

Efectos neuropsiquiátricos de la creatina: ¿Qué concluye la evidencia preclínica y clínica?

Maximiliano Abarca¹, Alejandra González², Isabel Dosa², Isadora León³, Marcelo Arancibia^{3,4,5,*}.

Neuropsychiatric Effects of Creatine: What Does the Preclinical and Clinical Evidence Conclude?

RESUMEN

La creatina es un compuesto con potenciales efectos neuropsiquiátricos.

Objetivo: Evaluar el impacto de la suplementación con creatina en los trastornos afectivos y la función cognitiva. **Métodos:** Se analizaron estudios relevantes desarrollados en modelos animales no humanos (evidencia preclínica) y en humanos (evidencia clínica), para discutir los potenciales mecanismos de acción y la efectividad en distintos escenarios clínicos, respectivamente. **Resultados:** Inicialmente, describimos la actividad de la creatina a nivel cerebral, destacando su rol bioenergético y sobre la modulación de vías relacionadas con la neurodegeneración, neuroinflamación y plasticidad sináptica. La creatina ha demostrado un efecto significativo como adyuvante en la terapia de los trastornos afectivos y como potenciador de distintas dimensiones de la función cognitiva. **Conclusiones:** Estos resultados se han obtenido desde estudios con diseño observacional, experimental y desde revisiones sistemáticas con metaanálisis. Se requieren estudios adicionales para validar estos efectos y establecer protocolos de administración en diferentes grupos poblacionales y en algunos más particulares, como vegetarianos, mujeres y sujetos expuestos a alta demanda cognitiva o estrés. Asimismo, el potencial efecto sobre personas con bipolaridad es más incierto.

Palabras clave: Cerebro; Cognición; Creatina; Metabolismo energético; Trastornos afectivos.

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile.

²Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

³Laboratorio de Genética de Enfermedades Neuropsiquiátricas, Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Independencia, Chile.

⁴Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁵Centro de Estudios Traslacionales en Estrés y Salud Mental (C-ESTRES), Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

*Correspondencia: Marcelo Arancibia / marcelo.arancibiam@uv.cl
Angamos 655, Reñaca, Viña del Mar, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 30 de mayo de 2025.

Aceptado: 05 de diciembre de 2025.

ABSTRACT

*Creatine is a compound with putative neuropsychiatric effects. **Aim:** To assess the impact of creatine supplementation on affective disorders and cognitive function. **Methods:** Relevant studies developed in non-human animal models (preclinical evidence) and in humans (clinical evidence) were analyzed to discuss potential mechanisms of action and effectiveness in different clinical scenarios, respectively. **Results:** Initially, we describe the activity of creatine at the brain level, highlighting its bioenergetic role and its role in modulating pathways related to neurodegeneration, neuroinflammation and synaptic plasticity. Creatine has shown a significant effect as an adjuvant in the therapy of affective disorders and as an enhancer of different dimensions of cognitive function. **Conclusions:** These results have been obtained from studies with observational and experimental design and from systematic reviews with meta-analysis. Further studies are required to validate these effects and to establish administration protocols in different population groups and in some more particular ones, such as vegetarians, women and subjects exposed to high cognitive demand or stress. Likewise, the potential effect on people with bipolar disorder is more uncertain.*

Keywords: *Affective disorders; Brain; Cognition; Creatine; Energy metabolism.*

La creatina es un compuesto nitrogenado esencial para el metabolismo energético, especialmente en tejidos de alta demanda energética, como el músculo esquelético y el cerebro¹. Su función es suministrar energía inmediata mediante la regeneración de trifosfato de adenosina (ATP)², la principal fuente de energía celular³. Un 95% de la creatina se almacena en el músculo esquelético y un 5% en el cerebro, donde desempeña un papel fundamental en el equilibrio energético neuronal y glial⁴. Dado que el cerebro requiere una constante renovación de ATP, especialmente durante períodos de alta actividad neuronal, la creatina facilita este proceso mediante el sistema fosfocreatina/creatina quinasa⁵ (Figura 1).

Más allá de su rol energético, la creatina

posee efectos pleiotrópicos que convergen en la neuroprotección, como la reducción del estrés oxidativo y la regulación de enzimas como la Na⁺/K⁺-ATPasa y la vía CaMKII/CREB, involucrada en la plasticidad sináptica⁸, fenómeno biológico fundamental para la recuperación de los trastornos neuropsiquiátricos. Otro mecanismo propuesto es el aumento de la síntesis de neurotransmisores⁹.

Si bien la creatina se ha utilizado tradicionalmente para mejorar el rendimiento físico, estudios recientes sugieren que también influye en el procesamiento cognitivo y el estado anímico¹⁰. Esta revisión narrativa examina la evidencia actual sobre los efectos de la creatina en los trastornos afectivos y la función cognitiva, desde la evidencia preclínica y clínica.

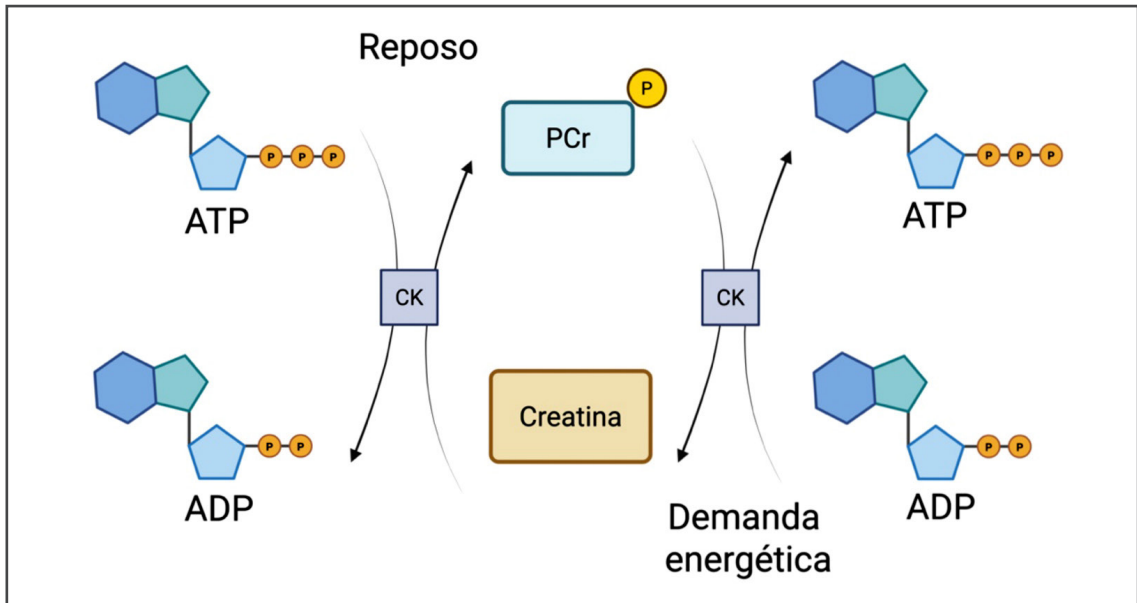


Figura 1: Metabolismo básico de la creatina en condiciones de reposo y demanda energética^{6,7}. ATP: trifosfato de adenosina; CK: creatina quinasa; ADP: difosfato de adenosina; PCr: fosfocreatina. En condiciones de abundancia energética, un grupo fosfato del ATP es almacenado en la molécula de PCr, generándose ADP. En situaciones de demanda energética como las tareas cognitivas o el estrés, la PCr dona un grupo fosfato al ADP y se genera ATP. Esta reacción reversible es catalizada por la enzima CK, ampliamente expresada en regiones cerebrales con alta actividad, como hipocampo y cerebelo.

Métodos

Se recopilaron y analizaron estudios relevantes sobre los efectos de la creatina a nivel neuropsiquiátrico. Se realizó una búsqueda utilizando las bases de datos PubMed, Google Scholar y Cochrane Library. Los términos de búsqueda incluyeron "creatina", "depresión", "trastornos depresivos", "salud mental", "cerebro" y "cognitivo". La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés y español desde 2010 hasta 2025. La información fue organizada de manera temática, explorando los mecanismos neurobiológicos subyacentes y sus aplicaciones clínicas.

Resultados

A continuación, describimos los mecanismos de acción cerebral, la evidencia preclínica (tres estudios) y clínica (16 estudios).

Aspectos generales sobre la acción de la creatina

La creatina proviene fundamentalmente de alimentos ricos en proteínas, tales como la leche, la carne y los frutos secos, pero también puede ser sintetizada por el organismo¹¹. Su transporte hacia el sistema nervioso central depende del transportador de creatina (CRT1/SLC6A8) en la membrana luminal de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica¹². Una vez internalizada, se convierte en PCr, molécula clave para la regeneración rápida de ATP durante periodos de alta demanda energética, como la transmisión sináptica o actividades cognitivas intensas. Pan y Takahashi¹³ investigaron los efectos de la suplementación oral con creatina sobre la bioenergética cerebral en humanos sanos (n=12), a quienes se les administró creatina monohidratada (20 g/día durante siete días). Los resultados concluyeron

que la suplementación con creatina elevó significativamente la relación PCr/ATP, lo que indica una mayor disponibilidad de energía fosfática. Se observaron aumentos en la señal de N-acetilaspártato, marcador de la integridad neuronal y de la función mitocondrial, especialmente en regiones corticales con niveles basales bajos de PCr. Por tanto, la creatina mejora la capacidad de reserva energética cerebral, probablemente optimizando la actividad mitocondrial y facilitando el reciclaje de fosfatos de alta energía en situaciones de alta demanda neuronal.

Algunos mecanismos propuestos: Neuroinflamación y plasticidad sináptica

Mao et al.¹⁴ investigaron si la suplementación oral con creatina podría contrarrestar la disfunción cognitiva inducida por lipopolisacárido (LPS) en ratas hembra, explorando su impacto en la señalización mTORC1 y la plasticidad sináptica en el giro dentado del hipocampo. Las ratas fueron asignadas a cuatro grupos experimentales: control, creatina, LPS y creatina con LPS. Tras cuatro semanas de administración de creatina, las ratas recibieron una inyección intracerebroventricular de LPS para inducir neuroinflamación. La suplementación con creatina mejoró significativamente el rendimiento en las pruebas de rendimiento cognitivo en comparación con el grupo LPS, sugiriendo una acción neuroprotectora. A nivel molecular, se observó la activación de la vía mTORC1 junto con un aumento en los niveles de sinapsina, PSD-95 y BDNF en el hipocampo. Por tanto, la creatina no solo puede mitigar los efectos negativos de la neuroinflamación sobre la cognición, sino también promover mecanismos asociados a la plasticidad sináptica.

La capacidad neuroprotectora de la creatina se manifiesta también como amortiguador del estrés oxidativo, ya que reduce la acumulación de especies reactivas de oxígeno durante episodios de isquemia o trauma cerebral. Andres et al.⁴ postularon que el sistema creatina/CK protege contra el estrés metabólico en trastornos neurodegenerativos y facilita la diferenciación neuronal. A partir de una síntesis de la evidencia preclínica y clínica, verificaron que la investigación apoya

la hipótesis de la creatina como “amortiguador energético”, ya que mantiene los niveles de ATP mediante la generación de PCr. En modelos de enfermedad de Parkinson, la suplementación reduce la pérdida de neuronas dopaminérgicas en núcleos basales, mientras que en cultivos celulares expuestos a estrés oxidativo mejora la supervivencia neuronal mediante la regulación de especies reactivas de oxígeno. La creatina promueve la diferenciación de precursores neuronales hacia fenotipos GABA, sugiriendo un rol en la plasticidad sináptica. Los autores concluyeron que la creatina ejerce efectos multimodales: como neuroprotector (protegiendo contra la apoptosis inducida por estrés metabólico), como modulador de la neurotransmisión y coadyuvante en terapias de remplazo celular.

Evidencia preclínica

La evidencia preclínica se ha focalizado en el estudio de modelos murinos de trastornos afectivos y funcionamiento cognitivo. Ahn et al.¹⁵ evaluaron los efectos de la suplementación con creatina y el ejercicio físico sobre la depresión inducida por estrés crónico leve (CMS) en 48 ratones C57BL/6 divididos en cinco grupos: control, estrés, estrés y creatina, estrés y ejercicio y estrés, creatina y ejercicio. Tras cuatro semanas de CMS, se aplicaron cuatro semanas de tratamiento con creatina y/o ejercicio. El estrés aumentó los niveles depresivos y redujo los niveles de serotonina, mientras que la creatina y el ejercicio revirtieron parcialmente estas mediciones, con un mayor efecto en el grupo combinado. En la misma línea, Allen et al.¹⁶ evaluaron los efectos de la suplementación crónica con creatina en conductas depresivas en ratas. Se asignaron 30 machos y 36 hembras a una dieta estándar o con creatina monohidratada durante cinco semanas. Los machos mostraron mayor inmovilidad en el test de natación forzada, mientras que las hembras presentaron menor inmovilidad y menor ansiedad en la prueba de campo abierto. Por tanto, la creatina afecta el comportamiento depresivo de manera dependiente del sexo, con un posible efecto antidepressivo en hembras y pro-depresivo en machos.

También, se ha investigado la interacción de

la creatina con intervenciones psicofarmacológicas. Kanekar et al.¹⁷ evaluaron la interacción de creatina con fluoxetina en el tratamiento de ratas con depresión resistente al tratamiento inducido por hipoxia hipobárica. Los resultados mostraron diferencias por sexo: en hembras, la creatina tuvo un efecto antidepressivo independiente, aumentando la serotonina en corteza prefrontal y estriado. En machos, la creatina por sí sola no fue efectiva, pero potenció la acción de la fluoxetina en cuanto al aumento de serotonina en el estriado, por lo que la creatina habría actuado como antidepressivo en hembras y como adyuvante de la terapia con fluoxetina en machos.

Evidencia clínica

Para analizar distintas asociaciones entre fenómenos biológicos y clínicos y con ello establecer mecanismos de acción, los estudios observacionales juegan un rol esencial en la investigación con seres humanos, para luego avanzar con la investigación experimental conducente al diseño de intervenciones psicofarmacológicas.

Trastornos afectivos

Faulkner et al.¹⁸ investigaron la relación entre la creatina en la corteza prefrontal medial, el volumen de sustancia gris y los niveles de depresión, ansiedad y estrés en 84 adultos jóvenes. Puntajes más altos de depresión se asociaron con menores concentraciones de creatina prefrontal y menor volumen de sustancia gris en el giro frontal medial superior. No se encontró relación entre ansiedad o estrés con estos biomarcadores. En población clínica, Roitman et al.¹⁹ desarrollaron un ensayo clínico abierto y exploratorio, incluyendo 10 participantes con depresión unipolar y bipolar resistente al tratamiento. Todos los pacientes con depresión unipolar mejoraron significativamente los niveles depresivos. En esta línea, Sherpa et al.²⁰ realizaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA) para evaluar la creatina como adyuvante en la terapia cognitivo-conductual en pacientes con depresión mayor moderada y severa. El grupo asignado a terapia y creatina mostró una mayor reducción en los puntajes de depresión y una mayor tasa de remisión en comparación con

el grupo terapia y placebo. Las conclusiones de Sherpa et al. son consistentes con lo reportado por Bakian et al.²¹, quienes analizaron la relación entre ingesta dietética de creatina y depresión a partir de los datos de 22.692 adultos del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2012 de Estados Unidos. La ingesta diaria de creatina se calculó según el patrón de consumo individual de seis grupos de productos alimentarios de origen animal. Se halló una asociación inversa entre el consumo de creatina y el nivel de depresión, con mayor efecto en mujeres y en el grupo de 20 a 39 años, por lo que el efecto de la creatina sería superior en mujeres jóvenes. En otro ECA, Kondo et al.²² evaluaron los efectos de la creatina en adolescentes con depresión resistente a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). Se incluyeron 34 mujeres de 13 a 20 años, asignadas a placebo o creatina (2 g, 4 g o 10 g/día) durante ocho semanas. Los cambios en la bioenergética cerebral fueron registrados a través de espectroscopía de resonancia magnética. Los grupos con creatina tuvieron un aumento en la PCr en la corteza prefrontal. Se encontró una correlación inversa entre el consumo de creatina y las puntuaciones de depresión, pero no hubo diferencias intergrupales en la reducción de síntomas depresivos. En este sentido, Lyoo et al.²³ concluyeron que la creatina podría acelerar y potenciar la respuesta a los ISRS en mujeres con depresión. A partir de un ECA para evaluar la eficacia de la creatina monohidratada (5 g/día) como tratamiento adyuvante en 52 mujeres con depresión tratadas con escitalopram durante ocho semanas, verificaron que el grupo potenciado con creatina presentó una mejoría más rápida y significativa desde la segunda semana en comparación con el grupo asignado a placebo con escitalopram, con una tasa de remisión significativamente mayor en el grupo creatina vs. placebo (52% vs. 25,9%).

En un escenario distinto, Toniolo et al.²⁴ examinaron los efectos de la creatina en pacientes con trastorno afectivo bipolar en fase depresiva, mediante un ECA que estudió la incorporación de creatina monohidratada (6 g/día) durante seis semanas como tratamiento adyuvante en 35

pacientes con depresión bipolar tipo I o II. No hubo diferencias intergrupales en la reducción total de síntomas depresivos, pero la creatina mostró una mayor tasa de remisión a las seis semanas (52.9% vs. 11.1%). Sin embargo, dos pacientes en el grupo creatina desarrollaron hipomanía o manía durante la segunda semana de intervención. No se reportaron otros efectos adversos graves, pero se requieren estudios más amplios para confirmar su seguridad en la depresión bipolar.

La evidencia ha demostrado que la creatina parece ser una intervención segura. Esta conclusión es sostenida por la revisión sistemática de Kreider et al.²⁵, que mostró que la creatina es bien tolerada y que la frecuencia de efectos adversos no difiere respecto al placebo. Los síntomas más reportados fueron molestias gastrointestinales y calambres musculares, pero con baja incidencia general. No se observaron alteraciones renales, hepáticas ni cardiovasculares.

Función cognitiva

El ECA cruzado de Rae et al.²⁶ evaluó los efectos de la creatina monohidratada en el rendimiento cognitivo de 45 adultos jóvenes vegetarianos. Los participantes recibieron 5 g/día de creatina o placebo durante seis semanas, con un período de descanso entre tratamientos. La creatina mejoró significativamente la memoria de trabajo y la inteligencia fluida, especialmente en individuos con niveles bajos de creatina dietética. Benton y Donohoe²⁷ encontraron resultados concordantes con los de Rae et al. Los autores estudiaron el efecto de la suplementación con 20 g/día por cinco días sobre el rendimiento cognitivo en 128 mujeres jóvenes, divididas en vegetarianas y omnívoras, corroborando que la intervención mejoró la memoria solo en el grupo vegetariano. Además, se observó una reducción en la variabilidad de los tiempos de reacción, lo que sugiere mayor estabilidad cognitiva tras la suplementación, independientemente de la dieta. No hubo efectos sobre la fluidez verbal ni la atención sostenida. Por su parte, para investigar el efecto de la creatina oral sobre la función cognitiva en individuos sanos, Prokopidis et al.²⁸ realizaron una revisión

sistemática que incluyó seis ECA (n= 281). Hubo efectos positivos sobre la memoria a corto plazo y el razonamiento. En otras dimensiones neurocognitivas las conclusiones fueron contradictorias. Interesantemente, los vegetarianos respondieron mejor a la suplementación que los omnívoros en tareas de memoria. Sin embargo, el ECA de Sandkühler et al.²⁹ no encontró diferencias en el rendimiento cognitivo entre vegetarianos y omnívoros en un grupo de 123 adultos sanos.

Watanabe et al.³⁰ realizaron un ECA para evaluar el efecto de la creatina (8 g/día durante cinco días) sobre la fatiga mental y la oxigenación cerebral (n= 24). Aquellos que recibieron creatina mostraron menor fatiga mental. Además, presentaron una reducción de oxihemoglobina y aumento de desoxihemoglobina, lo que sugiere un uso más eficiente del oxígeno cerebral. Estos cambios no se observaron en el grupo placebo. En la misma línea, Turner et al.³¹ investigaron el efecto de la suplementación con creatina en condiciones de estrés energético. Evaluaron la suplementación con creatina monohidratada (20 g/día por siete días) durante hipoxia aguda (90 minutos con presión de 10% de oxígeno) en 15 adultos. La creatina aumentó en 9,2% la concentración cerebral y previno la alteración cognitiva inducida por hipoxia, especialmente en atención compleja. Además, mejoró significativamente la excitabilidad cortical, efecto no observado con placebo. No obstante, Moriarty et al.³² no tuvieron resultados positivos en un ECA de tres grupos de adultos jóvenes sanos: creatina 10 g/día, 20 g/día y placebo. No se encontraron mejoras en velocidad de procesamiento, memoria episódica ni función ejecutiva. En cuanto al efecto agudo de la suplementación, el ECA de Gordji-Nejad et al.³³ analizó el efecto de una única dosis de creatina (0,35 mg/kg) en 15 sujetos sometidos a privación de sueño, concluyendo que el efecto de una dosis alta de creatina alcanza su máximo efecto cognitivo a las 4 horas de administración y permanece hasta por 9 horas.

En la figura 2 se ilustran los potenciales mecanismos de acción de la creatina y los desenlaces neuropsiquiátricos asociados³⁴.

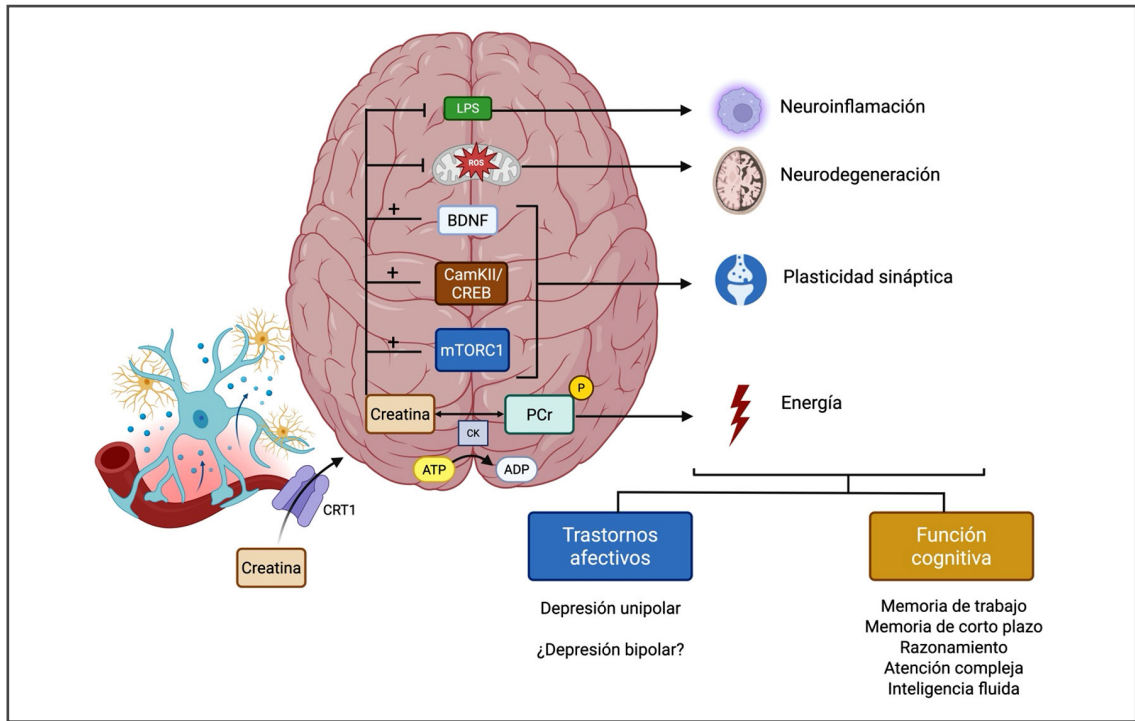


Figura 2: Potenciales mecanismos de acción cerebral de la creatina y efectos sobre trastornos afectivos y funciones cognitivas. CRT1: transportador de creatina; ATP: trifosfato de adenosina; CK: creatina quinasa; ADP: difosfato de adenosina; PCr: fosfocreatina; LPS: lipopolisacárido; ROS: especies reactivas de oxígeno; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; CamKII/CREB: vía CamKII/CREB; mTORC1: vía mTORC1.

Discusión

La creatina es una molécula fundamental en el metabolismo energético del sistema nervioso central. Sin embargo, sus mecanismos de acción involucran vías moduladoras de la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la plasticidad sináptica, incluyendo las vías CamKII/CREB y mTORC1 y el efecto sobre BDNF. Estos fenómenos podrían explicar su efecto beneficioso sobre los trastornos afectivos y la función cognitiva. En general, los hallazgos preclínicos en modelos murinos son consistentes con la evidencia clínica. Aunque los resultados sobre los desenlaces neuropsiquiátricos son prometedores, existen inconsistencias debido a la heterogeneidad en el diseño de los estudios, las muestras investigadas y el análisis de resultados.

En depresión, la creatina se perfila como un suplemento con un efecto significativo en la potenciación de la psicofarmacoterapia y de la psicoterapia. Un mecanismo propuesto es la actividad sobre la bioenergética y la plasticidad hipocampal⁷, región que cumple un rol fundamental en los trastornos afectivos y que presenta una densa distribución de CRT1. La suplementación con creatina tendría mayor beneficio en poblaciones con mayor susceptibilidad al déficit, por ejemplo, aquellos con dieta vegetariana^{25,26,27}, personas mayores o en condiciones de mayor exigencia metabólica cerebral, como hipoxia o privación de sueño^{31,33}. Asimismo, en mujeres parece existir un efecto mayor^{20,21,22}, observación que también destacan los modelos animales^{10,17}.

En general, la creatina tiene mínimos efectos adversos, relacionados principalmente con la tolerancia gástrica²⁵, por lo que constituye una intervención segura para depresión y disfunción cognitiva. Sin embargo, se han reportado posibles casos de hipomanía o manía, por ende, se necesita mayor investigación para emplearla de manera segura en pacientes del espectro bipolar²⁴. La observación de estados de exaltación anímica a propósito del tratamiento con creatina no ha sido consistentemente corroborada por revisiones sistemáticas que abordan distintas intervenciones dietéticas en pacientes con trastornos bipolares³⁵. No obstante, dado que los estados de manía e hipomanía se caracterizan fundamentalmente por aumento energético significativo, el cómo se relaciona la suplementación con creatina con la inducción de estados de exaltación anímica es una pregunta abierta. En el ensayo clínico de Roitman et al.¹⁹, los dos participantes con depresión bipolar exhibieron un viraje a hipomanía y manía. Por ende, en este escenario, la suplementación con creatina debe ser evaluada con mayor cautela que en casos de depresión unipolar.

La dosis necesaria según el desenlace esperado no ha sido estandarizada. Los estudios incluidos en esta revisión incorporan dosis que van de los 5 g hasta los 20 g diarios por una cantidad relativa de tiempo. Se presume que el efecto es acumulativo en unas semanas, pero también se han reportado efectos inmediatos cuando se da en dosis altas o en condiciones de alta demanda cerebral³³.

Dentro de las limitaciones de nuestras conclusiones, contamos con una baja cantidad de estudios disponibles, algunos observacionales (no experimentales) y en su mayoría con tamaños muestrales reducidos y una caracterización poco exhaustiva de los participantes incluidos, lo que condiciona la obtención de inferencias sobre condiciones comórbidas que puedan limitar el uso de la creatina. Paralelamente, los autores de cinco estudios incluidos en esta revisión declararon conflictos de interés^{22,25,28,32,33}. Este hecho es relevante, ya que la creatina un producto comercial, por ende, los resultados deben contemplarse teniendo en cuenta esta consideración.

Conclusiones

La evidencia clínica de la creatina como intervención para los trastornos afectivos y la función cognitiva es aún limitada, sin embargo, existen diversos estudios que muestran una asociación relativamente consistente con una mejoría sintomática en ambas esferas. Además de su actividad en la bioenergética cerebral, la creatina es un modulador de vías relacionadas con la neuroprotección, la neuroinflamación y la plasticidad sináptica. Este compuesto muestra un potencial significativo tanto en la evidencia preclínica como clínica, como suplemento adyuvante en trastornos neuropsiquiátricos, particularmente en trastornos afectivos y funcionamiento cognitivo. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para validar estos efectos y establecer protocolos de administración en diferentes grupos poblacionales y en algunos más particulares, como vegetarianos, mujeres y sujetos expuestos a alta demanda cognitiva o estrés. Asimismo, el potencial efecto sobre personas con bipolaridad es más incierto.

Referencias

1. Juneja K, Bhuchakra HP, Sadhukhan S, Mehta I, Niharika A, Thareja S, et al. Creatine Supplementation in Depression: A Review of Mechanisms, Efficacy, Clinical Outcomes, and Future Directions. *Cureus*. 2024; 16: e71638
2. Persky AM, Brazeau GA. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate. *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy; 2001;...: 161-176.
3. Bonora M, Patergnani S, Rimessi A, de Marchi E, Suski JM, Bononi A, et al. ATP synthesis and storage. *Purinergic Signalling*. 2012; 8: 343-357.
4. Andres RH, Ducray AD, Schlattner U, Wallimann T, Widmer HR. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Research Bulletin*. 2008; 76: 329-343.
5. Ames A. CNS energy metabolism as related to function. *Brain Res Rev*. 2000; 34(1-2): 42-68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165017300000382>
6. Arancibia M. Figura 1. <https://BioRender.com/rnfnbsv>. 2025. Created in BioRender.
7. Kaldis P, Hemmera W, Zanolli E, Holtzman D, Wallimanna T, Words K. Developmental Neuroscience Original Paper "Hot Spots" of Creatine Kinase Localization in Brain: Cerebellum, Hippocampus and Choroid Plexus Bergmann glia Brain energy metabolism Cerebellum

- Creatine kinase Epithelial cells of choroid plexus Granular and pyramidal cells of hippocampus Immunofluorescence microscopy Purkinje neurons. 1996. Available from: www.kargcr.ch
8. Stöckler S, Holzbach U, Hanefeld F, Marquardt I, Helms G, Requart M, et al. Creatine Deficiency in the Brain: A New, Treatable Inborn Error of Metabolism. *Pediatr Res*. 1994; 36(3): 409-413. Available from: <https://www.nature.com/doi/10.1203/00006450-199409000-00023>
 9. Bian X, Zhu J, Jia X, Liang W, Yu S, Li Z, et al. Suggestion of creatine as a new neurotransmitter by approaches ranging from chemical analysis and biochemistry to electrophysiology. *Elife*. 2023; 12: RP89317. doi: 10.7554/eLife.89317.
 10. Allen PJ. Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value? *Neurosci Biobehav Rev*. 2012; 36(5): 1442-1462. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763412000553>
 11. Béard E, Braissant O. Synthesis and transport of creatine in the CNS: Importance for cerebral functions. *Journal of Neurochemistry*. 2010; 115: 297-313.
 12. Ohtsuki S, Tachikawa M, Takanaga H, Shimizu H, Watanabe M, Hosoya K ichi, et al. The blood-brain barrier creatine transporter is a major pathway for supplying creatine to the brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2002; 22(11): 1327-1335.
 13. Pan JW, Takahashi K. Cerebral energetic effects of creatine supplementation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292. Available from: www.ajpregu.org
 14. Mao X, Kelty TJ, Kerr NR, Childs TE, Roberts MD, Booth FW. Creatine supplementation upregulates mTORC1 signaling and markers of synaptic plasticity in the dentate gyrus while ameliorating LPS-induced cognitive impairment in female rats. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2758.
 15. Ahn N, Leem YH, Kato M, Chang H. Effects of creatine monohydrate supplementation and exercise on depression-like behaviors and raphe 5-HT neurons in mice. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2016; 20(3): 24-31.
 16. Allen PJ, D'Anci KE, Kanarek RB, Renshaw PF. Chronic creatine supplementation alters depression-like behavior in rodents in a sex-dependent manner. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(2): 534-546.
 17. Kanekar S, Ettaro R, Hoffman MD, Ombach HJ, Brown J, Lynch C, et al. Sex-based impact of creatine supplementation on depressive symptoms, brain serotonin and SSRI efficacy in an animal model of treatment-resistant depression. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(15).
 18. Faulkner P, Paioni SL, Kozhuharova P, Orlov N, Lythgoe DJ, Daniju Y, et al. Relationship between depression, prefrontal creatine and grey matter volume. *Journal of Psychopharmacology*. 2021; 35(12): 1464-1472.
 19. Roitman S, Green T, Osher Y, Karni N, Levine J. Creatine monohydrate in resistant depression: A preliminary study. *Bipolar Disord*. 2007; 9(7): 754-758. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-5618.2007.00532.x>
 20. Sherpa NN, De Giorgi R, Ostinelli EG, Choudhury A, Dolma T, Dorjee S. Efficacy and safety profile of oral creatine monohydrate in add-on to cognitive-behavioural therapy in depression: An 8-week pilot, double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility and exploratory trial in an under-resourced area. *European Neuropsychopharmacology*. 2025; 90: 28-35 [cited 2025 Aug 11]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X24007405?via%3Dihub>
 21. Bakian AV, Huber RS, Scholl L, Renshaw PF, Kondo D. Dietary creatine intake and depression risk among U.S. adults. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1): 52.
 22. Kondo DG, Forrest LN, Shi X, Sung YH, Hellem TL, Huber RS, et al. Creatine target engagement with brain bioenergetics: A dose-ranging phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of adolescent females with SSRI-resistant depression. *Amino Acids*. 2016; 48(8): 1941-1954.
 23. Lyoo IK, Yoon S, Kim TS, Hwang J, Kim JE, Won W, et al. A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Oral Creatine Monohydrate Augmentation for Enhanced Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor in Women With Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2012; 169(9): 937-945. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2012.12010009>
 24. Toniolo RA, Silva M, Fernandes F de BF, Amaral JA de MS, Dias R da S, Lafer B. A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial of creatine monohydrate as adjunctive treatment for bipolar depression. *J Neural Transm*. 2018; 125(2): 247-257.
 25. Kreider RB, Gonzalez DE, Hines K, Gil A, Bonilla DA. Safety of creatine supplementation: Analysis of the prevalence of reported side effects in clinical trials and adverse event reports. *J Int Soc Sports Nutr*. 2025; 22(sup1): 2488937
 26. Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: A double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2003; 270(1529): 2147-2150.
 27. Benton D, Donohoe R. The influence of creatine supplementation on the cognitive functioning of vegetarians and omnivores. *British Journal of Nutrition*. 2011; 105(7): 1100-1105.
 28. Prokopoulos K, Giannos P, Triantafyllidis KK, Kechagias KS, Forbes SC, Candow DG. Effects of creatine supplementation on memory in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2023; 81(4): 416-4127.
 29. Sandkühler JF, Kersting X, Faust A, Königs EK, Altman G, Ettinger U, et al. The effects of creatine supplementation on cognitive performance - a randomised controlled study. *BMC Med*. 2023; 21(1): 440.
 30. Watanabe A, Kato N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation.

- Neurosci Res.* 2002; 42(4): 279-285. [cited 2025 Aug 11]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016801020200007X?via%3Dihub>
31. Turner CE, Byblow WD, Gant NN. Creatine Supplementation Enhances Corticomotor Excitability and Cognitive Performance during Oxygen Deprivation. *Journal of Neuroscience.* 2015; 35(4): 1773-1780.
 32. Moriarty T, Bourbeau K, Dorman K, Runyon L, Glaser N, Brandt J, et al. Dose-Response of Creatine Supplementation on Cognitive Function in Healthy Young Adults. *Brain Sci.* 2023; 13(9): 440.
 33. Gordji-Nejad A, Matusch A, Kleedörfer S, Jayeshkumar Patel H, Drzezga A, Elmenhorst D, et al. Single dose creatine improves cognitive performance and induces changes in cerebral high energy phosphates during sleep deprivation. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 4937.
 34. Arancibia M. Figura 2. <https://BioRender.com/o4zkn1w>. 2025. Created in BioRender.
 35. Gabriel FC, Oliveira M, Martella BDM, Berk M, Brietzke E, Jacka FN, et al. Nutrition and bipolar disorder: A systematic review. *Nutritional Neuroscience.* Taylor and Francis Ltd. 2023; 26: 637-651.