

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER
en Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida

CREATINA Y FERTILIDAD: DE SUPLEMENTO
ERGOGÉNICO A MODULADOR DE LA FUNCIÓN
ESPERMÁTICA

Autor: Elena Espada del Pozo
Tutor: Irene Rubio Palacios y Ana Isabel Castillo Varón

Alcobendas, curso 2024-2025

ÍNDICE:

1. Resumen del trabajo	3
2. Introducción	4
3. Objetivos	10
4. Materiales y Métodos	11
5. Resultados	13
6. Discusión	24
7. Conclusiones	26
8. Bibliografía	28

1. RESUMEN

La infertilidad masculina representa un desafío creciente a nivel global, con una disminución notable en la calidad seminal en las últimas décadas. Entre los múltiples factores implicados, el estilo de vida con un incremento de uso de suplementos deportivos, ha cobrado relevancia, especialmente en jóvenes en edad fértil. Este trabajo se centra en analizar el impacto de la creatina, uno de los suplementos más consumidos, sobre la fertilidad masculina, abordando tanto su función fisiológica como su posible aplicación clínica.

La creatina desempeña un papel esencial en células de alta demanda energética, como el espermatozoides, participando en el sistema fosfocreatina-creatina kinasa (PCr-CK), clave para el transporte intracelular de ATP, la motilidad espermática, y la regulación del estrés oxidativo. A través de una revisión de estudios observacionales y experimentales, se ha identificado una relación inversa entre los niveles de creatina kinasa (CK) y la calidad espermática, sugiriendo su potencial uso como biomarcador de madurez y funcionalidad espermática.

Si bien, aunque los resultados son prometedores, se requieren más estudios en humanos para establecer protocolos de suplementación seguros y eficaces. Este trabajo aporta una visión integrada sobre el papel de la creatina y la CK en la fertilidad masculina, y sienta las bases para futuras investigaciones clínicas y estrategias de intervención.

Palabras clave: Fertilidad masculina, creatina, creatina kinasa, reproducción asistida, estrés oxidativo, oligospermia, capacitación espermática

2. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha observado un preocupante descenso en la calidad del semen a nivel mundial. La causa masculina como origen único de la infertilidad en una pareja se sitúa en torno al 30%, siendo un porcentaje mayor como factor asociado a patologías femeninas. Además, entre el 10-20% de los casos de infertilidad masculina, la causa es idiopática, no se encuentra ninguna causa que justifique la infertilidad¹. Esta tendencia ha subrayado la importancia de identificar biomarcadores fiables de infertilidad masculina, así como de explorar posibles factores que influyen en la función reproductiva. Entre estos, la exposición a toxinas ambientales, la toma de medicamentos, el estilo de vida, hábitos nutricionales, y en particular, la suplementación alimentaria y deportiva están en el punto de mira ya que el consumo de suplementos deportivos —como proteína, creatina, aminoácidos, antioxidantes o potenciadores hormonales— ha aumentado notablemente en la población general, más allá del ámbito estrictamente deportivo².

Esta tendencia plantea cuestiones clave sobre la relación entre el uso de suplementos deportivos y la fertilidad en los hombres: ¿puede existir una relación entre el uso de estos suplementos y la fertilidad masculina? ¿Es un factor que está disminuyendo la función reproductiva? O, por el contrario, ¿podría la suplementación tener un potencial papel terapéutico para mejorar la calidad seminal?

El consumo de suplementos deportivos es cada vez más frecuente, con una media de consumo del 60%, alcanzando incluso porcentajes mayores entre atletas jóvenes y usuarios de gimnasios². En un estudio en el que participaron 399 adultos de entre 19-89 años, en su mayoría activos regularmente, se les preguntó si tomaban algún suplemento. El 45% afirmó consumir creatina de forma diaria y un 38% varias veces a la semana³ (el porcentaje restante o bien no se suplementaba, o tomaba otros suplementos como proteína en polvo). Además, un alto porcentaje se auto suplementa, sin seguir las pautas de un profesional del deporte o nutricionista.⁴

En este contexto de creciente popularidad en el consumo de suplementos, especialmente entre hombres jóvenes en edad fértil, resulta necesario analizar con rigor científico su posible impacto sobre la función reproductiva masculina. Si bien, aunque algunos estudios sugieren beneficios potenciales sobre parámetros seminales, la evidencia aún es limitada y en ocasiones contradictoria.

Por ello, en este trabajo se propone revisar críticamente la literatura científica disponible sobre el impacto de distintos suplementos deportivos, en concreto de la creatina, para valorar su posible influencia, ya sea positiva o negativa, en los parámetros espermáticos.

Se parte de la hipótesis de que ciertos suplementos deportivos pueden tener un efecto modulador sobre la fertilidad masculina, ya sea beneficioso o perjudicial. En el caso de los esteroides anabolizantes, su efecto perjudicial está ampliamente documentado ⁵. Actualmente la tendencia de suplementación ha cambiado y su uso actual es minoritario frente al consumo masivo de otros suplementos, muchas veces automedicado y sin conocimiento de sus implicaciones. Por tanto, se busca tanto esclarecer el impacto real de la suplementación deportiva sobre la fertilidad, centrando el estudio en la creatina, además de contribuir a una mayor concienciación en el ámbito clínico, preventivo y educativo.

La creatina es ampliamente conocida por su papel en el metabolismo energético de células con alta demanda, como el músculo esquelético y el corazón. También se ha visto que la concentración en el plasma seminal y espermatozoides es comparable a la de estos tejidos, desempeñando funciones clave (Tabla 1): participa en el sistema de fosfocreatina-creatina kinasa (PCr-CK), que transporta adenosín trifosfato (ATP) desde la mitocondria, interviniendo en la motilidad, transporte celular y la fecundación, y que permite mantener los niveles óptimos de ATP y optimizar el uso energético en situaciones de alta demanda energética. Además, este sistema ayuda a preservar el pH intracelular, y limita la acumulación de productos metabólicos como el adenosín difosfato (ADP), fosfato (Pi) o especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que protege la integridad celular ⁶ y previene el estrés oxidativo ⁷, induce la expresión de factores de transcripción de genes y activa vías de señalización para la diferenciación celular. Se ha visto que el ADN mitocondrial es más susceptible al daño ante la presencia de ROS, conllevando a una pérdida de potencial de membrana, reducción de ATP y muerte celular; en cambio, se ha visto que la creatina es capaz de neutralizar radicales libres y ROS⁸. Además, hay evidencia de que la capacitación espermática, reacción acrosómica e hiperactivación son parte de un proceso oxidativo en el que intervienen el peróxido de nitrógeno, anión superóxido y óxido nítrico ⁹, lo que resalta la importancia de las propiedades antioxidantes de la creatina en el espermatozoide .

Transporte de ATP	Mantiene los niveles óptimos de ATP, permite la motilidad y fertilización.
Antioxidante	Previene estrés oxidativo, neutraliza radicales libres, mantiene el pH
Expresión de genes	Induce la expresión de factores de transcripción y diferenciación celular

Tabla 1: Efectos beneficiosos de la creatina

Aunque la creatina se ha vinculado tradicionalmente al entorno deportivo para aumentar la masa muscular y el rendimiento físico, también se han descrito beneficios en otros contextos clínicos, entre los que se incluye la prevención de atroñas musculares, la mejora de la rehabilitación en enfermedades neuromusculares, ciertos efectos neuroprotectores en patologías neurodegenerativas, y posibles aplicaciones en la prevención de la osteopenia y osteoporosis. Estos efectos se atribuyen en parte a su acción antioxidante mencionada y a la capacidad de modular vías de señalización celular, como Akt/PKB y p38 MAPK.¹⁰

Dado su papel en tejidos de alta demanda energética como el espermatozoide, la creatina se ha planteado como un posible modulador en la función espermática, lo que justifica su estudio en el contexto de la fertilidad masculina.

La síntesis endógena de la creatina tiene lugar en dos pasos (Figura 1): primero en el riñón, lugar en el que la enzima arginina-glicina aminotransferasa (AGAT) cataliza la transferencia del grupo amino de la arginina a la glicina, produciendo L-ornitina y ácido guanidoacético (GAA); segundo, este es transportado al hígado, donde la enzima GAMT lo metila para formar creatina. Además, estudios en modelos animales sugieren que en los testículos, en concreto en las células de Sertoli, también se produce creatina, reforzando la relevancia de la creatina en el sistema reproductor masculino y en la función de las células germinales.¹¹

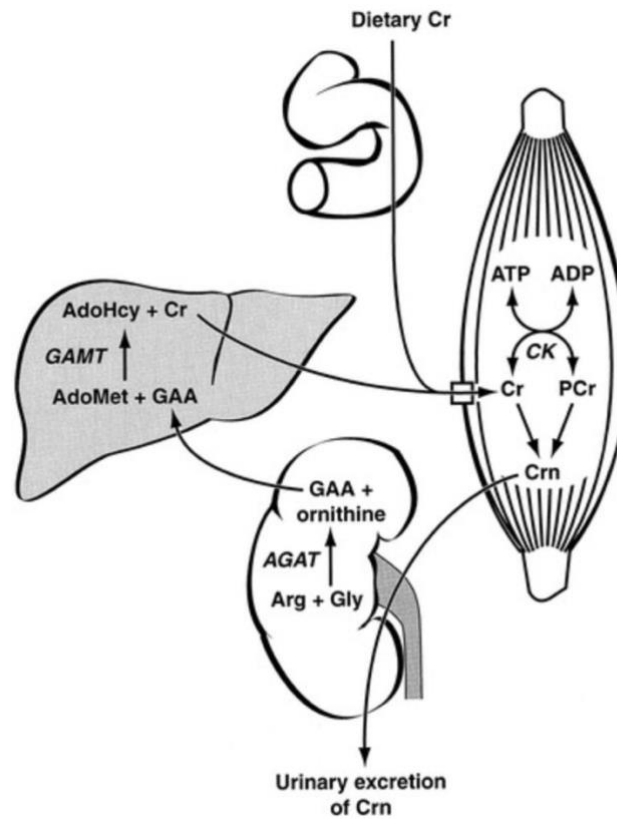


Figura 1: Representación del sistema de fosfocreatina-creatina quinasa (CK/PCr) en la célula. La creatina de origen endógeno comienza su síntesis en el riñón y acaba en el hígado. De ahí pasa al sistema sanguíneo hasta alcanzar las células diana. Reproducido de ⁽¹¹⁾

La creatina que deriva de la producción endógena y la que es ingerida mediante la dieta es transportada al músculo y células diana mediante transportadores de creatina específicos (CRT), donde pasa a formar parte del sistema creatina/fosfocreatina. Este sistema depende de la creatina kinasa (CK), que posee una distribución diferencial de isoenzimas de creatina kinasa a lo largo de la células espermática (Figura 2): la isoenzima CK-MM predomina en la pieza media – región mitocondrial –, mientras que la CK-BB es más abundante en la cola, donde se localiza la maquinaria motora del flagelo. ^{12, 13}

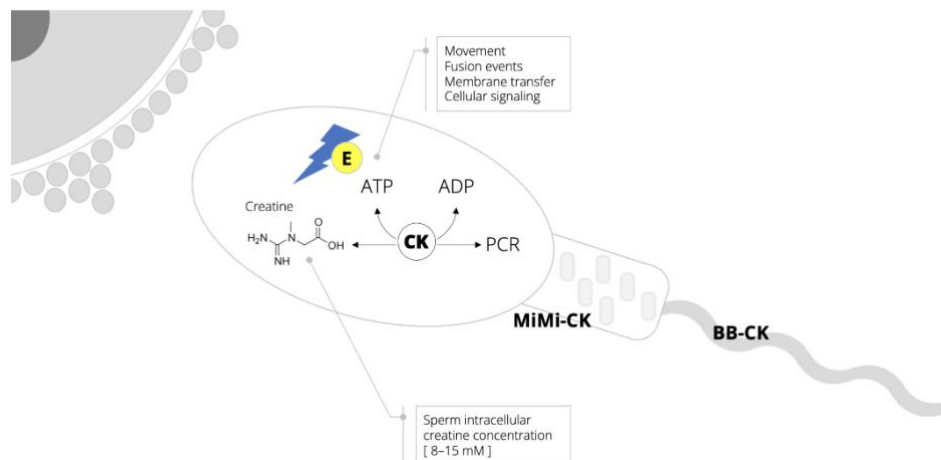


Figura 2: Distribución diferencial de las isoenzimas de la CK.

Reproducido de (¹⁷)

Estudios en modelos animales han demostrado que el flujo de ADP desde la cola hacia la pieza media es extremadamente lento (hasta 2000 veces más lento que el de la creatina), y que el transporte de ATP desde la pieza media a la cola es siete veces más lento que el de la fosfocreatina. Este desequilibrio hace que el sistema PCR/Cr actúe como una lanzadera bioenergética, optimizando el transporte de energía a largas distancias dentro del espermatozoide. En las mitocondrias de la pieza media se produce ATP, con el que se fosforila la creatina, dando lugar a fosfocreatina, que difunde a lo largo de la cola, aportando la energía necesaria para el movimiento del flagelo (Figura 3). ¹⁴

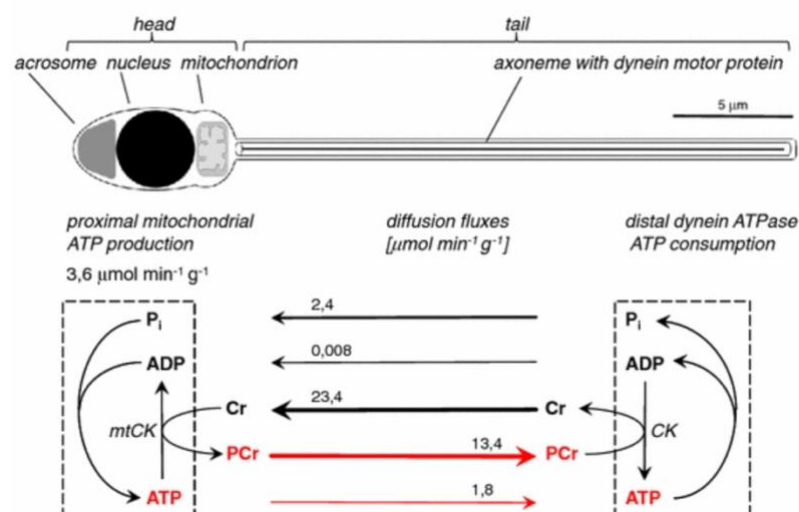


Figura 3: Modelo de la lanzadera fosfocreatina-creatina quinasa.

Las mitocondrias de la pieza media y la cola son los lugares de producción y consumo de ATP

Reproducido de (¹⁴)

Este modelo se ha confirmado también en experimentos *in vitro*, como los realizados en espermatozoides de erizo de mar, donde el uso de inhibidores específicos de CK (como el dinitrofluorobenceno, DNFB) provocó una reducción progresiva de la actividad CK, lo que limitó la difusión de ATP a la cola y atenuó el movimiento flagelar. Esto refuerza la idea de que el sistema CK/PCr es esencial para la motilidad espermática.¹⁵

Alteraciones en este sistema se han asociado con patrones anómalos de motilidad y mala calidad espermática. Diferentes estudios han mostrado que los hombres fértiles presentan niveles más altos de creatina en el semen que los infértiles, mientras que una mayor actividad de creatina kinasa, especialmente de su isoforma CK-M, se ha relacionado negativamente con la concentración y movilidad espermática, siendo más frecuente en formas patológicas. En este sentido, tanto el sistema de la fosfocreatina como sus enzimas podrían constituir potenciales biomarcadores de salud espermática.¹⁶

A pesar de que en investigaciones preliminares se haya sugerido que la suplementación con creatina o sus precursores podría mejorar parámetros espermáticos, aún se requiere mayor evidencia antes de considerar la creatina como un componente recomendado en la dieta masculina durante la etapa preconcepcional¹⁷, y aunque se ha visto que la suplementación con creatina no se relaciona con efectos secundarios ni altera la función renal¹⁸, siguen haciendo falta estudios sobre las dosis beneficiosas y formas de administración más eficaces.

3. OBJETIVOS:

Evaluar los efectos de la suplementación deportiva, en concreto de la creatina, sobre la fertilidad masculina, correlacionar los niveles de la CK con parámetros del seminograma para validar su uso como marcador de madurez y viabilidad, determinar el efecto de la suplementación exógena con creatina en las tasas de fertilización y analizar las posibles aplicaciones terapéuticas e implicaciones clínicas en el contexto de la fertilidad.

Se busca analizar la evidencia científica disponible sobre la relación entre el consumo de creatina y los parámetros seminales como concentración, movilidad, morfología, volumen y vitalidad espermática, además de revisar los mecanismos fisiológicos por los cuales estos suplementos pueden impactar en la fertilidad masculina. Además, se quiere comprobar su posible uso como biomarcador de madurez y viabilidad espermática y analizar su posible uso clínico para mejorar la fertilidad o los resultados en las tasas de fecundación *in vitro*.

4. MÉTODOS

Este trabajo se ha planteado como una revisión narrativa en la que se comparan varios estudios científicos que investigan la relación entre la actividad de la enzima creatina kinasa (CK) y la calidad espermática en varones con distintos perfiles seminales (normospermia, oligospermia, astenospermia...), además de estudiar el potencial uso de la creatina como coadyuvante en técnicas de reproducción asistida.

A continuación, se describirán los criterios de selección de los estudios, la estrategia de análisis y la forma en que se ha estructurado la comparación entre ellos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de PubMed y ESHRE, utilizando palabras como “creatine AND fertility”, “creatine kinase AND sperm”, “sperm capacitation AND creatine” y “ROS AND creatine kinase”. Todos los estudios seleccionados para el análisis han sido publicados en revistas científicas revisadas por pares, garantizando la calidad metodológica y la fiabilidad de los resultados presentados.

Se buscaron artículos publicados en inglés en los últimos 25 años (con especial atención a los de los últimos 15 años), tanto en humanos como en modelos animales in vitro, en los que se analizarán parámetros de calidad espermática como concentración, motilidad o morfología, y que además evaluarán directa o indirectamente el papel de la creatina o de la CK.

Criterios de inclusión:

- Estudios con diseño observacional o experimental en los que se revisasen, analizasen o midiesen la actividad de la CK o el efecto de la creatina, teniendo en cuenta parámetros seminales, variables de calidad espermática, fertilidad o capacitación.
- Estudios con una clara caracterización de la población analizada (normospermia, oligospermia...)
- Estudios publicados en revistas científicas revisadas por pares

Criterios de exclusión:

- Estudios sobre la creatina en otros contextos
- Estudios sin un grupo control definido

5. RESULTADOS

Se encontraron cuatro estudios en los que se recogieron y compararon:

- Diseño experimental y población analizada
- Metodologías empleadas para la medición de CK, ROS y parámetros espermáticos
- Principales hallazgos y significancia estadística
- Implicaciones clínicas o biotecnológicas

Finalmente se han identificado patrones comunes, discrepancias y posibles aplicaciones clínicas con el objetivo de establecer si la creatina y la CK pueden emplearse como biomarcadores o herramientas terapéuticas en infertilidad masculina.

Tabla 2: comparación de estudios seleccionados sobre creatina y creatina quinasa en espermatozoides

Estudio	Muestra	Método	Resultados clave	Implicaciones
“Sperm kreative kinase activity in fertile and infertile oligospermic men” ¹⁹	72 varones en total, divididos en normospermicos fértiles y oligospermicos fértiles e infértiles	Estudio observacional comparativo. Se cuantifica la actividad de la CK mediante técnicas bioquímicas	Los hombres con oligospermia e infértiles presentaron niveles más altos de CK en comparación con los fértiles.	La CK podría usarse como biomarcador de inmadurez y disfuncionalidad espermática.
“Creatine kinase as an indicator of sperm quality and maturity in men with oligospermia” ²⁰	51 hombres oligospermicos divididos según el grado de alteración seminal y 25 donantes como control	Estudio observacional comparativo. Se mide la CK con un kit tras su extracción con Tritón-X	Los pacientes con mayor gravedad de oligospermia poseen mayor actividad de la CK	Cuantificar la CK podría ayudar a clasificar la severidad de la oligospermia y orientar el tratamiento
“Creatine enhances the duration of sperm capacitation: a novel factor for improving in vitro	Modelo con espermatozoides murinos.	Estudio experimental in vitro. Adición de creatina al medio durante la capacitación y	La capacitación espermática aumentó en el grupo con creatina, incrementando	La creatina podría usarse en los medios de FIV en casos con un bajo número

fertilization with small numbers of sperm” ²¹		evaluación de la motilidad, capacitación y fecundación. Inyección de ácido 3-guanidinopropionico (GPA) en ratones antes de la ovulación.	los niveles de ATP. El número de ovocitos fecundados es mayor en el grupo con creatina, mejorando la tasa con un número bajo de espermatozoides. En los ratones inyectados con GPA se redujo la tasa de ovocitos fecundados.	de espermatozoides o de baja calidad.
“Variations in creatine kinase activity and reactive oxygen species levels are involved in capacitation of bovine spermatozoa” ⁹	Espermatozoides bovinos capacitados in vitro	Estudio experimental in vitro. Se midieron los niveles de CK y ROS durante el proceso de capacitación	Se observaron variaciones significativas en la actividad de CK y niveles de ROS, aumentando ambos en la capacitación	La CK podría participar en el control del estrés oxidativo y ser clave en la regulación energética durante la capacitación

1. Actividad de la CK en pacientes oligospermicos:

Para evaluar la relación entre la actividad de la CK y la calidad espermática, en los estudios observacionales^{19, 20} se llevaron a cabo mediciones de la actividad de la CK en distintos pacientes. En ambos se observa que la actividad de la CK en el semen se asocia inversamente con la calidad espermática: los varones con oligospermia grave mostraron niveles de CK muy superiores respecto a los controles normospermicos y respecto a los varones con oligospermia leve y moderada.

Reportaron un incremento de la actividad de CK en los pacientes con oligospermia infértil ($1,17 \pm 0,19$ UI CK/ 10^8 espermatozoides) respecto a los controles normospermicos ($0,53 \pm 0,09$), habiendo una diferencia significativa ($p < 0,001$)¹⁹ (Figura 4).

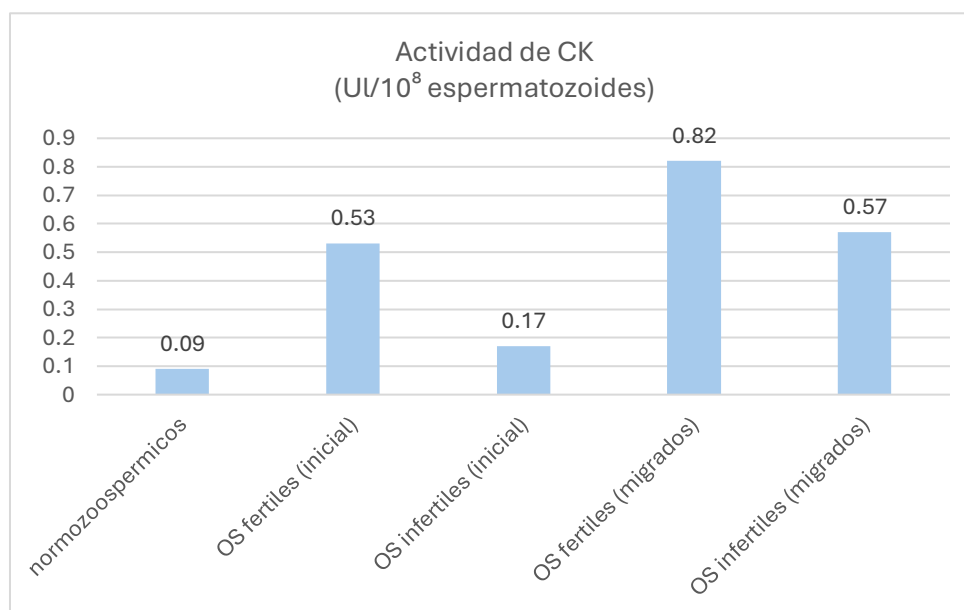


Figura 4: Actividad de la CK en muestras seminales según la fertilidad y oligospermia.

Valores de CK expresados en UI por 10⁸ espermatozoides para donantes normospermicos, y pacientes con oligospermia tanto fértiles como infértiles, en la fracción inicial y en la migrada tras la preparación seminal.

Adaptado de (19)

También se vieron diferencias significativas ($p < 0,0001$) en los niveles de CK (media \pm DE UI CK/10⁸ espermatozoides) según el grado de severidad de la oligospermia²⁰ (2001) (Tabla 3) (Figura 5).

Grupo	Niveles de CK (UI)
Donantes sanos (controles)	0,06 \pm 0,01
Oligospermicos leves	0,49 \pm 0,15
Oligospermicos moderados	0,50 \pm 0,19
Oligospermicos severos	8,8 \pm 6,5

Tabla 3: Resultados en los niveles de CK de los distintos grupos de pacientes

Todos los grupos oligospermicos presentaron niveles de CK significativamente mayores que el grupo control ($p < 0,0001$). Adaptado de (20)

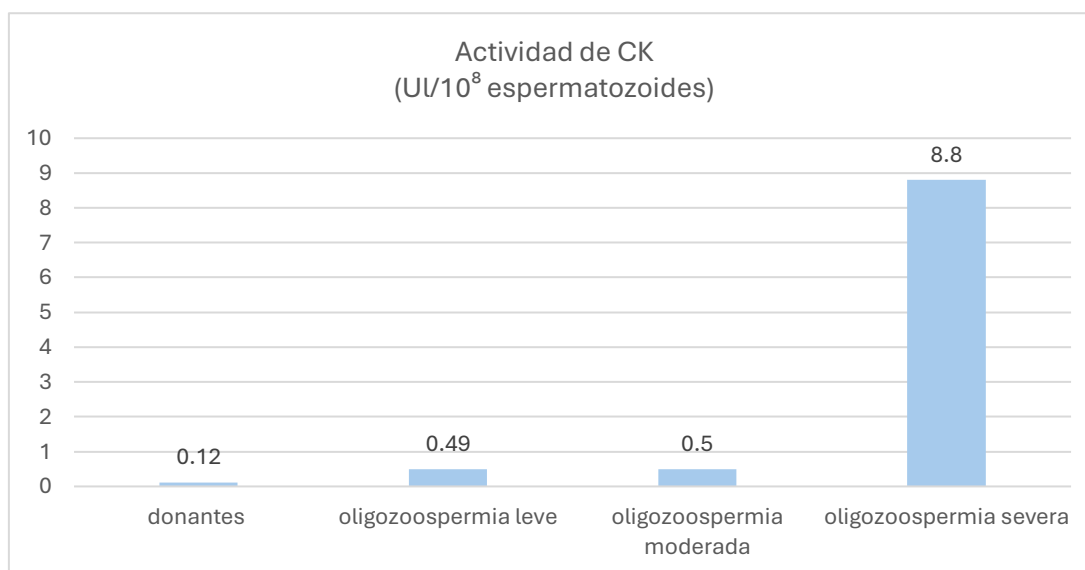


Figura 5: Actividad de la CK en muestras seminales según la severidad de la oligospermia. Valores de CK expresados en UI por 10⁸ espermatozoides para donantes normospermicos y pacientes con distintos grados de oligospermia. Adaptado de ⁽²⁰⁾

2. Correlación entre CK y parámetros de calidad espermática

Los anteriores estudios, además de mostrar una relación entre el número de espermatozoides y la actividad de CK, también mostraron una correlación entre los valores de CK y otros parámetros de calidad espermática: niveles elevados de CK se asociaban con menores tasas de motilidad y una morfología anómala. No solo demostraron una correlación inversa moderada entre CK y porcentaje de espermatozoides móviles ($p < 0,05$) ¹⁹, también observaron una correlación negativa con la morfología normal ($p < 0.01$) ²⁰.

3. Efecto de la creatina exógena sobre la capacitación espermática

Mientras que *in vivo* solo unos pocos espermatozoides alcanzan el ovocito y tiene lugar la fecundación, *in vitro* se necesita una gran cantidad de espermatozoides para conseguir éxito en el tratamiento. El medio para FIV permite la capacitación espermática; en cambio, no es exactamente idéntico al medio *in vivo*, siendo la fecundación más eficiente en el oviducto.

Para explorar si la suplementación con creatina puede tener efecto en estas alteraciones, en un estudio experimental se evaluó el impacto de la creatina en la duración de la capacitación *in vitro*. ²¹ Se

emplearon medios de cultivo suplementados con creatina, y se obtuvieron varios resultados de interés: los niveles de creatina aumentaron significativamente durante la ovulación, la inyección de GPA justo antes de la ovulación redujo el número de ovocitos fecundados, pero la adición de creatina al medio de FIV aumentó la capacitación espermática al aumentar los niveles de ATP.

Se emplearon muestras de ratones, y se midieron los niveles de creatina en el suero, en el líquido folicular y en el oviducto en distintos tiempos del tratamiento hormonal (Figura 6). Se midieron a las 48 horas de administrar gonadotropina coriónica equina (eCG) para inducir el desarrollo folicular; a las 10 horas de administrar gonadotropina coriónica humana (hCG), fase preovulatoria; y a las 16 horas de la hCG, fase ovulatoria. Se pudo observar que los niveles de creatina aumentaron significativamente durante la ovulación, sobre todo en las trompas uterinas.

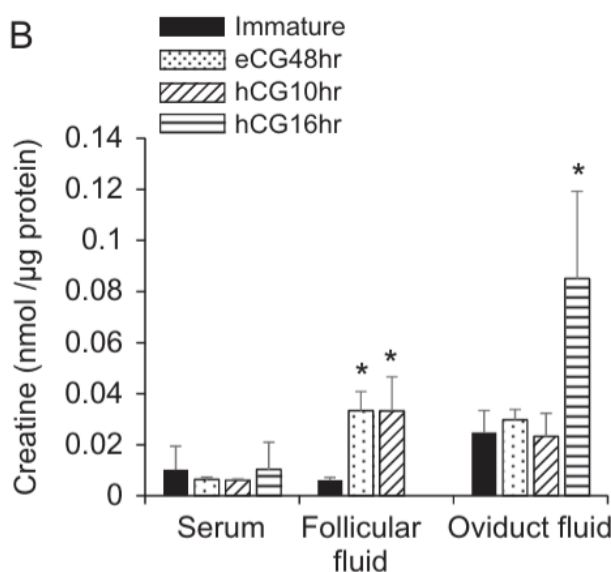


Figura 6: Concentración de creatina en suero, en líquido folicular y en el oviducto a distintos tiempos de tratamiento hormonal (ovocitos inmaduros, desarrollo folicular, fase preovulatoria y fase ovulatoria)
Reproducido de ⁽²¹⁾

Para comprobar las funciones fisiológicas de la creatina, se inyectó el antagonista de la creatina GPA en distintos puntos de la ovulación (Figura 7). Al grupo 1(control), solo se les aplicó el tratamiento hormonal. Al grupo 2 se le co-inyectó a tiempo 0 y 24h GPA junto con la eCG para comprobar el efecto en el desarrollo folicular. En el grupo 3, se co-inyectó GPA junto con la hCG para ver el efecto en la ovulación. En el grupo 4, se inyectó GPA a las 24 horas de la inyección de hCG.

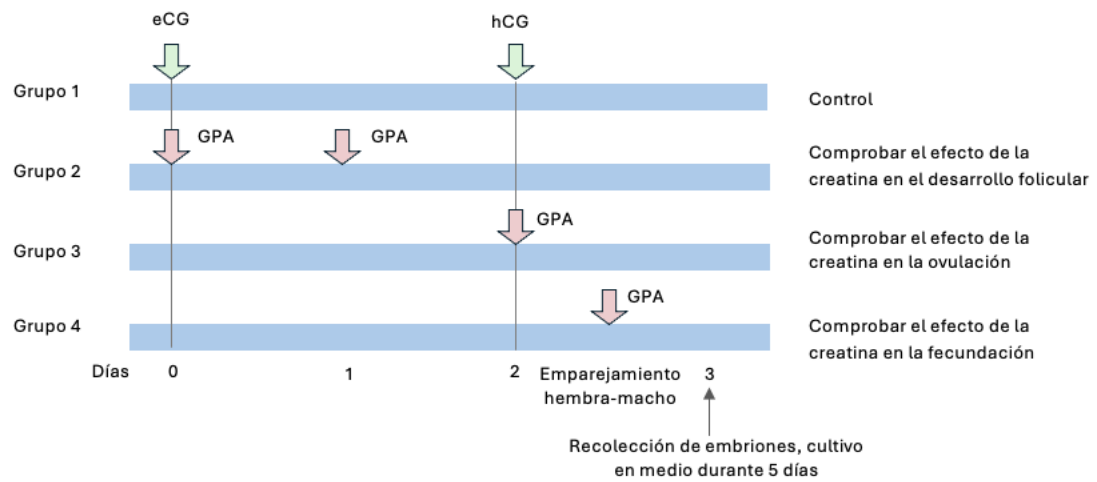


Figura 7: Esquema de administración de GPA para la comprobación de las funciones fisiológicas de la creatina inyectando GPA. Adaptado de ⁽²¹⁾

En los resultados (Figura 8), observaron que el número de folículos maduros no se vio afectado por las inyecciones de GPA en ninguno de los grupos; en cambio, cuando el GPA era inyectado a las 12 horas de la hCG, el número de ovocitos fecundados disminuía significativamente, y un número mucho más pequeño llegaba a blastocito.

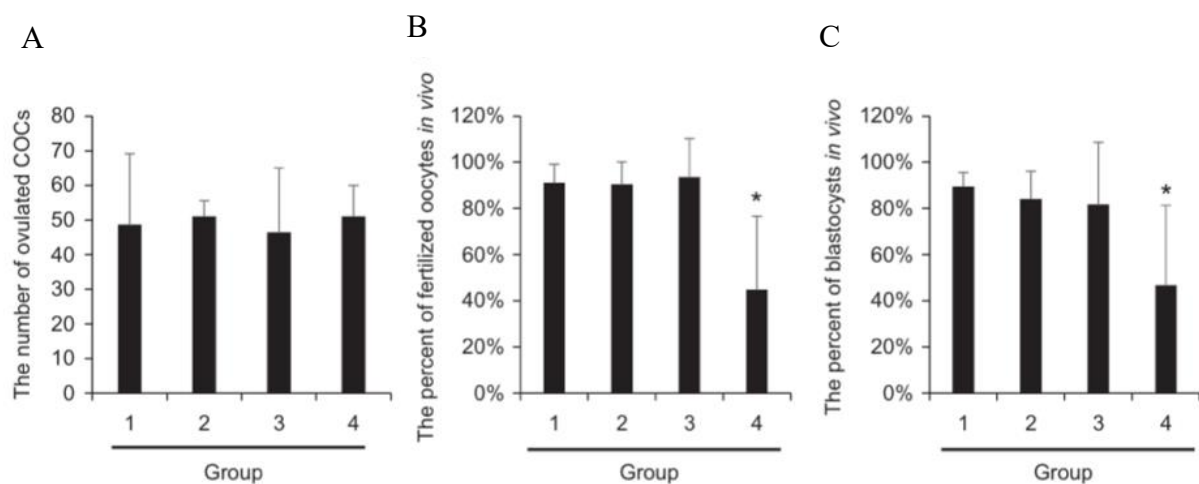


Figura 8: Resultados tras las inyección de GPA y fecundación. A: Efectos en el número de complejos cúmulo-ovocito; B: porcentaje de ovocitos fecundados; C: porcentaje de llegada a blastocisto. Reproducido de ⁽²¹⁾

También se ha observado que los niveles de ATP en el espermatozoide y la capacitación espermática aumentan al añadir creatina en el medio de cultivo. En el estudio recogieron muestras del epidídimo y las cultivaron en medio con creatina, con creatina y GPA en baja cantidad y con creatina y GPA en gran cantidad (Figura 9) ²¹. A las 2 horas y a las 6 horas de cultivo, se midió tanto los niveles de ATP como el porcentaje de espermatozoides capacitados por *swim-up*, apreciándose que eran mayores en el grupo que había sido cultivado en un medio con creatina.

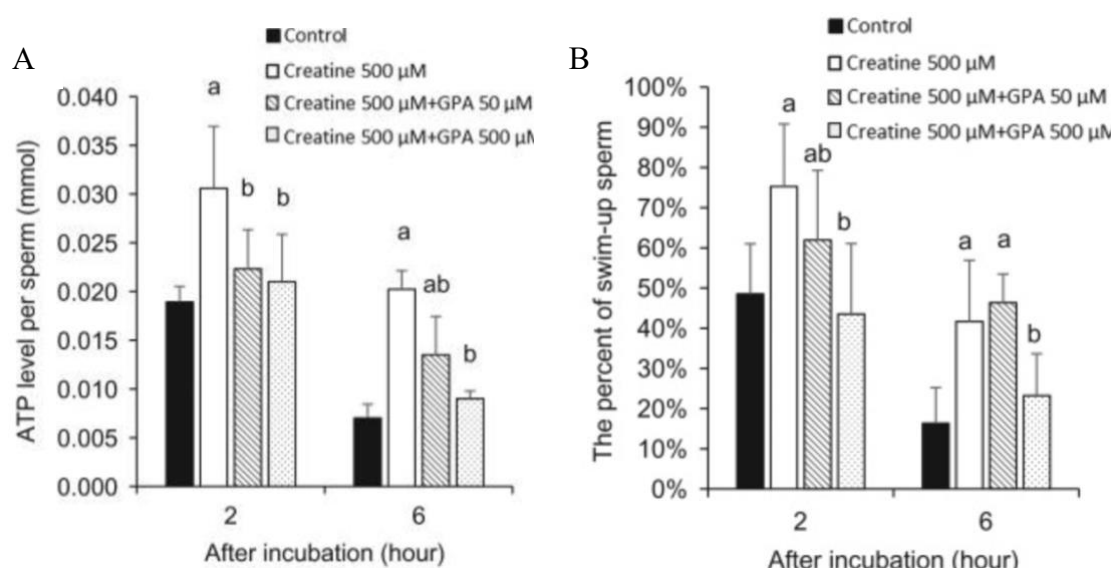


Figura 9: Nivel de ATP en el espermatozoide y capacitación espermática al añadir creatina y GPA.

A: cantidad de ATP a las 2 horas y 6 horas de cultivo.

B: porcentaje de espermatozoides recuperados tras capacitación por swim-up

Reproducido de ⁽²¹⁾

En condiciones normales, los espermatozoides capacitados mantienen la hiperactivación durante un tiempo limitado. Para comprobar que la creatina potencia la capacitación espermática, analizaron muestras mediante el sistema CASA ²¹. En el estudio se observó que la suplementación del medio con 5 mM de creatina permitió que los espermatozoides conservaran más tiempo las características de capacitación.

Analizaron tanto la velocidad curvilínea (VCL) como la lineal (VSL), y el movimiento lateral de la cabeza (ALH). Estos parámetros son clave, ya que la hiperactivación de los espermatozoides se caracteriza por elevada velocidad curvilínea y amplio movimiento lateral de la cabeza.

Se observó que la máxima velocidad lineal de los espermatozoides cultivados en medio con creatina se alcanzaba a la hora, y se mantenía 4 horas, mientras que en los cultivados en el medio control y en medio con GPA, la velocidad no era tan alta

La prolongación de la hiperactivación (reflejada en valores más elevados de VCL y ALH) en el grupo con creatina fue estadísticamente significativa respecto al grupo control ($p < 0.01$), lo que sugiere que la creatina podría actuar como una fuente energética adicional (Figura 10).

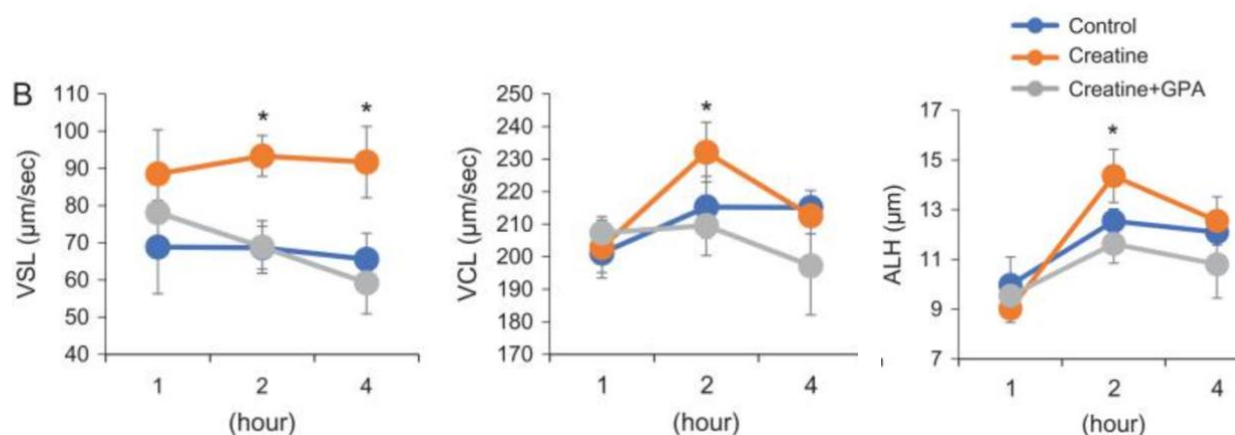


Figura 10: Análisis de los efectos de la creatina. Se analiza en un grupo control, en un grupo cultivado en un medio con creatina y en un medio con creatina y GPA. La VSL, VCL y ALH son mayores en el grupo suplementado con creatina. Reproducido de ⁽²¹⁾

Por último, se ha observado que el número de espermatozoides necesarios por complejo cúmulo-ovocito para conseguir fecundación disminuyó en los casos en los que se usó medio con creatina. Para ello, llevaron cabo una prueba funcional de fecundación *in vitro*, con el que comprobaron que añadir creatina en casos en los que hay más de 500 espermatozoides por ovocito no demuestra ninguna mejora respecto al grupo control con un medio FIV convencional. En cambio, en presencia de 50 o menos espermatozoides por ovocito, el número de ovocitos fecundados disminuye si no se añade creatina; y en el caso de menos de 2.5 espermatozoides por ovocito, en el grupo con el medio en ausencia de creatina, no se obtuvo ningún ovocito fecundado ²¹ (Figura 11). Este hallazgo podría ser especialmente relevante en el contexto clínico, ya que podría ayudar a mejorar la tasa de éxito en fecundación *in vitro* en los casos con un número reducido de espermatozoides o de mala calidad.

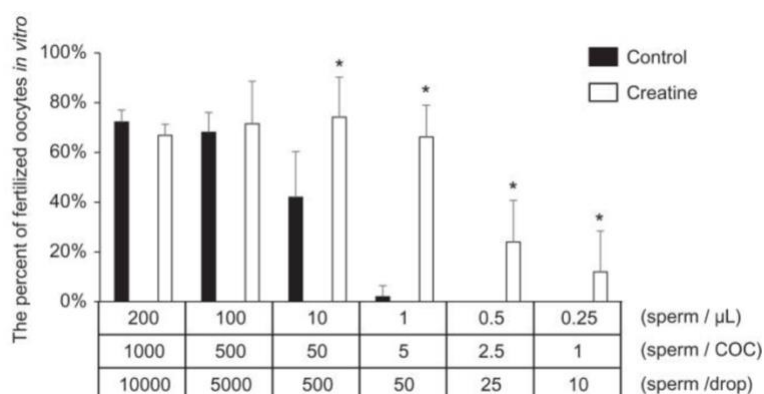


Figura 11: Reducción del número de espermatozoides necesarios para FIV usando creatina.
Reproducido de (21)

4. Efecto antioxidante de la CK

Se ha visto que la CK no solo participa en la producción de ATP, sino que también está relacionada con la regulación de los ROS. Tanto los niveles de ROS como la actividad de la CK aumentan durante la capacitación *in vitro*, lo que fue demostrado en un estudio llevado a cabo con espermatozoides bovinos capacitados *in vitro*⁹, en el cual se analizó la variación de la actividad de la CK y los niveles de ROS durante la capacitación *in vitro* de espermatozoides bovinos con heparina como agente inductor de la capacitación. Para evaluar si estos cambios estaban directamente relacionados con la capacitación, y con el fin de observar qué ocurre con los niveles de CK cuando se bloquea la producción de ROS utilizaron dos inhibidores: DPI (*diphenyleneidonium chloride*), inhibidor de la enzima NADPH oxidasa (que bloquea la producción de ROS), y quercetina, inhibidor de la tirosina quinasa (una enzima clave en la fosforilación de proteínas durante la capacitación). Al incubar con DPI, los niveles de ROS se redujeron, y al mismo tiempo se observó una reducción de la actividad CK, sugiriendo una interacción funcional entre el metabolismo energético y el equilibrio redox durante la capacitación espermática (Tabla 4) (Figura 12).

	Creatine kinase (units per 10 ⁸ spermatozoa)	
	Without DPI	With DPI
Control	99.52 ± 8.27 ^a	68.73 ± 14.37 ^c
Heparin	50.28 ± 6.61 ^b	43.21 ± 2.78 ^b
Quercetin	44.44 ± 3.67 ^b	76.90 ± 10.42 ^c

Tabla 4: Efecto del DPI en la actividad CK. Reproducido de ⁽⁹⁾

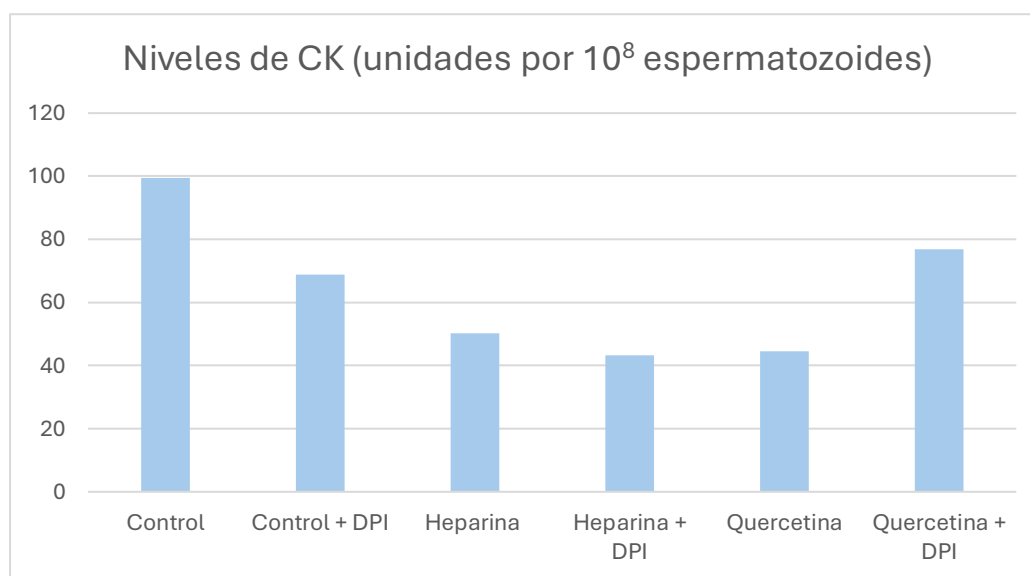


Figura 12: Efecto del DPI en la actividad CK
Adaptado de ⁽⁹⁾

También se comprobó que la producción de ROS está relacionada con la capacitación espermática, ya que, al añadir DPI, se reducía significativamente el porcentaje de espermatozoides capacitados. (Figura 13)

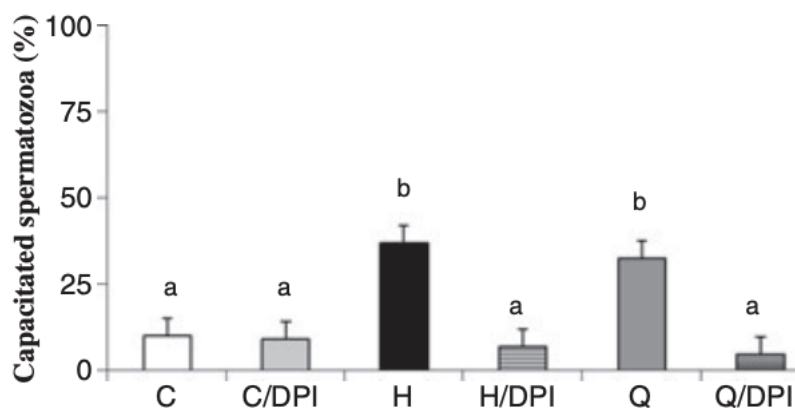


Figura 13: Efecto del DPI en la actividad capacitación. Reproducido de ⁽⁹⁾

Estos hallazgos refuerzan la idea de que la CK no solo participa en el suministro de energía, sino también en la regulación del estrés oxidativo generado en esta fase, resaltando la importancia de la CK en los procesos funcionales del espermatozoide.

En conjunto, los estudios coinciden en que la actividad de CK constituye un indicador robusto de la integridad y madurez espermática, a la vez que el uso de creatina podría ofrecer mejoras en los tratamientos de pacientes con oligospermia o espermatozoides subóptimos.

Mientras que los datos de los estudios observacionales ^{19, 20} fundamentan la relevancia clínica de la CK en el diagnóstico, el estudio experimental murino ²¹ aporta evidencias de un posible uso de la creatina para mejorar la capacitación espermática y mejorar la tasa de éxito en la fecundación *in vitro*, y el estudio con espermatozoides bovinos ⁹ sugiere que la CK podría tener un doble papel, siendo no solo un regulador energético si no también un modulador del equilibrio redox.

Aunque estos resultados pueden sentar las bases para futuras mejoras clínicas, aún se deben realizar más estudios clínicos que evalúen las dosis optimizadas de creatina en protocolos de reproducción asistida, además de comprobar los resultados en humanos.

6. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos a partir del análisis de los estudios seleccionados permiten abordar de forma crítica la relación entre el metabolismo energético de los espermatozoides y la fertilidad masculina. A través de diferentes modelos experimentales y clínicos, se observa un papel importante la creatina y de la enzima CK como elementos clave en la evaluación de la calidad espermática, madurez del espermatozoide, metabolismo energético y capacidad fecundante, además del posible uso terapéutico ante disfunción reproductiva.

La enzima CK es la encargada de la conversión reversible de la creatina a fosfocreatina y ATP, actuando como regulador energético intracelular; su sobreexpresión puede ser una respuesta compensatoria frente a alteraciones estructurales en el espermatozoide o a la presencia de espermatozoides inmaduros que requieren una alta demanda energética.

Este sistema de la creatina-fosfocreatina es descrito en algunos estudios como un *buffer* energético esencial en células de alta demanda ^{7, 11}, como es el caso de los espermatozoides. Esta vía asegura la disponibilidad inmediata de ATP en la cola espermática, región en la que las mitocondrias no alcanzan a cubrir las necesidades locales. Una alteración en este sistema comprometería la movilidad progresiva, uno de los principales criterios funcionales del espermatozoide.

Uno de los hallazgos más relevantes es la asociación entre los niveles elevados de CK y oligospermia, en concreto en los casos más severos, como se ha desarrollado previamente en este trabajo. Ambos estudios ^{19, 20} coinciden en describir una actividad más elevada de la CK más elevada en varones con oligospermia que en los normospermicos, especialmente si se acompaña de alteraciones morfológicas. Esto sugiere que la CK puede actuar como un marcador de madurez espermática, dado su papel en el metabolismo energético y en el transporte intracelular de ATP. Se observa unos niveles de CK hasta 18 veces superiores en los pacientes con oligospermia severa frente a los controles ²⁰, lo que es una diferencia tanto estadísticamente ($p < 0,0001$) como clínicamente relevante.

Con el estudio experimental murino ²¹ se aporta una nueva perspectiva al evaluar directamente el impacto de suplementar los medios con creatina sobre la capacitación espermática. Llevan a cabo el trabajo en un ratones, demostrando que la adición de creatina al medio prolonga el estado de capacitación y mejora significativamente la tasa de fecundación, además de reducir la cantidad de

espermatozoides por ovocito necesarios para que se produzca la fecundación. Este hallazgo tiene una gran relevancia clínica en la reproducción asistida, especialmente en aquellos pacientes con recuentos espermáticos reducidos o poca movilidad espermática.

En otros estudios más recientes se propone la creatina como un componente prometedor en la dieta preconcepcional masculina¹⁷, ya que podría mejorar la disponibilidad energética de los espermatozoides y potenciar su capacidad funcional en condiciones subóptimas. En esta revisión se integran datos de estudios preclínicos y clínicos que sugieren que la creatina, además de mejorar la disponibilidad de energía, podría tener efectos positivos sobre el estrés oxidativo y la integridad del ADN espermático.

Además, la actividad de CK y los niveles de ROS aumentan durante la capacitación espermática, como se demuestra en el trabajo desarrollado en un modelo bovino⁹. El uso de inhibidores de CK como DPI y quercetina sugiere que la CK no solo está regulada por la demanda energética, sino también por señales redox y rutas de fosforilación intracelular.

En conjunto, los hallazgos revisados apoyan la hipótesis de que tanto la creatina como la CK son elementos clave en el metabolismo espermático, pero su papel va más allá de lo puramente energético en el espermatozoide. Su implicación en procesos como la maduración espermática, equilibrio redox y capacitación podría hacerlas útiles como biomarcadores de diagnóstico o como dianas terapéuticas.

No obstante, existen limitaciones importantes. Los estudios clínicos sobre la creatina en la reproducción humana son aún muy escasos, y la mayoría de los datos vienen de modelos animales o estudios *in vitro*, por lo que la extrapolación clínica directa requiere cautela. Además, la variabilidad interindividual, el tipo y condiciones del medio de cultivo pueden influir en los resultados. Tampoco se ha establecido aún ninguna pauta clara sobre la dosis, duración o forma de administración, y tampoco se ha determinado si el uso de la creatina debe estar restringido a medios de cultivo como coadyuvante, o si puede recomendarse como suplemento nutricional sistémico en el contexto de la infertilidad.

7. CONCLUSIONES

En este trabajo se propuso: correlacionar los niveles de CK con parámetros del seminograma para validar su uso como marcador de madurez y viabilidad, determinar el efecto de la suplementación exógena con creatina en las tasas de fertilización, analizar las posibles aplicaciones terapéuticas e implicaciones clínicas en el contexto de la fertilidad, y aportar datos al conocimiento actual sobre su seguridad.

1. La actividad de la CK como biomarcador de calidad espermática

Los estudios revisados muestran que los niveles de CK en el semen están significativamente elevados en hombres con oligospermia, sobre todo en los casos más severos. Esto sitúa a la CK como un marcador funcional sensible de inmadurez y disfunción espermática, que podría incorporarse a los análisis seminales de rutina para mejorar la evaluación diagnóstica del factor masculino.

2. La creatina exógena prolonga la capacitación espermática y mejora la fecundación in vitro

La suplementación de medios de cultivo con creatina (5mM) prolonga de manera significativa la fase de hiperactivación mantiene elevados los niveles de ATP y permite lograr tasas de fecundación in vitro con un número muy reducido de espermatozoides por ovocito. Este hallazgo abre la puerta a estrategias sencillas y económicas para optimizar protocolos de FIV e ICSI en pacientes con recuentos espermáticos bajos o movilidad reducida.

3. Implicaciones clínicas y posibles aplicaciones terapéuticas

La medición de CK puede complementar los parámetros clásicos del seminograma, ofreciendo información sobre el estado energético y madurativo de los espermatozoides.

Además, el uso de creatina como suplemento en medios de cultivo o incluso en la dieta preconcepcional masculina puede mejorar la competencia funcional espermática y aumentar las probabilidades de éxito en tratamientos de reproducción asistida.

4. Limitaciones y recomendaciones para futuros estudios

La mayoría de los datos provienen de modelos murinos o estudios in vitro; por tanto, son necesarios ensayos clínicos controlados en humanos, que determinen la dosis, vía de administración, duración y seguridad de la suplementación con creatina.

Es necesario evaluar si la creatina tiene efecto si el paciente la consume o si el uso debe imitarse al medio de cultivo en el laboratorio.

5. Aportación al conocimiento actual

Este trabajo aporta una visión integrada del papel de la creatina y la CK en la fertilidad masculina, subrayando tanto su valor como marcador diagnóstico como su potencial uso terapéutico.

Al ser un suplemento ampliamente utilizado y seguro, ofrece una base sólida para futuros desarrollos clínicos y además de corroborar la seguridad de este suplemento deportivo, sobre todo en la población en edad fértil.

Los resultados obtenidos a partir de los cuatro estudios analizados permiten establecer una relación consistente entre la actividad de la CK y la calidad espermática, aportando una evidencia de que la creatina no solo tiene un papel estructural o metabólico, sino que puede modular directamente procesos fisiológicos como la capacitación espermática y la fertilización. Así pues, su uso como suplemento en medios de cultivo podría representar una herramienta sencilla, económica y eficaz para optimizar los protocolos de FIV en situaciones de recuento espermático reducido.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Fertilidad. (2025)
2. Finamore, A., Benvenuti, L., De Santis, A., Cinti, S., & Rossi, L. (2022). *Sportsmen's attitude towards dietary supplements and nutrition knowledge: An investigation in selected Roman area gyms*. *Nutrients*, 14(5), 945
3. Benton, M. J., Spicher, J. M., & McCormick, S. (2021). Community-based survey exploring use of the dietary supplement creatine by adult non-athletes. *Nutrients*, 13(8), 2529. <https://doi.org/10.3390/nu13082529>
4. Baltazar-Martins, G., Brito de Souza, D., Aguilar-Navarro, M., Muñoz-Guerra, J., Plata, M. D. M., & Del Coso, J. (2019). Prevalence and patterns of dietary supplement use in elite Spanish athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0296-5>
5. Albano GD, Amico F, Cocimano G, Liberto A, Maglietta F, Esposito M, Rosi GL, Di Nunno N, Salerno M, Montana A. Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. *Healthcare (Basel)*. 2021 Jan 19;9(1):97. doi: 10.3390/healthcare9010097. PMID: 33477800; PMCID: PMC7832337.
6. Ostojic, S. M., & Forbes, S. C. (2021). Creatine, a conditionally essential nutrient: Building the case. *Advances in Nutrition*, 18, nmab111. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab111>
7. Wallimann, T., Tokarska-Schlattner, M., & Schlattner, U. (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids*, 40(5), 1271–1296. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0877-3>
8. Lawler, J. M., Barnes, W. S., Wu, G., Song, W., & Demaree, S. (2002). Direct antioxidant properties of creatine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 290(1), 47–52. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6164>
9. Córdoba, M., Pintos, L., & Beconi, M. T. (2008). Variations in creatine kinase activity and reactive oxygen species levels are involved in capacitation of bovine spermatozoa. *Andrologia*, 40(6), 370–376. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2008.00871.x>
10. Gerber, I., Gerber, H., Dora, C., Uebelhart, D., & Wallimann, T. (2008). Creatine supplementation stimulates collagen type I and osteoprotegerin secretion of healthy and osteopenic primary human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*, 42(Supplement 1), S21. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.03.728>

11. Wyss, M., & Kaddurah-Daouk, R. (2000). Creatine and creatinine metabolism. *Physiological Reviews*, 80(3), 1107–1213. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1107>
12. Wallimann, T., Moser, H., Zurbriggen, B., Wegmann, G., & Eppenberger, H. M. (1986). Creatine kinase isoenzymes in spermatozoa. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 7, 25–34. <https://doi.org/10.1007/BF01756199>
13. Kaldis, P., Kamp, G., Piendl, T., & Wallimann, T. (1997). Functions of creatine kinase isoenzymes in spermatozoa. *Advances in Developmental Biochemistry*, 5, 275–312.
14. Kaldis, P., Pantazis, P., & Wahl, M. (1997). Association of creatine kinase with motility and cytoskeletal elements in sea urchin spermatozoa. *Molecular Reproduction and Development*, 47(2), 208–220. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2795\(199702\)47:2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2795(199702)47:2)
15. Tombes, R. M., Brokaw, C. J., & Shapiro, B. M. (1987). Creatine kinase-dependent energy transport in sea urchin spermatozoa: Flagellar wave attenuation and theoretical analysis of high energy phosphate diffusion. *The Journal of Biological Chemistry*, 262(30), 14179–14186.
16. Huszar G., Corrales M., Vigue L. Correlation between sperm creatine phosphokinase activity and sperm concentrations in normospermic and oligospermic men. *Gamete Res*
17. Ostojic, S. M., Stea, T. H., & Engeset, D. (2022). *Creatine as a promising component of paternal preconception diet*. *Nutrients*, 14(3), 586. <https://doi.org/10.3390/nu14030586>
18. 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 Sep;22(sup1):2488937. doi: 10.1080/15502783.2025.2488937.
19. Huszar, G., Vigue, L., & Corrales, M. (1990). Sperm creatine kinase activity in fertile and infertile oligospermic men. *Journal of Andrology*, 11(1), 40–46. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.1990.tb01574.x>
20. Hallak, J., Mahran, A. M., Chae, J., Agarwal, A., & Thomas, A. J. (2001). Creatine kinase as an indicator of sperm quality and maturity in men with oligospermia. *Urology*, 58(3), 446–451. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01250-2](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01250-2)
21. Umehara, T., Kawai, T., Goto, M., Richards, J. S., & Shimada, M. (2018). Creatine enhances the duration of sperm capacitation: A novel factor for improving in vitro fertilization with small numbers of sperm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(19), E4503–E4512. doi: 10.1093/humrep/dey081.