

Redacción: CADIME  
Escuela Andaluza de Salud Pública.  
Cuesta del Observatorio, n.º 4  
Aptdo. 2070. 18080 Granada. España.  
Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505  
www.easp.es  
e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

## EN ESTE NÚMERO ...

### 1 • Utilización de medicamentos

#### Papel de las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) en el tratamiento de la DM2: puesta al día

*Las tiazolidindionas (glitazonas) constituyen una de las clases más recientes de anti-diabéticos orales disponibles en la práctica clínica cuyo mecanismo de acción difiere del de los restantes agentes.*

### 2 • Farmaconotas

#### Suplementos de creatina en deportistas

*Los suplementos de creatina se han convertido en uno de los productos más utilizados por los deportistas, hecho que contrasta con la escasa información disponible sobre su seguridad.*

# Boletín Terapéutico ANDALUZ

## 1 Utilización de medicamentos

### Papel de las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) en el tratamiento de la DM2: puesta al día

#### RESUMEN

*Las tiazolidindionas (glitazonas) constituyen una de las clases más recientes de antidiabéticos disponibles. Recientemente, han sido autorizadas para el tratamiento en monoterapia, como alternativa a la metformina. Las glitazonas disminuyen en torno al 1-2%, los valores de la hemoglobina glicosilada, efecto comparable al de las sulfonilureas. Pioglitazona parece actuar más favorablemente sobre el perfil lipídico que rosiglitazona. No obstante, ambas tienen un efecto mínimo o no afectan los niveles de colesterol-HDL y de triglicéridos.*

*Aunque se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo, en los últimos tiempos ha surgido cierta inquietud sobre la progresiva aparición de casos de insuficiencia cardíaca asociados a la administración de glitazonas, recomendándose evitar su uso en pacientes con enfermedad cardíaca. Ninguna de las glitazonas comercializadas ha puesto de manifiesto su efecto en cuanto a prevenir el desarrollo de las complicaciones asociadas a la DM; a diferencia de la metformina, que sí ha mostrado reducir las complicaciones y la mortalidad entre los pacientes con DM2 que presentan sobrepeso, y del tratamiento con glibenclamida o insulina que han puesto de manifiesto su efecto preventivo sobre el desarrollo de las complicaciones microvasculares.*



#### INTRODUCCIÓN

El término diabetes mellitus (DM) describe un desorden metabólico de etiología múltiple caracterizado por una elevación persistente de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia) junto a anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas que ocurren como consecuencia de alteraciones de la secreción y/o en la acción de la insulina. Se trata de una enfermedad crónica que representa un problema personal y de salud pública de enormes proporciones, al cons-

tituir una de las principales causas de muerte en los países desarrollados y asociarse –con el paso del tiempo– a complicaciones graves que afectan a los ojos, riñones, sistema nervioso y vascular de estos pacientes (1-3). En nuestro país, los estudios realizados indican una prevalencia de DM conocida de entre el 2,8-3,9% (4). En Andalucía se estima que existen alrededor de 450.000 personas afectadas de DM, con respecto a una población total de 7.500.000 habitantes (5).

La DM2 es la forma más frecuente de DM, al representar el 90-95% de los casos, soliendo debutar con un comienzo insidioso. Aunque puede presentarse en cualquier etapa de la vida, generalmente comienza después de los 40 años (1,3). Los factores ambientales juegan un importante papel en el desarrollo de la DM2 en los sujetos susceptibles; así, la obesidad es un factor frecuentemente asociado a la DM2, presentándose hasta en el 80% de los pacientes (3). Se caracteriza por una resistencia a la acción de la insulina que, generalmente, suele asociarse a un déficit relativo de ésta. Así, podemos encontrar casos en los que el factor predominante es la resistencia insulínica, mientras que otros predomina el déficit de secreción de insulina (1-3); si bien, continúa la controversia sobre la primacía de estos factores en las alteraciones metabólicas asociadas a la DM2 (3).

### TRATAMIENTO DE LA DM: GENERALIDADES

El tratamiento de la DM tienen como objetivo conseguir un equilibrio entre la ingesta de calorías y el gasto energético del paciente, junto al mantenimiento de una concentración de insulina circulante adecuada que permita asegurar una utilización efectiva de la energía y evitar, en la medida de lo posible, las situaciones de hipo o hiperglucemia (3,6).

Se han propuesto los siguientes objetivos generales en el tratamiento de la DM2 (2,3,7):

- Eliminar los síntomas, mediante la normalización de los niveles de glucemia.
- Prevenir las complicaciones metabólicas agudas.
- Prevenir, retrasar o minimizar las complicaciones de la enfermedad.
- Reducir la morbilidad y mortalidad derivadas de la enfermedad macrovascular.

Aunque, en el momento actual, la normalidad en las cifras de glucemia constituye un objetivo ideal en los pacientes con DM, conseguirlo no siempre es posible. La presencia de complicaciones en estadios avanzados, o una expectativa de vida limitada (ancianos) puede hacer innecesario, o imposible, su consecución; por lo que se recomienda establecer de forma individualizada los objetivos del tratamiento (3,6,7). En los pacientes con DM2 que, tras un período adecuado de tratamiento dietético, de práctica de ejercicio físico y educación sobre su enfermedad no se observa una mejoría razonable

en su glucemia, de acuerdo con los objetivos individuales establecidos, deberá incorporarse el tratamiento farmacológico a su plan de tratamiento (1-3).

### ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO POR VÍA ORAL DE LA DM2

Los antidiabéticos orales son útiles como tratamiento de la DM2, siendo su papel secundario con respecto a otras medidas fundamentales del tratamiento, como son la dieta y el ejercicio físico que constituyen la parte esencial del mismo (1-3). De manera que, sólo aquellos pacientes que no respondan adecuadamente al tratamiento dietético y a la actividad física deberían ser tratados con estos medicamentos, usualmente con metformina o una sulfonilurea (2,3,8). En la actualidad, en nuestro país, se dispone de diferentes clases de antidiabéticos orales: sulfonilureas (glibenclamida, glicazida, gliburida, etc.); biguanidas (metformina); inhibidores de las alfa-disacaridasas intestinales (acarbosa, etc.); metiglinidas (repaglinida, nateglinida); y tiazolidindionas (pioglitazona y rosiglitazona) (9). De los anteriores grupos de antidiabéticos orales, sólo las sulfonilureas (glibenclamida) y las biguanidas (metformina) presentan un efecto demostrado en términos de prevención de las complicaciones clínicas de la DM2; siendo sólo la metformina el único agente que ha mostrado reducir tanto la mortalidad total, como la asociada a la diabetes (3,8).

### TIAZOLIDINDIONAS (GLITAZONAS)

Las tiazolidindionas (*glitazonas*) constituyen una de las últimas clases de antidiabéticos orales disponibles en la práctica clínica cuyo mecanismo de acción difiere del de los restantes agentes. En nuestro país se encuentran comercializados dos agentes: rosiglitazona (Avandia®) y pioglitazona (Actos®).

Inicialmente, ambos fueron autorizados –mediante procedimiento de registro centralizado europeo– para el tratamiento combinado junto a metformina o una sulfonilurea de los pacientes con DM2 que presentan un control glucémico insuficiente (10,11). Recientemente se han ampliado las indicaciones de pioglitazona y rosiglitazona al incluirse su utilización en forma de monoterapia como tratamiento alternativo de los pacientes con sobrepeso, inadecuadamente controlados por la dieta y el ejercicio que no toleren o en los que esté contraindicado el tratamiento con metformina (12,13).

Aunque no está completamente establecido, parece que ejercen su acción hipoglucemiante al activar los receptores nucleares PPAR $\gamma$  (receptor gamma activado por un proliferador de peroxisoma) produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético, lo que resulta en un

aumento del transporte de glucosa al interior de las células de estos tejidos (1,2,12-14).

Las *glitazonas* sólo son efectivas en presencia de niveles adecuados de insulina; en este sentido, según los datos disponibles, en torno a la cuarta parte de los pacientes con DM2 podrían no responder adecuadamente al tratamiento con estos agentes a consecuencia –entre otras razones– de la deficiencia de insulina resultante del deterioro progresivo de las células beta (14). Por otra parte, también se dispone de algunas evidencias que muestran que su uso (en monoterapia o en combinación junto a una sulfonilurea o metformina) durante períodos de hasta tres años, se asociaría a un más lento deterioro del control glucémico, al mejorar la función secretora de la célula beta (14,15). No obstante, parecen necesarios más estudios con la suficiente duración, y que tengan como objetivo primario el tiempo que transcurre hasta que sucede el fallo de la monoterapia. En dichos estudios se deberían comparar las *glitazonas*, frente a metformina y sulfonilureas, para disponer de más información en este sentido que permitan establecer recomendaciones para la práctica (6,8,14).

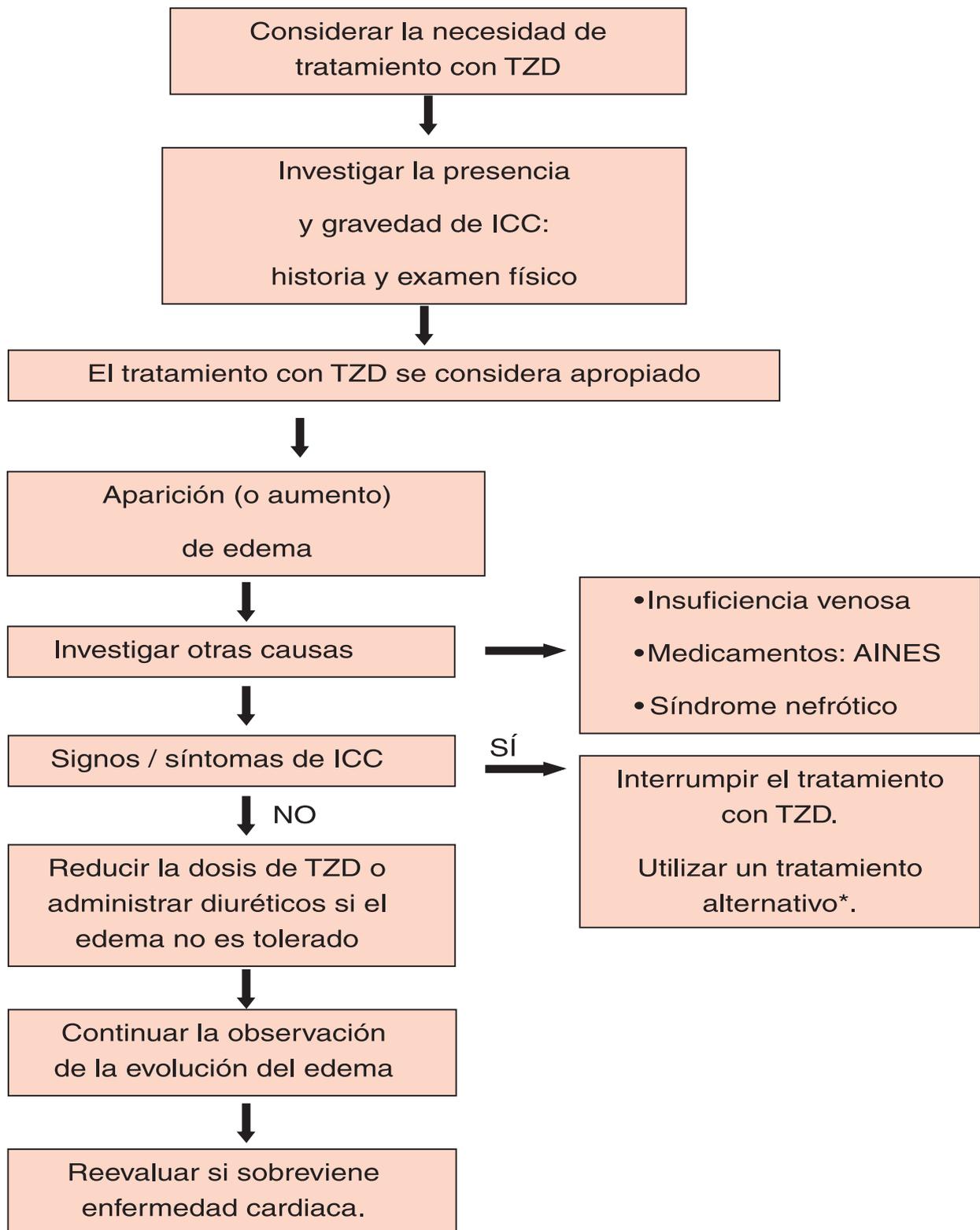
De forma global, los efectos clínicos de las *glitazonas* en el tratamiento de pacientes con DM2, tanto en monoterapia como en combinación, pueden resumirse en que su utilización disminuye tanto los niveles de glucemia basales como los postprandiales; asimismo, también reducen los niveles circulantes de insulina. El tratamiento con *glitazonas* conseguiría una reducción de los valores de la hemoglobina glicosilada en torno al 1-2%, efecto comparable al observado tras el tratamiento con sulfonilureas (14, 15). En este sentido, no parece que la eficacia hipoglucemiante de pioglitazona difiera de la de rosiglitazona (8).

### PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA ASOCIADA A LA DM

El patrón más común de dislipemia que aparece entre los pacientes con DM2 consiste en una elevación de los niveles de triglicéridos junto a la disminución de los de colesterol-HDL. La concentración media de colesterol-LDL que presentan estos pacientes no difiere significativamente de la que aparece en los individuos que no la padecen (16). A pesar de que en algunos estudios se ha puesto de manifiesto la existencia entre los pacientes con DM2 de ciertas alteraciones cualitativas en las partículas de colesterol-LDL (disminución del tamaño, aumento de la densidad y de la susceptibilidad a la oxidación) que incrementarían el riesgo cardiovascular (14); los datos de los que se dispone son insuficientes para realizar recomendaciones para la práctica (16).

Se dispone de algunas evidencias que muestran que las *glitazonas* ejercerían un efecto beneficioso sobre ciertas alteraciones lipídicas, función endotelial, hemostasis e inflamación. Diversos estudios han puesto

## ALGORITMO PARA LA UTILIZACIÓN DE TIAZOLIDINDIONAS EN CASO DE APARICIÓN DE EDEMA Y/O INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA



TZD. Tiazolidindionas

ICC. Insuficiencia cardiaca congestiva.

\* La metformina está contraindicada en caso de ICC que requiere tratamiento farmacológico.

de manifiesto su utilidad potencial para mejorar el patrón de dislipemia asociado a la resistencia a la insulina, al inducir un perfil menos aterogénico. Así, el tratamiento con estos agentes aumentaría el colesterol-HDL, induciría cambios en el tamaño de las partículas de colesterol-LDL, y disminuiría los niveles de triglicéridos en individuos con hipertrigliceridemia (14). Otros estudios muestran que su utilización alteraría el patrón de distribución de la grasa corporal propios de los pacientes con DM, cambios que se asociarían a una mejoría en la sensibilidad a la acción de la insulina, y a la disminución del riesgo cardiovascular (14, 17).

No obstante, podrían existir ciertas diferencias a este respecto entre las dos *glitazonas* disponibles. De forma que, pioglitazona, presentaría un efecto más favorable sobre el perfil lipídico; por el contrario, el tratamiento con rosiglitazona se asociaría a aumentos en los niveles de colesterol-LDL (14). En los estudios disponibles, la rosiglitazona se asoció a incrementos estadísticamente significativos de los niveles de colesterol total, y de los del colesterol-HDL y LDL; sin que se observaran efectos sobre los niveles de triglicéridos (8). Por su parte, el tratamiento con pioglitazona produjo aumentos estadísticamente significativos del colesterol-HDL en algunos estudios, afectando poco o nada su utilización a los niveles de colesterol-LDL, disponiéndose de algunos estudios en los que el tratamiento con pioglitazona se asoció a disminuciones estadísticamente significativas de los niveles de triglicéridos (18).

El aumento de la masa grasa es un efecto común a las *glitazonas*, secundario a su mecanismo de acción (19). En los estudios realizados se registró un aumento de peso derivado del incremento en la masa grasa de los pacientes tratados con rosiglitazona y pioglitazona. En general, en los estudios comparativos frente a glibenclamida realizados con estos agentes en monoterapia, la ganancia de peso fue más importante en los que recibieron tratamiento con *glitazonas* (20,21).

En los últimos tiempos, distintas recomendaciones para el tratamiento de la DM vienen destacando el hecho de que un tratamiento más agresivo de la dislipemia diabética reduciría el riesgo de enfermedad cardiovascular (16). Así, los resultados del estudio Heart Protection Study (22), el más amplio realizado hasta la fecha (al incluir alrededor de 6.000 pacientes con DM2 y niveles de colesterol >135 mg/dl) muestran que los pacientes que recibieron tratamiento con estatinas (simvastatina) alcanzaron una reducción del 22% en el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares graves. Dicha reducción se produjo de forma independiente de los niveles de colesterol-LDL que presentaban antes del tratamiento. Otros estudios realizados con otras estatinas, que incluían un número de pacientes considerablemente menor, han puesto de manifiesto similares resultados en cuanto a la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular entre pacientes diabéticos (7,16).

En general, se recomienda que el objetivo de la terapia se oriente a alcanzar nive-

les de colesterol-LDL  $\leq 100$  mg/dl. Utilizándose como tratamiento inicial cuando se precise tratamiento farmacológico, la administración de una estatina (3,16). En caso de respuesta insuficiente o intolerancia al tratamiento con estatinas puede combinarse el tratamiento junto a otros agentes hipolipemiantes: inhibidores de la absorción de colesterol, resinas, niacina o fibratos; de forma adicional. Para aquellos sujetos que presentan niveles elevados tanto de colesterol-LDL, como de triglicéridos se recomienda realizar tratamiento con estatinas a dosis elevadas (7,16).

El tratamiento inicial de los pacientes con hipertrigliceridemia consiste en la mejora del control glicémico e intervenciones sobre el estilo de vida del paciente: aumento de la actividad física, reducción del peso y control dietético. Generalmente, el tratamiento con fármacos hipoglucemiantes no afecta o tiene un efecto mínimo sobre los niveles de colesterol-HDL, reduciendo de forma modesta los niveles de triglicéridos (16).

### SEGURIDAD. INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

Tras su introducción en terapéutica, se ha ido disponiendo de un progresivo conocimiento acerca de que la utilización de cualquiera de las *glitazonas* disponibles puede asociarse a la aparición de edema, probablemente como consecuencia de un incremento en el volumen plasmático derivado de la retención de fluidos (8,23-25). Como los pacientes con DM2 presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, la aparición de edema podría vaticinar o indicar la presencia de un cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva. Utilizadas en monoterapia el edema aparece entre el 3-5% de los pacientes tratados con *glitazonas*, constituyendo un efecto adverso descrito con cualquiera de los agentes disponibles, tanto utilizados en monoterapia como en asociación junto a otros fármacos; si bien, estudios a corto plazo señalan que el edema parece más frecuente cuando se utilizan en tratamiento combinado junto a otros antidiabéticos (23-25).

De forma conjunta, las respectivas asociaciones americanas del corazón y de diabetes, publicaron –a finales del pasado año 2003– un documento de consenso sobre el uso de las *glitazonas*, ante la preocupación surgida por la progresiva aparición de casos de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) asociada a la utilización de estos agentes; si bien, se desconoce en el momento actual el riesgo real de desarrollar ICC entre los pacientes con DM bajo tratamiento con tiazolidindionas. En dichas publicaciones, se recomienda evitar el uso de estos medicamentos en pacientes con enfermedad cardiaca avanzada o ICC grave. De forma adicional, y al constituir la DM un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, numerosos pacientes pueden presentar una cardiopatía subyacente no diagnosticada. Teniendo en cuenta esta situación, se recomienda su administración a

dosis bajas en pacientes con DM2 que –a pesar de no presentar sintomatología– presentan alteraciones en la capacidad de bombeo del corazón o presentan más de un factor de riesgo para el desarrollo de ICC: entre otros, ataques cardíacos previos, antecedentes de insuficiencia cardiaca, dilatación del ventrículo izquierdo, alteraciones de las válvulas cardiacas o edad superior a 70 años. Por otra parte, también se recomienda reconsiderar la necesidad del tratamiento con *glitazonas* en aquellos pacientes que experimenten un aumento de peso >3 kg, que presenten de forma repentina edema en el pie o manifestaciones de disnea o fatiga (23) (ver Figura 1).

A pesar de la información disponible en relación a los riesgos de su utilización en pacientes con DM e ICC, y de que su uso se encuentra contraindicado en estos pacientes, un reciente estudio realizado en los EE.UU. muestra que las *glitazonas* fueron prescritas en el 24% de los pacientes que presentaban ambas enfermedades (26).

### CONCLUSIONES: CUANDO LAS GLITAZONAS CONSTITUYEN UNA OPCIÓN

El tratamiento de la DM2 tiene como objetivo disminuir la mortalidad y morbilidad asociadas a la enfermedad. Dentro de las diferentes alternativas para el tratamiento farmacológico de la DM, ninguna de las *glitazonas* comercializadas han probado su efecto en cuanto a prevenir el desarrollo de las complicaciones asociadas a la DM; a diferencia de la metformina que ha mostrado reducir las complicaciones y la mortalidad entre los pacientes con DM2 que presentan sobrepeso, y del tratamiento con glibenclamida o insulina que han puesto de manifiesto su efecto preventivo sobre el desarrollo de las complicaciones microvasculares (3,6,8).

Algunas recientes guías basadas en la evidencia clínica, como la desarrollada por el *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* del Reino Unido, concluyen que el tratamiento con *glitazonas* (rosiglitazona y pioglitazona) sólo debería considerarse en combinación junto a metformina o una sulfonilurea en pacientes que no toleren, o en los que esté contraindicado, el tratamiento con metformina junto a una sulfonilurea (2). No recomendándose su uso junto a una sulfonilurea o metformina en caso de control insuficiente de los pacientes con DM, al considerar limitadas las evidencias que apoyarían su utilización en estos pacientes (2,6).

Con relación a su administración en monoterapia, las indicaciones aprobadas para su uso son muy específicas al autorizarse en aquellos pacientes (especialmente, en los que presentan sobrepeso) en los que no pueda utilizarse metformina como consecuencia de intolerancia o presentar alguna contraindicación para su uso (6,12,13). Adicionalmente, debería considerarse que el coste del tratamiento con *glitazonas* resulta superior al de las sulfonilureas; y, que éstas constituyen el

tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con DM2, siendo limitados los estudios en los que se han comparado estos antidiabéticos orales frente a las sulfonilureas (6).

Aunque se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo, en los últimos tiempos ha surgido cierta inquietud sobre la progresiva aparición de casos de insuficiencia cardiaca asociados a la administración de *glitazonas*, recomendándose evitar su uso en pacientes con enfermedad cardiaca (26).

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Comparative clinical and budget evaluations of rosiglitazone and pioglitazone with other anti-diabetic agents. Apr. 2003.
- 2- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 63. Guidance on the use of glitazones for the treatment of type 2 diabetes. Aug. 2003.
- 3- Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento. Bol ter Andal Monograf 1999; 15.
- 4- Goday A et al. Epidemiología de la diabetes

mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. Med Clin 1994; 102: 306-15.

5- Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Plan Andaluz de Salud 1999.

6- Type 2 diabetes (part 1): the management of blood glucose. Merec Brief 2004; 25: 1-7.

7- American Diabetes Association. Position statements. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2004; 27: S15-35.

8- Rosiglitazone (Avandia®), pioglitazone (Actos®). Deux nouveaux antidiabétiques oraux trop peu évalués. Rev Presc 2002; 22(231): 569-77.

9- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2004 septiembre.

10- Rosiglitazone. Fich Noved Ter 2001; 4.

11- Pioglitazone. Fich Noved Ter 2002; 4.

12- Ficha técnica de Avandia®. Laboratorios Glaxo Smith Kline.

13- Ficha técnica de Actos®. Laboratorios Lilly.

14- Diamant M et al. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus. Current clinical evidence. Drugs 2003; 63(13): 1373-406.

15- Abrahamson MJ. Clinical use of thiazolidinediones: recommendations. Am J Med 2003; 115(S8A): 116S-20S.

16- American Diabetes Association. Position Statements. Dyslipidemia management in adults with diabetes. Diabetes Care 2004; 27: S68-S71.

17- Nesto RW et al. Evaluating the cardiovascular effects of the thiazolidinediones and their place in the management of type 2 diabetes mellitus: intro-

duction and summary statements. Am J Med 2003; 115(S8A): 1S-5S.

18- Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Actos® - statistical review 021073. 17 June 1999.

19- Schoonjans K et al. Thiazolidinediones. An update. Lancet 2000; 355(9208): 1008-10.

20- Comité de Especialidades Farmacéuticas. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Pioglitazone (DCI): Actos®. EMEA 2002. Disponible en URL: <http://www.emea.eu.int/>.

21- Comité de Especialidades Farmacéuticas. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Rosiglitazone (DGCI): Avandia®. EMEA 2001. Disponible en URL: <http://www.emea.eu.int/>.

22- Collins R et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361(9374): 2005-16.

23- Nesto RW et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003; 108(23): 2941-8.

24- Cheng AY et al. Thiazolidinedione-induced congestive heart failure. Ann Pharmacotherapy 2004; 38(5): 817-20.

25- Kermani A et al. Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. Mayo Clin Proc 2003; 78(9): 1088-91.

26- Masouli FA et al. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. JAMA 2003; 290(1): 81-5. 290-8.

## 2 Farmaconotas

# Suplementos de creatina en deportistas



La creatina es un compuesto nitrogenado proteico (derivado aminoácido) de origen natural que en el organismo humano se encuentra mayoritariamente ( $\approx 95\%$ ) en el músculo esquelético. Esta sustancia es aportada de forma exógena al organismo por la dieta habitual, principalmente por los alimentos de origen animal como carnes y pescados; además, es sintetizada de forma endógena -en hígado, riñones y páncreas- en cantidad equivalente a la anterior, aunque varía en función de la ingerida. En condiciones normales, la cantidad total de creatina diaria (ingerida + sintetizada) es suficiente para cubrir las necesidades orgánicas, sin que se produzcan estados carenciales de la misma (1-3).

Aunque interviene en diversas funciones metabólicas, sobre todo tiene un papel fundamental en el proceso de aporte energético a las células musculares esqueléticas (metabolismo anaeróbico aláctico), previa transformación en su derivado fosforilado: la fosfocreatina. Esta última constituye una reserva energética de disposición inmediata para la producción de contracciones musculares bruscas, rápidas e intensas, permitiendo mantener una actividad muscular de intensidad elevada durante aproximadamente 10 segundos. La fosfocreatina parece actuar por una parte, como aporte de fosfato que permite la

síntesis de ATP a partir del ADP; y por otra, favoreciendo la transformación de la energía química del ATP en energía mecánica en las células musculares (1-5).

En los últimos años, los suplementos de creatina o de fosfocreatina se han convertido en uno de los productos más utilizados por los deportistas con el objetivo de mejorar su rendimiento para la realización de ejercicios físicos intensos, así como para aumentar su masa muscular (1-5). Estos suplementos no se incluyen entre las sustancias consideradas "dopantes" o prohibidas por el Comité Olímpico Internacional, ni por otros organismos deportivos oficiales (1).

En España, los suplementos de creatina no se encuentran comercializados como especialidades farmacéuticas (6), encontrándose disponibles como productos "dietoterápicos", en una situación reglamentaria imprecisa y difícil de clarificar, sin que se hayan establecido restricciones administrativas o legales para su utilización. Asimismo, a través de Internet pueden adquirirse numerosos preparados de creatina, cuya procedencia y composición podrían considerarse -cuando menos- dudosas en la mayoría de los casos (2).

En cuanto a la información científica disponible, los resultados de distintos estudios experimentales -algunos realizados frente a

placebo- han mostrado que por término medio, la administración de estos suplementos (20 g/día de creatina durante 4-5 días) puede llegar a aumentar el peso corporal ( $\approx 3\%$ ) y la masa muscular ( $\approx 10\%$ ) de los individuos; posiblemente como consecuencia de una mayor retención del agua intramuscular. En cambio, tan sólo se observó una pequeña mejora en el rendimiento deportivo para la realización de esfuerzos físicos de corta duración ( $\leq 30$  seg), repetitivos e intensos; no encontrándose efectos evidentes cuando se trata de ejercicios continuados de tipo aeróbico, ni sobre la resistencia, la fuerza o la recuperación física de los individuos tras la realización del esfuerzo físico (1-4).

La abundante información disponible sobre los beneficios derivados de la utilización de suplementos de creatina por los deportistas, contrasta con la escasa información publicada sobre su seguridad (2); destacando especialmente además el desconocimiento existente sobre sus efectos a largo plazo (4). Según los estudios realizados hasta el momento, estos suplementos se han mostrado aparentemente bien tolerados a las dosis recomendadas, siendo los efectos adversos asociados a su uso escasos y moderados. El descrito con mayor frecuencia ha sido el aumento de peso y, de forma anecdótica: calambres, problemas digestivos inespecíficos.

cos, erupciones cutáneas, alteraciones renales y neurológicas de distinta gravedad (migraña, ansiedad, nerviosismo, convulsiones, etc.), rabdomiolisis, arritmias cardíacas y aumento moderado de la presión arterial (1,2,4,5). No obstante, en la mayoría de los casos estos efectos han sido mal definidos; siendo difícil establecer una relación causal definitiva, al existir habitualmente otras sustancias que habían sido ingeridas por los sujetos de forma simultánea con estos suplementos (2).

La creatina se elimina principalmente por el riñón en forma de creatinina, de forma que la ingestión de cantidades superiores a las recomendadas, no sólo no parecen mostrar efectos beneficiosos, sino que podría producir el llamado "efecto de saturación" del producto, aumentando el riesgo de nefrotoxicidad asociado al mismo (4,5). Adicionalmente, en modelos de experimentación animal, se ha observado que la administración de creatina en cantidades elevadas podría condu-

cir a la formación de metabolitos carcinogénicos; aunque este hecho no ha sido confirmado en ningún estudio clínico, debería de tenerse en cuenta sobre todo, en relación a su posible utilización a largo plazo (2).

En conclusión, aunque parece que los suplementos de creatina podrían mejorar ligeramente el rendimiento deportivo en ciertos ejercicios físicos de intensidad elevada y corta duración; no está claro su posible efecto sobre otro tipo de ejercicios, así como su posible utilidad a largo plazo. Tampoco hay que olvidar su potencial toxicidad y la posible aparición de riesgos imprevisibles cuando se trata de productos de calidad y origen dudoso (1-4).

En cualquier caso, los estudios realizados hasta la fecha han sido mayoritariamente patrocinados por los laboratorios productores (1). Sus resultados, aunque favorables, parecen variables, inconsistentes y poco concluyentes (4-5); siendo deseable una inves-

tigación más amplia y rigurosa que permitiera clarificar las cuestiones todavía pendientes sobre el tema.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1- *Creatine and androstenedione – Two "dietary supplements"*. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40(1039): 105-6.
- 2- *La créatine. Des risques, pour peu d'effet sur les performances sportives*. *Rev Prescr* 2002; 22(225): 130-3.
- 3- *Casey A et al. Does dietary creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance?*. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(suppl): 607S-17S.
- 4- *Rubinstein ML et al. Sports supplements*. *Postgrad Med* 2000; 108(4): 103-12.
- 5- *Barnes CL et al. Creatine and androstenedione to enhance athletic performance*. *US Pharm* 2001; 26(Aug): 47-9.
- 6- *BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos@*, 2004 abril.



Escuela Andaluza de Salud Pública  
CONSEJERÍA DE SALUD

#### Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de  
Salud dirigido por la Escuela  
Andaluza de Salud Pública

#### CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M<sup>o</sup> Recalde Manrique.  
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hocés,  
Redacción CADIME: Victoria Jiménez Espinola,  
María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez  
Sáez, Antonio Matas Hocés, María Teresa Nieto  
Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Victor Bolívar Galiano,  
Juan R. Castillo Ferrando, Marina de Cueto López,  
José A. Durán Quintana, Javier Galiana Martínez,  
Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García López,  
Gonzalo García Molina, M.<sup>a</sup> Isabel Lucena González,  
Miguel Marqués de Torres, M.<sup>a</sup> Dolores  
Murillo Fernández, Julio Romero González, José  
Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la  
Torre, Juan Tormo Molina, Concepción Verdú  
Camarasa.

DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.  
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.  
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.