is now substantial, and we review it in this paper. In hereditary diseases where its synthesis is impaired, creatine has a disease-modifying capacity, especially when started soon after birth. Strong evidence, including a Cochrane meta-analysis, shows that it improves muscular strength and general well-being in muscular dystrophies. Significant evidence exists also of its effectiveness in secondary prevention of statin myopathy and of treatment-resistant depression in women. Vegetarians and vegans do not consume any dietary creatine and must synthesize all they need, spending most of their methylation capacity. Nevertheless, they have a lower muscular concentration of creatine. Creatine supplementation has proved effective in increasing muscular and neuropsychological performance in vegetarians or vegans and should, therefore, be recommended especially in those of them who are athletes, heavy-duty laborers or who undergo intense mental effort. Convincing evidence also exists of creatine effectiveness in muscular atrophy and sarcopenia in the elderly, and in brain energy shortage (mental fatigue, sleep deprivation, environmental hypoxia as in mountain climbing, and advanced age). Furthermore, we review more	✗	Wiley Online Library

		randomized, placebo-controlled trials showing that creatine supplementation is safe up to 20 g/d, with a possible caveat only in people with kidney disease. We trust that the evidence we review will be translated into clinical practice and will spur more research on these subjects.		
58	Parkinson disease	Parkinson disease (PD) is the most common neurodegenerative movement disorder. In Europe, prevalence and incidence rates for PD are estimated at approximately 108–257/100 000 and 11–19/100 000 per year, respectively. Risk factors include age, male gender and some environmental factors. The aetiology of the disease in most patients is unknown, but different genetic causes have been identified. Although familial forms of PD account for only 5%–15% of cases, studies on these families provided interesting insight on the genetics and the pathogenesis of the disease allowing the identification of genes implicated in its pathogenesis and offering critical insights into the mechanisms of disease. The cardinal motor symptoms of PD are tremor, rigidity, bradykinesia/akinesia and postural instability, but the clinical picture includes other motor and non-motor symptoms. Its diagnosis is principally clinical, although specific investigations can help the differential diagnosis from other forms of parkinsonism. Pathologically, PD is characterized by the loss of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra and by accumulation of misfolded $\alpha$ -synuclein, which is found in intra-cytoplasmic inclusions called Lewy bodies. Currently available treatments offer good control of motor symptoms but do not modify the evolution of the disease. This article is intended to provide a comprehensive, general and practical review of PD for the general neurologist.	*	Wiley Online Library

Anexo 2: Tabla selección de artículos

9.3. ANEXO 3: CUANTIFICACIÓN ARTÍCULOS PARA GRÁFICO DE BARRAS

Bases de datos	Efectos	Artículos	Total artículos
PubMed	Aumento de la energía celular	34	463
	Fuerza y masa muscular	253	
	Función cognitiva	30	
	Gestión de la glucosa	46	
	Neuroprotección y salud del corazón	41	
	Mejoras en enfermedades neurodegenerativas	27	
	Antiinflamatorio e inmunomodulador	20	
	Salud reproductiva	12	
Biblioteca Cochrane	Aumento de la energía celular	18	296
	Fuerza y masa muscular	183	
	Función cognitiva	15	
	Gestión de la glucosa	35	
	Neuroprotección y salud del corazón	33	
	Mejoras en enfermedades neurodegenerativas	6	
	Antiinflamatorio e inmunomodulador	5	
	Salud reproductiva	1	
Wiley Online Library	Aumento de la energía celular	66	334
	Fuerza y masa muscular	43	
	Función cognitiva	31	
	Gestión de la glucosa	46	
	Neuroprotección y salud del corazón	48	
	Mejoras en enfermedades neurodegenerativas	46	
	Antiinflamatorio e inmunomodulador	15	
	Salud reproductiva	39	
Scielo	-	-	0
Dialnet	Aumento de la energía celular	4	44
	Fuerza y masa muscular	27	
	Función cognitiva	5	
	Gestión de la glucosa	3	
	Neuroprotección y salud del corazón	1	
	Mejoras en enfermedades neurodegenerativas	3	
	Antiinflamatorio e inmunomodulador	1	
	Salud reproductiva	0	
Biblioteca Virtual de la Salud	Aumento de la energía celular	235	3.691
	Fuerza y masa muscular	448	
	Función cognitiva	160	
	Gestión de la glucosa	1.591	
	Neuroprotección y salud del corazón	951	
	Mejoras en enfermedades neurodegenerativas	151	
	Antiinflamatorio e inmunomodulador	106	
	Salud reproductiva	49	

Anexo 3: Total búsqueda artículos Creatina Monohidrato

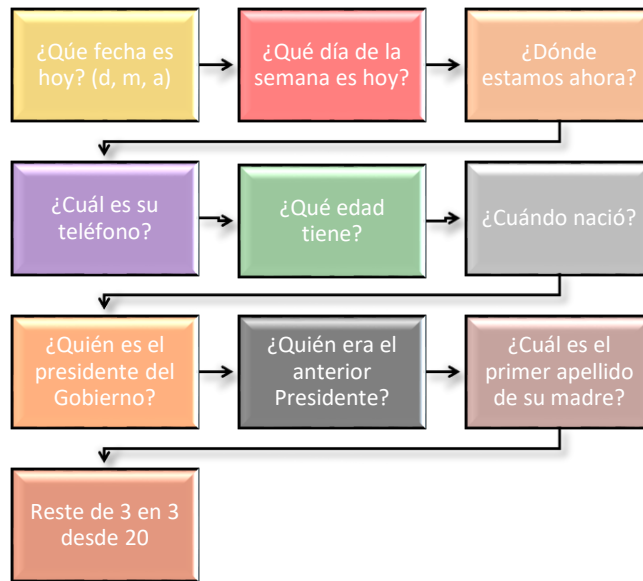
9.4. ANEXO 4: CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE CASTELLÓN DE LA PLANA

Centro de AP de Castellón de la Plana	Tipo de centro	Dirección	Teléfono
9 de Octubre	Consultorio	C/ Trullols, 3 Castellón de la Plana 12001	96 472 68 90
Barranquet - Perpetuo Socorro	Centro de Salud	C/ Llarg, 70 Castellón de la Plana 12004	96 472 64 50
Benadresa	Consultorio Auxiliar	C/ Cuadra Breva, s/n Castellón de la Plana 12006	96 425 08 40
Casalduch	Centro de Salud	C/ Maestro Vives, 2-4 Castellón de la Plana 12005	96 422 82 50
Castalia	Consultorio	C/ Maestro Albeniz, 1 Castellón de la Plana 12004	96 455 87 50
El Grao	Consultorio	C/ Churruca, 13 Castelló de la Plana/Castellón de la Plana 12100	96 439 06 66
Fernando Católico-Peri	Centro de Salud	C/ Fernando el Católico, esq. c/Carcagente, s/n Castelló de la Plana	96 439 04 50
Grupo Reyes	Consultorio Auxiliar	C/ Maestro Guerrero, s/n Castellón de la Plana 12006	96 425 23 06
Illes Columbretes	Centro de Salud	Pl. Illes Columbretes, s/n Castelló de la Plana/Castellón de la Plana	96 455 89 50
La Salera	Consultorio Auxiliar	C/ Cuadra Salera, s/n Castellón de la Plana 12006	96 424 57 78
Palleter	Centro de Salud	Pl. Palleter, s/n Castellón de la Plana 12005	96 421 70 20
Pintor Sorolla	Centro de Salud	Pl. Pintor Sorolla, 1 Castellón de la Plana 12006	96 424 00 22
Pl. Constitución	Consultorio	C/ Cuevas de Vinromà, s/n Castellón de la Plana 12005	96 420 57 00
Rafalafena	Centro de Salud	C/ Moncófar, 39 Castellón de la Plana 12003	96 472 34 50
San Lorenzo	Consultorio Auxiliar	C/ Tossal del Rei, 7 Castellón de la Plana 12006	96 420 12 98
Sant Agustí	Centro de Salud	Av. Diputació, s/n Castellón de la Plana 12004	96 425 07 04

Anexo 4: Centros de AP en Castellón de la Plana.<sup>32</sup>

9.5. ANEXO 5: TEST COGNITIVOS

9.5.1. ANEXO 5.1.: TEST DE PFEIFFER



Anexo 5: Test de Pfeiffer<sup>14</sup>

9.5.2. ANEXO 5.2.: FOTOTEST

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**1. Denominación (Den)**  
 Enséñele la lámina con las fotos y pídale que las nombre. Dé 1 punto por cada respuesta correcta; en caso de error o no respuesta, indíquele el nombre correcto y no le dé ningún punto. (Una vez concluya esta tarea retire la lámina y apártela de la vista del sujeto.)

**2. Fluidez verbal (FH/FM)**  
 a) «Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres que recuerde» (comience siempre por el sexo contrario) (No dé ejemplos, conceda 30 s y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé 1 punto por cada nombre correcto. No puntúe los nombres similares (Mari-María, Pepe-José, Dolores-Lola, etc.).  
 b) «Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres (mismo sexo) que recuerde» (termine preguntando por el mismo sexo). No dé ejemplos. Conceda 30 s y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé 1 punto por cada nombre correcto. No puntúe los nombres similares (Mari-María, Pepe-José, etc.).

**3. Recuerdo**  
 a) Recuerdo libre (RL): «Recuerdo qué fotos había en la lámina que le enseñé antes». (Máximo 20 s.) Dé 2 puntos por cada respuesta correcta.  
 b) Recuerdo facilitado (RF): ofrézcale como pista y ayuda la «categoría» de las imágenes que no haya recordado espontáneamente anteriormente diciéndole, por ejemplo: «También había una fruta, ¿la recuerda?». Dé 1 punto por cada respuesta correcta.

Categoría	Fotos	Den	RL*	RF	Fluidez hombres (FH)	Fluidez mujeres (FM)
Juego	Cartas					
Vehículo	Coche					
Fruta	Pera					
Inst. musical	Trompeta					
Prenda vestir	Zapatos					
Cubierto	Cuchara					
Subtotales						
Total Test de las Fotos (Den + RL + RF + FH + FM)						

\*2 puntos por respuesta correcta.

9.5.3. ANEXO 5.3. MINI-EXAMEN COGNITIVO DE LOBO

	Ítems	Puntuación
<b>Parte A. Preguntas (21 puntos)</b>	Cinco de orientación temporal (día, mes, año, etc.)	0-5
	Cinco de orientación espacial (país, ciudad, etc.)	0-5
	Uno (registro y aprendizaje de tres palabras)	0-3
	Uno de atención y cálculo <sup>a</sup>	0-5
	Una pregunta (recuerdo de las tres palabras) <sup>b</sup>	0-3
<b>Parte B. Test de papel y lápiz (9 puntos)</b>	Uno (nombrar un lápiz y reloj)	0-2
	Uno (repetir una frase)	0-1
	Uno (realizar una orden de tres acciones)	0-3
	Uno (leer y obedecer un escrito; cerrar los ojos)	0-1
	Uno (escribir una sentencia libre)	0-1
	Uno (dibujar pentágonos entrelazados)	0-1
<b>Total</b>		<b>0-30</b>

<sup>a</sup> Serie de restas sucesivas de siete, o deletreo de 'mundo' al revés; podía elegirse una de estas propuestas o ambas; <sup>b</sup> Se cuentan como aciertos sólo las palabras correctas.

*Anexo 7: Mini-Examen Cognitivo de Lobo.<sup>13</sup>*

9.6. ANEXO 6: CONSENTIMIENTO INFORMADO

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Título del estudio:** Efecto de la creatina monohidrato en personas mayores y su correlación con enfermedades neurodegenerativas. Ensayo clínico aleatorizado.

**Investigador principal:** Eric Valls Llorens.

Todos los datos y documentos personales serán guardados y preservados en intimidad y privacidad personal cumpliendo con la “Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales”. Por ello, el investigador principal será el encargado de informar y contestar todas las dudas de los participantes, así como la persona de contacto en caso de urgencia o de abandono.

**Yo,.....con DNI.....:**

-Declaro que he asistido a la reunión informativa del estudio.

-Se me ha entregado una copia del consentimiento informado, con data y firma del responsable del estudio.

-He contado con el tiempo y oportunidad para preguntar dudas sobre el estudio y de participación voluntaria para recoger los datos personales.

Así pues:

**Acepto** \_\_\_\_\_

**No acepto** \_\_\_\_\_

Mi consentimiento para la participación en el estudio propuesto.

En caso de que los resultados proporcionen datos significativos:

**Quiero ser informado** \_\_\_\_\_

**No quiero ser informado** \_\_\_\_\_

**Fecha y Firma del participante:**

“Señalo que he explicado las características y los objetivos del estudio. Esta persona da su consentimiento por medio de su firma y con fecha de este documento”

**Fecha y firma del investigador:**

9.7. ANEXO 7: CUESTIONARIO INICIAL

**CUESTIONARIO INICIAL**

**DATOS PERSONALES:**

**CÓDIGO:**

Nombre		
Sexo		
Edad y Fecha de nacimiento		
Centro de Atención Primaria		
Telefono de contacto propio		
Nombre y teléfono de contacto de la persona responsable, en caso de ser necesario		
E-mail		

**DATOS ANTROPOMÉTRICOS:**

Peso (Kg):	
Altura (Cm):	

**HISTORIA CLÍNICA:**

1. ¿Presenta alguna enfermedad neurodegenerativa? Si  No  En caso afirmativo, indique cuál: \_\_\_\_\_
2. En caso de presentar alguna enfermedad neurodegenerativa, ¿recibe algún tipo de tratamiento?: Si  No  En caso afirmativo, indique cuál: \_\_\_\_\_
3. ¿Ha sufrido alguna lesión/enfermedad durante estos últimos años? Si  No  En caso afirmativo, indique cuál: \_\_\_\_\_

**HÁBITOS TÓXICOS:**

1. ¿Fumador/a? Si  No  En caso afirmativo, indique cantidad: \_\_\_\_\_
2. ¿Consume alcohol de forma regular? (>3 veces/semana): Si  No
3. ¿Es sedentario (<150 minutos/semana)? Si  No  En caso negativo, indique cuantos días práctica deporte a la semana: \_\_\_\_\_
4. ¿Consume drogas/medicamentos? Si  No  En caso afirmativo, indique cuáles: \_\_\_\_\_
5. Otros:

**Fecha y firma del participante:**

9.8. ANEXO 8: CUESTIONARIO DE HÁBITOS DIETÉTICOS

**CUESTIONARIO DE HÁBITOS DIETÉTICOS**

**HISTORIA DIETÉTICA:**

**CÓDIGO:**

- **RECORDATORIO 24H:**

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

	Alimentos	F	P	E	C	Preparación	Raciones	Cantidad (g)
Desayuno								
Hora								
Almuerzo								
Hora								
Comida								
Hora								
Merienda								
Hora								
Cena								
Hora								
Resopón								
Hora								
Entre horas								

F= fresco P= precocinado E= elaborado C=cocinado

- **CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO:**

Nombre \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Alimentos	Consumo		Veces/día	Veces/semana	Veces/mes	Cantidad ración
	Si	No				
Pan (blanco, tostado, etc.)						
Pan integral						
Arroz						
Pasta blanca (macarrones, etc.)						
Pasta integral (macarrones, etc.)						
Cereales de almuerzo						
Leche entera						
Leche desnatada						
Queso fresco						
Queso curado						
Yogurt entero						

Yogurt desnatado						
Legumbres (garbanzos, etc.)						
Pescado blanco (merluza, etc.)						
Pescado azul (atún, etc.)						
Carne blanca (pollo, etc.)						
Carne roja (ternera, etc.)						
Aceite de oliva (virgen extra, virgen, etc.)						
Aceite de girasol						

• **ALERGIAS:**

- ¿Presenta alguna alergia alimentaria? Si  No  En caso afirmativo, indique cuál: \_\_\_\_\_
- ¿Toma alguna medicación para la alergia? Si  No  En caso afirmativo, indique cuál: \_\_\_\_\_

• **ACTIVIDAD FÍSICA**

- ¿Realiza ejercicio físico a lo largo de la semana (pj: caminar, correr, pesas...)? Si   
No  En caso afirmativo, indique que ejercicio realiza y cuantas veces por semana: \_\_\_\_\_
- Indique la intensidad del ejercicio físico: Ligera  Moderada  Intensa
- ¿Realiza alguna actividad que ejercite la mente (sudokus, etc.)? Si  No   
En caso afirmativo, indique cuál: \_\_\_\_\_

Anexo 8: Cuestionario de hábitos dietéticos.

9.9. ANEXO 9: PRESUPUESTO

FUENTE DE RECURSOS		CANTIDAD	PRECIO/UNIDAD	TOTAL
MATERIAL FUNGIBLE	Lápices, bolígrafos y goma de borrar.	-	50 €	50 €
	Hojas del cuestionario inicial (paquetes de 100 unidades)	1 paquetes	1,35 € / 0,0135 € cada hoja por paciente	1,35 € / 0,0135 € cada hoja por paciente
	Hojas de consentimiento informado (paquetes de 100 unidades)	1 paquetes	1,35 € / 0,0135 € cada hoja por paciente	1,35 € / 0,0135 € cada hoja por paciente
	Hojas de los test de evaluación de la función cognitiva (son 3 test equivalente a 3 hojas diferentes) (paquetes de 100 unidades)	1 + 1 + 1 = 15 paquetes	1,35 € / 0,0135 € cada hoja por paciente	4,05 € (los 3 paquetes) / 0,0405 € las tres hojas por paciente
	Bolsas de creatina monohidrato Creampure (1 Kg)	100,8 Kg/persona/2 años	12 €/bolsa 1 Kg	1.209,6 €
	Bolsas de electrolitos (0,5 Kg)	100,8 Kg/persona/2 años	12 €/ bolsa 0,5 Kg	2.419,2 €
<b>TOTAL</b>				<b>3.678,46 €</b>

Anexo 9: Costes variables

FUENTE DE RECURSOS		CANTIDAD	PRECIO/UNIDAD	TOTAL
MATERIAL NO FUNGIBLE	Ordenadores portátiles	3 unidades	500 €	1.500 €
	DEXA	1 unidad	25.000 €	25.000 €
	Disco duro	1 unidad	50	50 €
PERSONAL	Becario	1	491,42 €/ mes	4.422,78 €/ 9 meses
	Estadístico	1 (dos packs)	250 €	500 €
	Evaluador	1	1.600 €/mes	14.400 €/9 meses
	Médicos de los centros de AP	5 por cada centro de AP = 80 médicos	-	-
	Nutricionistas del centro de AP	1 por cada centro de AP = 16 nutricionistas	-	-
	Investigador principal	1	-	-
<b>TOTAL</b>				<b>45.872,78 €</b>

Anexo 9: Costes fijos.

Sabiendo el presupuesto necesario, se buscaran diversas ayudas para el campo de la investigación como:

- Becas de Introducción a la Investigación de la Universidad de Lleida.<sup>41</sup>
- Becas, ayudas y premios del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, como el Programa Estatal de Fomento de la Investigación Científica y Técnica de Excelencia.<sup>42</sup>
- Además, se solicitarán otras becas/ayudas a nivel de la Comunitat Valenciana; como por ejemplo, la beca de investigación científica, el desarrollo tecnológico y la innovación (I+D+I) de la Generalitat Valenciana.<sup>43</sup>
- Por último, se intentara firmar un convenio de compra al por mayor con el proveedor, de las bolsas de creatina monohidrato y de los electrólitos, con el objetivo de reducir los costes finales de compra.