

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

en

***Biología y Tecnología Aplicada a la
Reproducción Humana Asistida***

***Aplicación de la microfluídica en la
selección espermática***

Autor: Rubén García León

Tutor: Cristina Urda Muñoz

Alcobendas, septiembre 2025

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
LISTADO DE ABREVIATURAS	2
INTRODUCCIÓN	3
1. INFERTILIDAD Y EL IMPACTO DEL FACTOR MASCULINO	3
2. FRAGMENTACIÓN DEL ADN Y SUS REPERCUSIONES REPRODUCTIVAS	4
3. LA SELECCIÓN ESPERMÁTICA EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA	6
3.1 Características espermáticas y el proceso de selección.....	6
3.2 Selección y capacitación espermática en el tracto femenino	7
4. MÉTODOS DE SELECCIÓN Y SUS LIMITACIONES	9
4.1 Métodos tradicionales de selección espermática.....	9
4.2 Métodos avanzados de selección espermática	11
5. INTRODUCCIÓN A LA MICROFLUÍDICA	13
5.1 ¿Cómo funciona la microfluídica?	13
5.2 Historia de la microfluídica y su aplicación en la biomedicina	14
6. USO DE LA MICROFLUÍDICA EN LA SELECCIÓN ESPERMÁTICA	15
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	18
METODOLOGÍA	18
1. DISEÑO DE LA REVISIÓN.....	18
2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
RESULTADOS.....	20
1. PARÁMETROS SEMINALES TRAS EL USO DE LA MICROFLUÍDICA.....	20
2. DESARROLLO EMBRIONARIO TRAS EL USO DE LA MICROFLUÍDICA.....	23
3. RESULTADOS CLÍNICOS TRAS EL USO DE LA MICROFLUÍDICA.....	26
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA.....	33

RESUMEN

Desde la década de 1970, los Tratamientos de Reproducción Asistida han permitido hacer frente a los problemas de infertilidad en las parejas. En concreto, la introducción de la técnica ICSI ha demostrado mejorar significativamente los resultados clínicos en casos de infertilidad masculina. Sin embargo, todavía no se alcanzan las tasas de implantación deseadas. Uno de los principales motivos es que la primera aproximación para estudiar la infertilidad masculina es el seminograma. El análisis convencional del semen no predice de manera fiable la fertilidad o la respuesta al tratamiento, ya que, entre otros aspectos, no tiene en cuenta las características moleculares de los espermatozoides como la fragmentación del ADN. Se conoce que la calidad espermática constituye un factor determinante en la Reproducción Asistida y su impacto sobre la fecundación, la cinética embrionaria y los resultados clínicos ha sido ampliamente estudiado. Los métodos convencionales de preparación espermática generan estrés oxidativo y pueden incrementar la fragmentación del ADN, comprometiendo el desarrollo embrionario. En este contexto, la microfluídica aparece como una alternativa prometedora, simulando las condiciones fisiológicas del tracto reproductor femenino y permitiendo la selección de espermatozoides con mejor motilidad, morfología y menor fragmentación del ADN. Este estudio pretende evaluar si el uso de la microfluídica aumenta la probabilidad de seleccionar espermatozoides competentes y, por ende, la probabilidad de éxito del ciclo. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de estudios publicados recientemente sobre dicho tema. En el trabajo se concluye que la aplicación de la microfluídica en el proceso de selección espermática representa una alternativa novedosa y muy prometedora, con potencial para mejorar la calidad seminal, los parámetros embrionarios y los resultados clínicos. Sin embargo, es necesario tomar una serie de medidas y llevar a cabo más estudios para superar las limitaciones que presenta esta técnica.

Palabras clave: infertilidad masculina, ICSI, selección espermática, microfluídica, fragmentación del ADN espermático.

LISTADO DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AMP: Adenosín monofosfato

ATP: Adenosín trifosfato

DFI: *DNA Fragmentation Index*

DGC: *Density gradient centrifugation*

dsSDF: *Double Strand SDF*

FIV: Fecundación *in vitro*

ICSI: *Intracytoplasmic Sperm Injection*

IMSI: *Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection*

IUI: *Intrauterine Insemination*

MACS: *Magnetic Activated Cell Sorting*

MCE: *Microchip Capillary Electrophoresis*

MSOME: *Motile Sperm Organellar Morphology Examination*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PGT-A: *Pre-implantation Genetic Testing for Aneuploidy*

PICSI: *Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection*

RCT: *Randomized Controlled Trial*

RNV: Recién nacido vivo

ROS: *Reactive Oxygen Species*

SDF: *Sperm DNA Fragmentation*

ssSDF: *Single Strand SDF*

SU: *Swim-up*

TAS: *Total Analysis Systems*

TRA: Tratamientos de Reproducción Asistida

INTRODUCCIÓN

1. INFERTILIDAD Y EL IMPACTO DEL FACTOR MASCULINO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infertilidad como el fracaso para lograr una gestación clínica después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección. Su incidencia ha ido incrementándose durante las últimas décadas. Se calcula que alrededor del 12%-15% de las parejas presentan algún tipo de infertilidad (Ohlander et al., 2020). Este notable aumento puede deberse a factores femeninos, masculinos o incluso mixtos. Además, se estima que el 15% de estas parejas presentan infertilidad idiopática o sin causa conocida. Sin embargo, se espera que este último porcentaje disminuya en el futuro especialmente gracias a los avances en el campo de la genética (Machen & Sandlow, 2020).

El factor masculino está presente aproximadamente en el 50% de los casos. Las principales causas de infertilidad masculina son los trastornos hormonales, los factores ambientales y genéticos, los procesos inflamatorios e infecciosos y las causas de origen anatómico como los varicoceles o las obstrucciones en el tracto reproductivo (Ohlander et al., 2020).

Los Tratamientos de Reproducción Asistida (TRA) han permitido hacer frente a estos problemas de infertilidad en las parejas. Gracias a su aplicación desde la década de 1970, más de 8 millones de bebés han nacido en todo el mundo. Diferentes factores como la estandarización de los procedimientos y materiales en los laboratorios, o la introducción de la técnica ICSI para casos de infertilidad masculina, han permitido la mejora significativa de los resultados clínicos (Lara-Cerrillo et al., 2023). Sin embargo, en los tratamientos con ICSI todavía no se alcanzan las tasas de implantación deseadas. Esto se debe en gran parte a que la primera aproximación para estudiar la infertilidad masculina es el análisis seminal o seminograma, cuya capacidad es bastante limitada. El análisis convencional no predice de manera fiable la fertilidad o la respuesta al tratamiento, ya que tan solo informa sobre la capacidad del testículo de producir espermatozoides, móviles o no, pero no da información sobre la capacidad fecundante de los mismos. El seminograma no tiene en cuenta las características moleculares de los espermatozoides como la fragmentación del ADN. Por ello, es probable que haya un gran número de varones diagnosticados erróneamente con infertilidad de causa desconocida (Ohlander et al., 2020).

2. FRAGMENTACIÓN DEL ADN Y SUS REPERCUSIONES REPRODUCTIVAS

A pesar de que los TRA como la Inseminación Intrauterina (IUI), la fecundación *in vitro* (FIV) y la ICSI son opciones de tratamientos muy efectivas, sólo la tercera parte de los ciclos resultan en recién nacidos vivos (Sharma & Agarwal, 2020). En la mayoría de los casos, los parámetros que se estudian en el seminograma no son indicativos de un futuro resultado positivo de los TRA. Por ello, es necesario un estudio más exhaustivo para determinar la alteración que provoca la infertilidad y aplicar el mejor tratamiento.

La fragmentación del ADN espermático (SDF) se refiere al daño o rotura en el material genético de los espermatozoides, distinguiéndose dos tipos: de cadena simple (ssSDF) o de doble cadena (dsSDF). Se calcula que alrededor del 11% de los varones que presentan valores seminales normales según los criterios de la OMS, presentan algún tipo de SDF. Por ello, el análisis convencional del semen o seminograma no es suficiente para detectar estos daños (Pardiñas et al., 2022).

Con el objetivo de evaluar la correcta integridad del ADN y medir el nivel de fragmentación, se emplean una serie de técnicas de forma rutinaria en los laboratorios, los ensayos SCSA, TUNEL, SCD y Comet (alcalino y neutro) (Pardiñas et al., 2022).

Según el tipo de SDF, el origen e impacto reproductivo de estas roturas puede variar. Aunque todavía no existe consenso sobre el origen exacto de estos daños, se propone que pueden ser causados por defectos de maduración y apoptosis abortiva durante la espermatogénesis, o por estrés oxidativo post-testicular. El estrés oxidativo suele producir roturas de tipo ssSDF, mientras que los defectos de maduración o los procesos de apoptosis abortiva suelen dar lugar a gametos con dsSDF. Esto es algo relativo, ya que todos estos defectos pueden dar lugar a ambos tipos de rotura. La diferencia radica en su repercusión sobre los resultados reproductivos. Mientras que la dsSDF se ha correlacionado significativamente con un desarrollo embrionario más lento, tasas de implantación más bajas y un mayor riesgo de pérdida de embarazo, la ssSDF se ha correlacionado con peores tasas de embarazo natural y una menor motilidad progresiva de los espermatozoides. Sin embargo, no se ha observado un impacto significativo de este último tipo en el desarrollo embrionario o en las tasas de implantación (Pardiñas et al., 2022).

En el caso de seleccionar un espermatozoide con daños en su material genético, el ovocito, dependiendo de su calidad y la proporción de ADN espermático fragmentado, va a ser capaz de inducir la reparación una vez que se produce la fecundación. En general, el daño monocatenario es más sencillo de reparar que el bicatenario, aunque cada vez existe más evidencia científica de que también se puede reparar la dsSDF (Casanovas et al., 2019).

En resumen, la fragmentación del ADN de los espermatozoides, especialmente la dsSDF, está relacionada con un retraso en la cinética embrionaria y un riesgo significativamente mayor de pérdida de embarazo tras los ciclos de FIV y de ICSI. Los datos recogidos en diferentes estudios proporcionan una indicación clínica para evaluar este daño antes de los TRA y una justificación más para estudiar e investigar dicha relación.

El estrés oxidativo se propone como principal causa de la fragmentación del ADN espermático. En el interior del tracto reproductor masculino, el estrés oxidativo puede producirse por una alta concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS), teniendo un impacto negativo en la estructura de la cromatina, especialmente si se encuentra mal compactada. Las fuentes de producción de ROS pueden ser tanto internas (varicocele, leucocitos o células germinales inmaduras), como externas (radiación, factores ambientales o procesos de centrifugación) (Pardiñas et al., 2022).

Centrándonos en el segundo tipo, los procesos de centrifugación son un aspecto muy importante debido a su implementación en la práctica clínica de los laboratorios de Reproducción Asistida, formando parte del protocolo de los métodos convencionales de preparación espermática. El estrés oxidativo de los espermatozoides, producido en gran parte por la generación de ROS en los procesos de centrifugación, se ha asociado negativamente con la tasa de fecundación y el desarrollo temprano del embrión (Pardiñas et al., 2022).

Al igual que ocurre en la concepción natural, donde el tracto reproductor femenino permite un estricto y eficiente proceso de capacitación, en los distintos TRA se requiere una fase de preparación del semen donde se emplea el método de selección espermática más adecuado para cada pareja. En el caso de la ICSI, un único espermatozoide es seleccionado y microinyectado en el interior del ovocito. Por ello, es fundamental un correcto proceso de capacitación y selección que simule lo que ocurre en el interior del tracto genital femenino (De Martin et al., 2020).

3. LA SELECCIÓN ESPERMÁTICA EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Como se ha mencionado anteriormente, la calidad espermática juega un papel clave en la fecundación y el desarrollo embrionario temprano. Por ello, la selección de espermatozoides con características óptimas es esencial para mejorar los resultados en los TRA. A pesar de que la ICSI revolucionó el tratamiento de la infertilidad masculina, con el uso de esta técnica existe la posibilidad de seleccionar un espermatozoide con daños en el ADN (De Martin et al., 2020).

Al microinyectar directamente el gameto masculino en el interior del ovocito, se eliminan las barreras naturales del tracto reproductor femenino que permitirían la capacitación y selección. Por lo tanto, es crucial un procesamiento del semen previo a la ICSI. En esta fase se elimina el plasma seminal y se retiran aquellos espermatozoides que no cumplen con los criterios de selección. Generalmente se seleccionan únicamente los gametos con movilidad progresiva y morfología normal. Sin embargo, el daño en el ADN espermático no siempre produce cambios morfológicos, lo que complica su identificación en numerosas ocasiones. Por lo tanto, cuanto más eficiente sea la selección, menor será el riesgo de microinyectar un gameto no funcional (De Martin et al., 2020).

3.1 Características espermáticas y el proceso de selección

Los gametos masculinos son células muy peculiares. Entre sus particularidades destaca la presencia de flagelo y un material genético altamente empaquetado. Además, poseen un conjunto de características que pueden ser utilizadas como puntos clave del proceso de selección espermática (De Martin et al., 2020).

Los espermatozoides tienden a nadar y acumularse próximos a superficies en lugar de distribuirse de manera tridimensional. Esta preferencia por los bordes y las superficies se traduce en una mayor velocidad de movimiento, alcanzando velocidades hasta un 50% mayores que en el centro del canal. Esta propiedad resulta ventajosa en entornos confinados como el tracto reproductivo o dispositivos microfluídicos. Su comportamiento también varía según la viscosidad del medio. Cuando el medio presenta una baja viscosidad, común en los TRA, los espermatozoides siguen un patrón de nado helicoidal. En este caso, la morfología de la cabeza influye poco en la dinámica de nado. Sin embargo, en medios viscosos, se observa un movimiento más plano, haciendo que la forma de la cabeza y la pieza media tengan mayor importancia en términos hidrodinámicos (De Martin et al., 2020).

La reotaxis positiva es otra propiedad de los espermatozoides, la cual consiste en poder nadar en contra del flujo. Esta característica es clave en la orientación hacia el ovocito y requiere una motilidad fuerte y constante (De Martin et al., 2020).

Otro mecanismo de orientación es la termotaxis. Gracias a ella, los espermatozoides pueden ser guiados por gradientes de temperatura, especialmente en la unión útero-trompa durante la ovulación. Se cree que solo aquellos que han sufrido una correcta capacitación responden a estos cambios de temperatura. Tanto la termotaxis como la reotaxis se consideran factores orientadores que actúan a largas distancias (De Martin et al., 2020).

Por último, la quimiotaxis implicaría la atracción de los espermatozoides por sustancias químicas secretadas por el ovocito. Sin embargo, esta propiedad no se aprovecha en la ICSI ya que, como se ha mencionado anteriormente, se microinyecta directamente el espermatozoide en el interior del ovocito (De Martin et al., 2020).

3.2 Selección y capacitación espermática en el tracto femenino

Dentro de un mismo eyaculado existe una gran variabilidad entre los espermatozoides, tanto por su forma, como por su movilidad o empaquetamiento del ADN. Solo una pequeña parte consigue alcanzar la ampolla de la trompa de Falopio, donde generalmente ocurre la fecundación. Durante el trayecto, los espermatozoides deben superar múltiples obstáculos que presenta el tracto genital femenino. Destacan el moco cervical, las estructuras estrechas del útero y las trompas, y la necesidad de nadar a contracorriente del flujo. Por lo que solo aquellos con una morfología adecuada, buena movilidad y una cromatina correctamente empaquetada consiguen avanzar con éxito (De Martin et al., 2020).

En el tracto femenino, los espermatozoides deben sufrir una serie de cambios moleculares, bioquímicos y fisiológicos, ya que los gametos del eyaculado son incapaces de llevar a cabo la fecundación. Este fenómeno se denomina capacitación espermática y prepara a los espermatozoides para la unión con el ovocito y la posterior fecundación. En el eyaculado, este proceso se previene por factores presentes en el plasma seminal, pero una vez alcanzan el tracto femenino se producen los cambios. Estos cambios incluyen la adquisición de hipermovilidad, la quimiotaxis y la unión primaria al ovocito (Tosti & Ménéz, 2016).

La hipermovilidad espermática está relacionada con cambios en el pH. Un incremento del pH favorece la hidrólisis del ATP suministrando energía al espermatozoide y, por ende, el movimiento mediante un mecanismo relacionado con la activación de la dineína. Esta proteína actúa como componente molecular del axonema, el cual es el motor del movimiento flagelar. Además del incremento de pH intracelular, se produce también un aumento del AMP cíclico, participando en la fosforilación de proteínas del axonema. Por otro lado, los canales de iones como el de calcio o el de potasio, también regulan la movilidad espermática al inducir la hiperpolarización de la membrana plasmática. Por último, tras la retirada de todos los factores inhibidores, se alcanza el estado final caracterizado por movimientos vigorosos del flagelo y una alta capacidad de movimiento del espermatozoide (Tosti & Ménézo, 2016).

Una vez que se consigue la hipermovilidad, el espermatozoide nada hacia el ovocito en respuesta a gradientes químicos. A pesar de que se han propuesto numerosas moléculas, únicamente se ha demostrado que la progesterona es la principal, sino la única, secretada por las células del cúmulo en humanos. Aunque hasta la fecha no ha sido identificado el mecanismo exacto, sí parece clara la relación que tienen en este proceso los canales de calcio CatSper, presentes en la superficie del flagelo (Tosti & Ménézo, 2016).

Finalmente, se conoce como unión primaria al primer contacto entre ambos gametos, el cual requiere de un reconocimiento específico entre estructuras y moléculas del espermatozoide y del ovocito. La zona pelúcida del ovocito es una estructura elástica compuesta por fibrillas y filamentos, cuya región funcional en humanos se compone de las glicoproteínas ZP1, ZP2, ZP3 Y ZP4. Las ZP1, 3 y 4 se consideran las moléculas de unión a los espermatozoides capacitados e inducen la reacción acrosómica, mientras que ZP2 se une a los espermatozoides que ya han sufrido la reacción, considerándose un receptor secundario. La naturaleza de la unión primaria reside en la interacción de la galactosyltransferasa (Galtase), una molécula presente en la cabeza de los espermatozoides, con un residuo de la N-acetylglucosamina en ZP3. Una vez que el espermatozoide se une de forma irreversible a ZP3, se inicia la reacción acrosómica (Tosti & Ménézo, 2016).

Por lo tanto, la integración de las propiedades de los espermatozoides con los distintos filtros fisiológicos del tracto reproductor femenino hace que la selección espermática sea un proceso altamente eficiente. Comprender estas interacciones es fundamental para desarrollar métodos de selección que imiten estos mecanismos naturales en el laboratorio.

4. MÉTODOS DE SELECCIÓN Y SUS LIMITACIONES

La capacitación y selección espermática son procesos fundamentales en la Reproducción Asistida, ya que van a permitir obtener espermatozoides competentes. Los métodos para conseguirlo se pueden clasificar en dos tipos. Por un lado, las técnicas convencionales basadas en la centrifugación pueden provocar estrés oxidativo y disminuir la integridad del material genético debido a la producción ROS. Por otro lado, las técnicas avanzadas que no se basan en la centrifugación, tienen como objetivo reducir el estrés oxidativo y seleccionar espermatozoides con una alta integridad del ADN (Sharma & Agarwal, 2020).

4.1 Métodos tradicionales de selección espermática

Los métodos convencionales se basan fundamentalmente en la morfología y la movilidad de los espermatozoides, siendo los más utilizados el *swim-up* (SU) y la centrifugación en gradientes de densidad (DGC) (Baldini et al., 2021). Las técnicas de preparación espermática deben ser procesos rápidos, baratos y que consigan separar eficientemente los espermatozoides móviles y morfológicamente normales del resto de tipos celulares o incluso bacterias que haya en la muestra de semen, evitando así la producción de ROS.

El SU fue descrito por primera vez en 1984 y es conocido como uno de los procedimientos más sencillos de preparación espermática. Se basa fundamentalmente en el movimiento activo de los espermatozoides para “migrar” por el medio y separarse así del resto del plasma seminal (Baldini et al., 2021). Para ello, la muestra de semen se lava con medio y se centrifuga, concentrándose los espermatozoides en el fondo del tubo y separándolos del plasma seminal. Tras retirar el sobrenadante, se añade medio nuevo sin romper el *pellet* del fondo y se deja inclinado a 45° durante un tiempo de incubación determinado, favoreciendo que los espermatozoides móviles migren desde el *pellet* hacia el medio (**Figura 1**) (Sharma & Agarwal, 2020). Por último, se valora la concentración, movilidad y morfología de los espermatozoides recuperados.

Este método se aplica habitualmente para muestras normozoospermicas y en casos de infertilidad de origen femenino (De Martin et al., 2020). Se trata de un procedimiento barato y con el que se pueden obtener espermatozoides altamente móviles de una manera sencilla. Sin embargo, la tasa de recuperación con esta técnica es relativamente baja, ya que solo se recuperan entre el 5 y el 10% de los gametos (Sharma & Agarwal, 2020).

Además, se debe considerar el posible daño causado por la producción de ROS tras la centrifugación (Sharma & Agarwal, 2020). Para evitarlo, existen numerosas variantes del SU que evitan este paso. En ellas, los espermatozoides migran directamente desde el plasma seminal al medio.

En cuanto a la DGC, es considerada por la mayoría de los laboratorios como la técnica “gold-standard” para la preparación espermática (Sharma & Agarwal, 2020). Consiste principalmente en centrifugar el eyaculado, haciéndolo pasar por una solución compuesta por dos medios de distinta densidad. Los distintos gradientes que se generan permiten separar las células mediante centrifugación por gradientes de densidad, de ahí el nombre de la técnica. Suelen prepararse en dos capas (una fase inferior 90% y una superior 45%), siendo los de sílice coloidal con moléculas de silano unidas covalentemente los más usados (**Figura 1**). A pesar de ello, esta composición puede producir mínimos efectos negativos en la ultraestructura del gameto, por lo que en muchos laboratorios se ha ido sustituyendo por sacarosa o co-polímeros de sacarosa (Ficoll). Tras la centrifugación, los espermatozoides con mayor movilidad habrán nadado activamente en la dirección de la sedimentación, atravesando el gradiente de forma más eficiente y rápida que aquellas células con peor movilidad, que quedarán retenidas entre los gradientes. Finalmente, se recupera el *pellet* del fondo del tubo que estará enriquecido en espermatozoides con una alta movilidad progresiva (Baldini et al., 2021).

En comparación con el método del SU, la DGC puede lograr tasas de recuperación del 30 al 80% dependiendo de la muestra y la habilidad del técnico que lo lleve a cabo (Sharma & Agarwal, 2020). El tiempo requerido para capacitar una muestra mediante esta técnica es de 30 minutos y puede utilizarse para muestras de pacientes oligozoospermicos o con baja movilidad espermática. En cuanto a sus limitaciones, tiene un mayor coste y la centrifugación asociada a este procedimiento puede inducir una mayor producción de ROS. El consiguiente aumento de la fragmentación del ADN espermático puede afectar negativamente al resultado del tratamiento disminuyendo la probabilidad de éxito (Hsu et al., 2023).

Los resultados disponibles en la literatura son contradictorios y no se ha llegado a un acuerdo sobre qué procedimiento de preparación espermática es el ideal. Algunos estudios sugieren que la combinación de ambas técnicas mejoraría los resultados de los TRA con ICSI, incluso en pacientes que tienen una concentración espermática normal pero una movilidad reducida (Baldini et al., 2021).

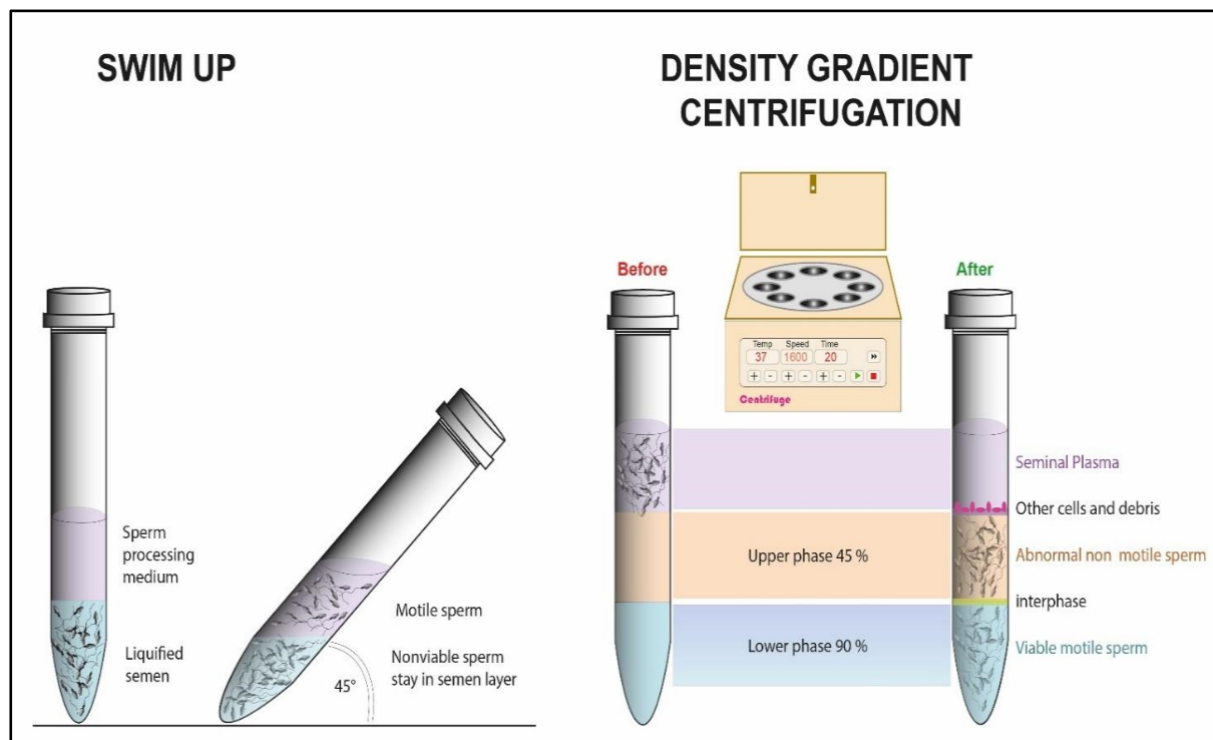


Figura 1. Representación esquemática de los métodos de preparación espermática swim-up (SU) y centrifugación en gradientes de densidad (DGC). Extraído de Baldini et al., 2021.

4.2 Métodos avanzados de selección espermática

Los nuevos avances en biología molecular han permitido superar las limitaciones de los métodos basados en la centrifugación. El desarrollo de técnicas avanzadas de selección espermática ha proporcionado un amplio abanico de posibilidades para incrementar la capacidad fecundante de los espermatozoides. Dentro de estas estrategias se incluyen el sistema de clasificación de células activadas magnéticamente (MACS), la selección mediada por ácido hialurónico, el estudio de la morfología de los orgánulos de espermatozoides móviles (MSOME) y la tecnología de selección mediante microfluídica (Hsu et al., 2023).

La técnica MACS permite la selección de espermatozoides móviles no apoptóticos gracias a la afinidad entre las microesferas conjugadas con anexina-V y el fenotipo apoptótico de los gametos, es decir, que presenten la fosfatidilserina externalizada. La muestra, previamente incubada con las microesferas magnéticas conjugadas con anexina-V, se pasa por una columna aplicando un campo magnético que actúa como un filtro, separando aquellos espermatozoides apoptóticos de los no apoptóticos. Finalmente, los gametos que consiguen pasar por la columna son recolectados y utilizados en el TRA correspondiente (Hsu et al., 2023).

Se ha comprobado que su aplicación en pacientes con alta fragmentación del ADN espermático o abortos de repetición mejora la calidad de los espermatozoides seleccionados y, por ende, las tasas de embarazo. Sin embargo, el proceso resulta lento y laborioso ya que suele combinarse con un paso previo de capacitación mediante DGC para eliminar el plasma seminal (Hsu et al., 2023).

En cuanto al ensayo de unión al ácido hialurónico, se basa en la capacidad de unión de los espermatozoides a esta molécula gracias a una serie de receptores presentes únicamente en aquellos gametos que han completado correctamente el proceso de espermatogénesis y maduración (Baldini et al., 2021). Con la selección mediante este método se obtienen espermatozoides con una mejor movilidad y morfología, además de una correcta integridad del acrosoma y del ADN. Su aplicación en los procedimientos de ICSI de pacientes teratozoospermicos, mejoró la calidad embrionaria y los resultados clínicos, recibiendo el nombre de ICSI fisiológico con ensayo de unión al ácido hialurónico (PICSI). Sin embargo, al ser un procedimiento lento y presentar otra serie de limitaciones que afectan directamente a la eficiencia del TRA, no se utiliza en el día a día de los laboratorios (Hsu et al., 2023).

Por otro lado, el estudio de la morfología de los orgánulos de espermatozoides móviles (MSOME) permite observar el gameto masculino a más de 6000 aumentos. Con ello se consigue seleccionarlos, no solo en base a la forma y disposición de la cabeza y el acrosoma, sino también en base a los orgánulos visibles en su interior. La aplicación en el procedimiento de ICSI consiguió mejorar los resultados clínicos sobre todo en casos de infertilidad por factor masculino severo como la teratozoospermia, denominándose la técnica inyección intracitoplasmática de espermatozoides seleccionados morfológicamente (IMSI) (Sharma & Agarwal, 2020). A pesar de sus ventajas, este método se encuentra en debate debido a que la correlación de la ultra-morfología de los espermatozoides con sus funciones fisiológicas y su potencial de fecundación es bastante limitada (Hsu et al., 2023). La falta de consenso, el alto coste y la duración del procedimiento, hacen que el IMSI no sea un método rutinario en las clínicas de Reproducción Asistida (Baldini et al., 2021).

Por último, el uso de la microfluídica en la selección espermática está ganando popularidad en los últimos años. Esta tecnología ha demostrado tener un gran potencial en los tratamientos de FIV y de ICSI, reduciendo los tiempos e incrementando su eficiencia y resultados (Sharma & Agarwal, 2020).

Entre sus ventajas destacan la capacidad de trabajar con volúmenes muy pequeños de muestra y poder manipular células de manera individual y de forma no invasiva. Además, al no requerir una capacitación previa de las muestras, se elimina el paso de centrifugación y, por ende, la generación de ROS (Sharma & Agarwal, 2020).

Por lo tanto, es importante desarrollar e incorporar nuevos métodos y procedimientos de capacitación que permitan seleccionar aquellos espermatozoides más competentes, mejorando con ello la tasa de éxito de los TRA. Las nuevas técnicas deben ajustarse lo máximo posible a lo que ocurre en condiciones naturales e imitar la selectividad del tracto genital femenino. Los métodos avanzados como la unión de hialuronidasa, la técnica MACS y la microfluídica, presentan gran potencial y justifican que haya un mayor desarrollo e investigación sobre su eficiencia en los TRA (Sharma & Agarwal, 2020).

5. INTRODUCCIÓN A LA MICROFLUÍDICA

Debido a su capacidad multidisciplinar y su aplicabilidad en diversas áreas de las ciencias de la vida, la microfluídica se ha convertido en un campo de gran interés para la comunidad científica. Esta tecnología se caracteriza por el uso de pequeñas cantidades de fluidos, volúmenes que van desde los microlitros a los picolitros, con el fin de reproducir las condiciones de los sistemas naturales (Pardiñas et al., 2022).

5.1 ¿Cómo funciona la microfluídica?

Para comprender las ventajas que ofrece el uso de microfluidos, se necesita entender brevemente la física que presentan los fluidos a pequeña escala. En este contexto de escala micrométrica, parámetros adimensionales como el número de Reynolds permiten describir la relación entre las fuerzas inerciales y viscosas de un fluido. Generalmente en los dispositivos microfluídicos, como el número de Reynolds es bajo, implica un régimen de flujo laminar. Este tipo de flujo es altamente predecible lo que facilita el control y elaboración de modelos. A diferencia del flujo turbulento, el transporte de masa ocurre exclusivamente por difusión, lo que confiere un alto grado de precisión a los procesos (Convery & Gadegaard, 2019).

Otro parámetro importante es el número de Péclet, que indica la relación entre el transporte advectivo (movimiento de sustancias por el flujo del fluido) y el transporte difusivo (movimiento de sustancias debido a gradientes de concentración) (Convery & Gadegaard, 2019).

La reducción del número de Péclet implica la dominancia del transporte difusivo, lo cual favorece también una cinética predecible. Además, el desplazamiento de fluidos no va a requerir de sistemas de bombeo debido a que fenómenos como la tensión superficial e interfacial adquieren un papel dominante frente a la fuerza gravitatoria (Convery & Gadegaard, 2019).

Una ventaja clave de los dispositivos microfluídicos es la notable reducción en los tiempos de reacción. La rápida interacción molecular que tiene lugar en estos sistemas, debido a la corta distancia de difusión, es relevante en el análisis de macromoléculas con baja movilidad, como es el caso del ADN. Asimismo, la capacidad de trabajar con volúmenes muy pequeños no solo reduce costes, sino que también permite realizar los análisis con muestras escasas y reducir los residuos, aspectos muy importantes en ciertas aplicaciones biomédicas (Convery & Gadegaard, 2019).

5.2 Historia de la microfluídica y su aplicación en la biomedicina

A pesar de que su origen se remonta a mediados del siglo XX, hasta finales de ese mismo siglo no se produjeron grandes avances en el uso de la microfluídica. En el campo de la biotecnología, su desarrollo se aceleró tras la presentación del concepto de Sistemas de análisis total (TAS). Este sistema permitía realizar todas las funciones necesarias en un análisis, como la recogida de muestras, preparación, transporte o reacciones químicas, de forma automática. Más tarde se presentó el Sistema de análisis total miniaturizado (μ TAS), el cual exponía los beneficios de la mecánica de fluidos a microescala en el análisis clínico. Estos hallazgos allanarían el camino para los siguientes avances en la tecnología de microfluidos (Convery & Gadegaard, 2019).

A partir de 1979, se hizo evidente el gran potencial de la microfluídica en el campo del análisis molecular. Esto, sumado al avance en biología y biotecnología, permitió el desarrollo de la manipulación celular, la detección de pequeñas cantidades de muestras y el control de pequeños volúmenes (Convery & Gadegaard, 2019).

Posteriormente, ya en los años 90, se describieron las gotas microfluídicas. Este concepto consiste en la encapsulación de reactivos en la fase acuosa de una emulsión de agua y aceite que, con el desarrollo de una plataforma microfluídica, permite producir rápidamente gotas uniformes. Con ello, se consiguió aumentar enormemente el rendimiento en los análisis bioquímicos (Convery & Gadegaard, 2019).

A principios del siglo XXI emergieron los “microfluidos abiertos”, cuya aplicación más común es en las sondas microfluídicas. Estas sondas permitieron realizar estudios celulares *in situ*, además de permitir el monitoreo en tiempo real. Estos avances convirtieron a la microfluídica en una tecnología de gran interés en campos como la farmacología o inmunohistoquímica (Convery & Gadegaard, 2019). Destaca también el empleo de dispositivos microfluídicos en la ingeniería de tejidos, en criobiología o en el tratamiento de enfermedades, gracias al diseño de sistemas que permiten la liberación y suministro del fármaco en un área específica. Además, la microfluídica también impulsó el Proyecto Genoma Humano con el desarrollo de la electroforesis capilar en microchip (MCE) de muestras de ADN.

A pesar de sus beneficios, la microfluídica aún no ha sido adoptada de manera generalizada. Aunque los sistemas fueron ideados como dispositivos de tipo “lab-on-a-chip”, la mayoría funcionan actualmente como “chip-in-a-lab”, es decir, dependientes de otros equipos y personal especializado. La falta de consenso y estandarización en el diseño y fabricación ha limitado su implementación en la práctica en protocolos rutinarios. A esto hay que sumarle la falta de sintonía entre los desarrolladores y los usuarios, dando lugar al diseño de dispositivos muy complejos o que se ajustan poco a las necesidades reales (Convery & Gadegaard, 2019).

Por lo tanto, aunque los dispositivos microfluídicos ofrecen una gran variedad de ventajas, su aplicación a gran escala todavía enfrenta numerosas barreras. A pesar de ello, el uso de esta tecnología suscita un futuro prometedor, especialmente en áreas como la biología celular y la ingeniería de tejidos (Convery & Gadegaard, 2019).

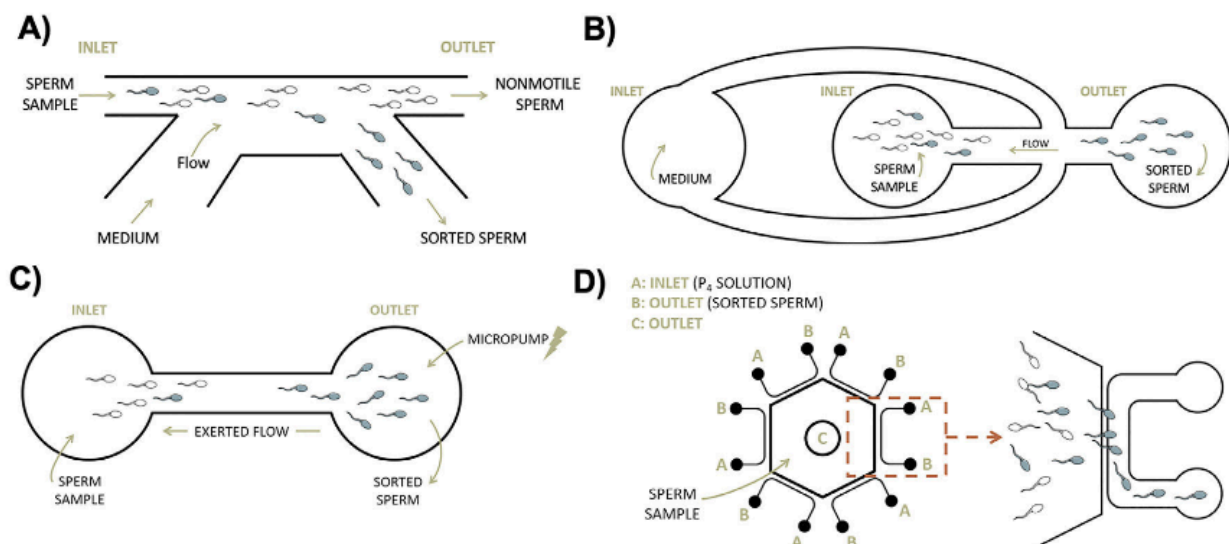
6. USO DE LA MICROFLUÍDICA EN LA SELECCIÓN ESPERMÁTICA

Centrándonos en el campo de la Reproducción Asistida, durante las últimas décadas la microfluídica ha estado presente tanto en los laboratorios de fecundación *in vitro* como en los de andrología.

Se ha estudiado su aplicación en la manipulación de embriones, de ovocitos, de muestras de semen e incluso se han diseñado sistemas de fecundación *in vitro* basados en esta tecnología. Aunque el uso de microfluidos en los laboratorios de FIV es todavía muy reciente, en los laboratorios de andrología es donde más se ha explotado su potencial. Entre sus aplicaciones destaca su uso en el análisis y procesamiento de muestras de semen (Pardiñas et al., 2022).

Smith et al. fueron los primeros en demostrar que el uso de la microfluídica no solo mejoraba la calidad espermática, sino que también incrementaba la eficiencia del laboratorio. En este contexto surgieron los dispositivos o *chips* microfluídicos de selección espermática. Como se mencionó anteriormente, los métodos convencionales no son suficientes para seleccionar aquellos espermatozoides con bajos niveles de fragmentación de ADN. Estas técnicas incluyen procesos de centrifugación en sus protocolos, lo que aumenta el estrés oxidativo. Con el objetivo de eludirlo, han ido apareciendo dispositivos microfluídicos capaces de imitar el proceso de selección que ocurre *in vivo* en el tracto reproductivo femenino, evitando la formación de ROS y seleccionando aquellos espermatozoides con bajos niveles de fragmentación (Pardiñas et al., 2022).

Los *chips* microfluídicos se centran en características de los espermatozoides como la movilidad progresiva o las interacciones espermáticas para una selección más eficiente. Asimismo, existen varias maneras de clasificar estos dispositivos. Entre ellas destaca la clasificación en función del mecanismo o principio que utilizan para seleccionar los espermatozoides. El mecanismo de estos dispositivos puede considerarse activo, si se basa en aspectos como el flujo laminar, los gradientes químicos o la electroforesis, o pasivo, si se basa exclusivamente en la motilidad espermática, como es el caso de la filtración de muestras seminales a través de membranas porosas (**Figura 2**) (Pardiñas et al., 2022). En el mercado ya existen distintos dispositivos como son SPARTAN o ZyMōt® ICSI (previamente denominado Fertile Chip®). Sin embargo, su coste ha incitado a muchos laboratorios a diseñar manualmente sus propios *chips* para superar esta limitación. Un ejemplo de ello es el propuesto por Anbari et al. (2021), el cual se describirá en profundidad en el apartado de resultados.



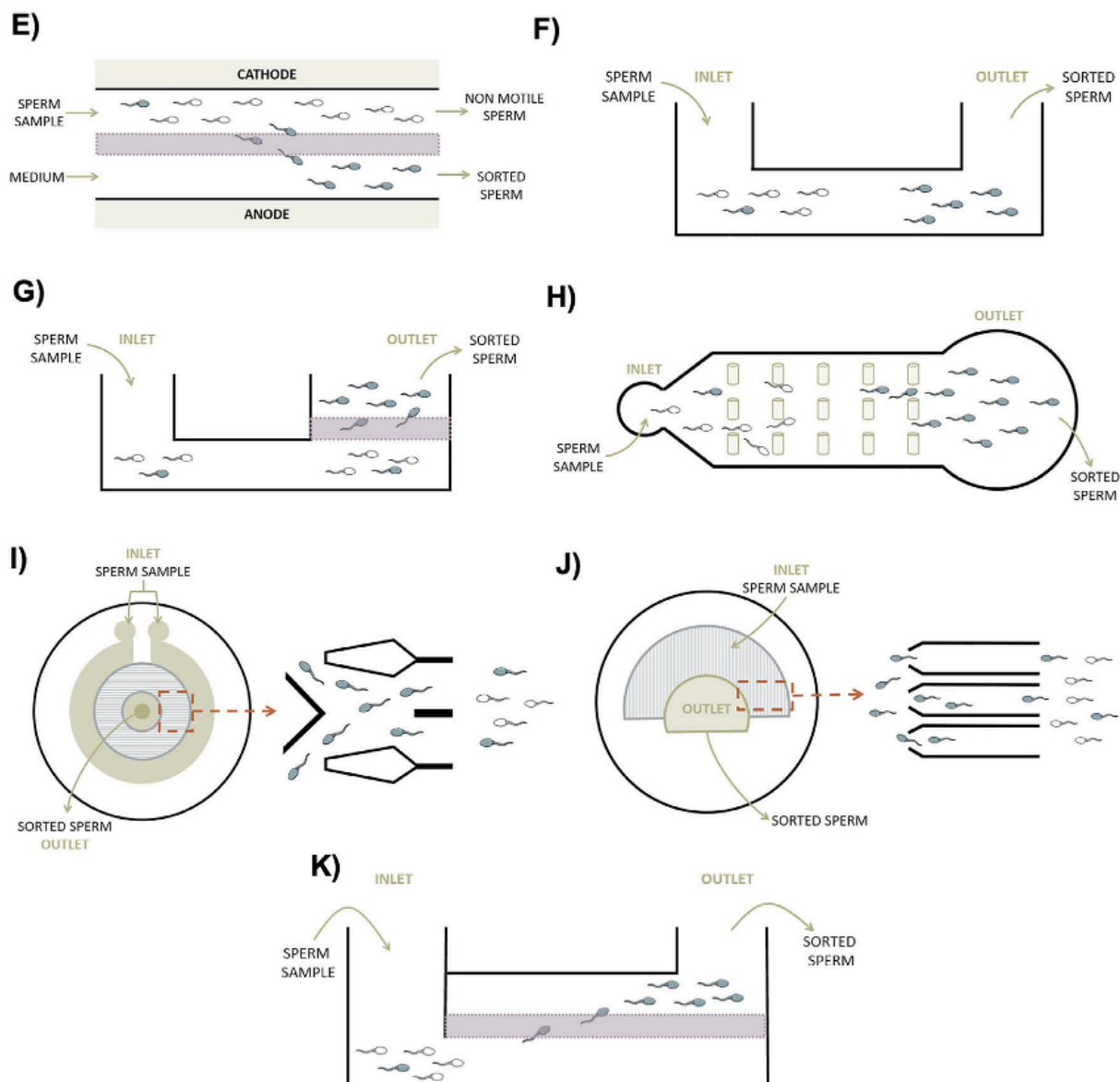


Figura 2. Ejemplos de dispositivos microfluídicos para la selección espermática según el mecanismo de acción.
Mecanismo activo: **A)** Primer dispositivo basado en la motilidad de los espermatozoides. Consta de dos entradas y dos salidas unidas por canales. El flujo corre paralelo a la corriente pasiva de la muestra, seleccionando activamente los espermatozoides móviles en una cámara separada. **B)** Dispositivo basado en la reotaxis espermática con tres reservorios y cuatro canales. El flujo que se genera por presión hidrostática permite la selección de espermatozoides con reotaxis positiva. **C)** Dispositivo que consta de dos cámaras conectadas a una microbomba, que genera un flujo para clasificar los espermatozoides según su reotaxis. **D)** Dispositivo compuesto por una “piscina” rodeada de canales en forma de U. Se añaden diferentes concentraciones de progesterona en la entrada A, mientras que los espermatozoides móviles se seleccionan en la salida B. **E)** Dispositivo CS-10 diseñado con un campo eléctrico que permite el transporte de los espermatozoides móviles a través de una membrana; **Mecanismo pasivo:** **F)** Sistema que selecciona aquellos espermatozoides que nadan más rápido a través de un flujo pasivo. **G)** Dispositivo de mecanismo pasivo denominado Zymot®, compuesto por una membrana porosa que “filtra” los espermatozoides con mejor motilidad y más competentes. **H)** Dispositivo llamado SPARTAN, que consta de dos cámaras conectadas por un canal con micropilares espaciados. Consigue simular el comportamiento hidrodinámico y la dirección de natación de los espermatozoides. **I)** Dispositivo para la selección de espermatozoides con bajos niveles de fragmentación. Consta de un espacio circular de 500 microcanales. **J)** Dispositivo FertDish compuesto por una capa estampada formando una estructura semicircular, mientras que una capa de cobertura se superpone para establecer cámaras de entrada y salida que recolectan los espermatozoides más competentes. **K)** Microchip SwimCount™ Harvester compuesto por dos pocillos separados por una membrana con la capacidad de seleccionar los espermatozoides con mejor motilidad y menor fragmentación tras un corto período de incubación; **Espermatozoides blancos:** inmóviles. **Espermatozoides azules:** móviles. Las flechas verdes indican la dirección del flujo y las rojas amplían la sección seleccionada. Extraído de Pardiñas et al., 2022.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Por todo lo expuesto anteriormente, se propone como hipótesis principal que el uso de la microfluídica permite mejorar la eficiencia del proceso de preparación espermática, seleccionando aquellos espermatozoides más competentes y, por ende, aumentando la probabilidad de éxito del TRA. Debido a que la calidad espermática se ve afectada por la exposición a ROS y la consiguiente fragmentación del ADN, sería de esperar que la ausencia de centrifugación en el protocolo de los microfluidos mejore la calidad de los espermatozoides.

El objetivo principal del trabajo es evaluar si el uso de la microfluídica aumenta la probabilidad de seleccionar espermatozoides competentes y, por ende, la probabilidad de éxito del TRA. Para ello, se ha llevado a cabo una extensa revisión bibliográfica de estudios publicados recientemente sobre dicho tema.

Los objetivos secundarios o específicos del trabajo son:

- Comprobar si el uso de la microfluídica en la selección espermática mejora los parámetros seminales y la fragmentación del ADN espermático.
- Analizar el efecto de los chips microfluídicos sobre la tasa de fecundación y los parámetros embrionarios.
- Estudiar el impacto del uso de los microfluidos durante la preparación espermática sobre los resultados clínicos como la tasa de embarazo y la de aborto.
- Analizar si su uso es efectivo en todos los pacientes que se someten a un TRA, o si solo es recomendable cuando presentan niveles altos de fragmentación.
- Determinar si la microfluídica es una buena alternativa a los métodos tradicionales de selección espermática en función del coste-beneficio de la técnica.

METODOLOGÍA

1. DISEÑO DE LA REVISIÓN

Para la presente revisión bibliográfica se han escogido una serie de trabajos, que analizan el uso de las técnicas convencionales de preparación espermática y la tecnología de microfluidos, con el fin de recopilar información necesaria para relacionar el papel de la calidad de los espermatozoides y las tasas de éxito de los tratamientos de Reproducción Asistida. Cabe destacar que la búsqueda de artículos se centra exclusivamente en estudios realizados en humanos.

2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica, comprendida entre los meses de marzo y junio de 2025, de artículos publicados entre los años 2019 y 2025. Asimismo, se han incluido trabajos en castellano y mayoritariamente en inglés. Por otro lado, han sido excluidos aquellos que no tenían acceso completo al texto.

Generalmente, el motor de búsqueda bibliográfico que ha sido utilizado con el fin de recoger información veraz y actualizada es PubMed. En cuanto a las revistas científicas que han sido consultadas en la búsqueda destacan *Journal of assisted reproduction and genetics* y *Human Reproduction Update*. Se ha revisado también material complementario de acceso online en la biblioteca CRAI Dulce Chacón de la Universidad Europea de Madrid.

En la búsqueda se utilizaron estratégicamente operadores booleanos y términos clave en inglés como “microfluidics AND sperm selection”, “microfluidic sperm sorting AND assisted reproduction”, “sperm selection techniques AND ICSI”, “microfluidics devices AND male fertility”, “DNA fragmentation AND sperm motility AND microfluidics”, “microfluidics AND male infertility AND assisted reproduction NOT animals”, acotando la revisión a los artículos publicados entre 2019 y 2025.

En la siguiente tabla se recogen los diferentes criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Trabajos publicados en inglés y español	Comentarios, cartas al editor, conferencias, páginas web, etc.
Estudios relacionados con la selección espermática y el empleo de la microfluídica	Artículos sin acceso completo al texto
Artículos publicados entre 2019 y 2025	Publicaciones anteriores a 2019
Estudios realizados en humanos	Ciclos no realizados con ICSI

En resumen, se revisaron un total de 105 artículos, de los cuales, 96 han sido excluidos del trabajo debido a que no cumplían los criterios de inclusión. Por lo tanto, la revisión de los resultados se ha centrado en un total de 9 artículos que serán detallados en el siguiente apartado (*Figura 3*).

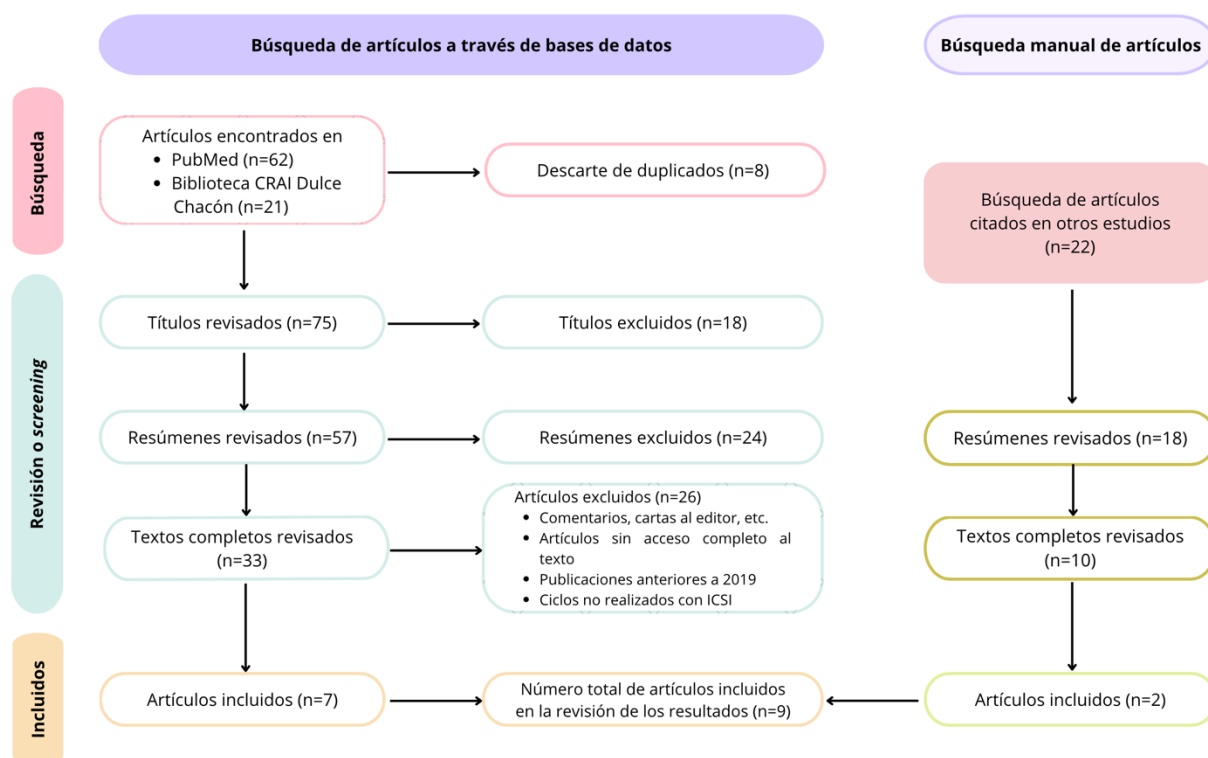


Figura 3. Diagrama de flujo de la revisión bibliográfica de los resultados. Elaboración propia.

RESULTADOS

Como se ha mencionado anteriormente, la forma en la que se tratan los casos de infertilidad se ha visto influenciada por el reciente desarrollo tecnológico en este campo. Avances en genética y en el estudio de la fragmentación del ADN han permitido conocer que la correcta integridad del material genético de los espermatozoides es fundamental para un óptimo desarrollo embrionario.

En este contexto, el uso de la microfluídica en el proceso de preparación espermática se ha postulado como una opción real para seleccionar aquellos espermatozoides más competentes. A continuación se exponen los resultados de la revisión, considerándose significativos estadísticamente cuando $P < 0,05$. Además, al final se localiza una tabla-resumen de todo lo expuesto en el apartado (*Tabla 1*).

1. PARÁMETROS SEMINALES TRAS EL USO DE LA MICROFLUÍDICA

En 2021, Anbari et al. publicaron un trabajo en el que analizaron el uso de un dispositivo microfluídico diseñado manualmente durante el proceso de selección espermática en parejas con infertilidad idiopática (*Figura 4*).

Llevaron a cabo un estudio prospectivo con 95 participantes en el que observaron diferencias significativas en numerosos parámetros seminales entre el grupo de estudio, es decir, el grupo en el que se había utilizado la microfluídica como método de preparación espermática, y el grupo control, pacientes en los que se había empleado *swim-up* como método de selección.

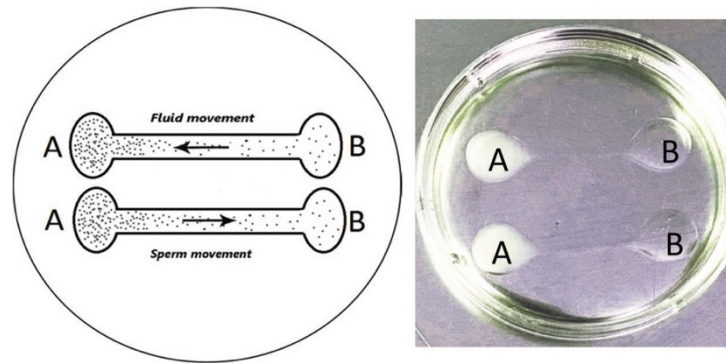


Figura 4. Dispositivo microfluídico diseñado manualmente en el laboratorio. Las gotas A y B, preparadas en ambos extremos de la placa a una distancia mínima de 2 cm, se conectan mediante un canal de medio creado con una punta de pipeta. Debido al mayor volumen de la gota B, el fluido fluye de la gota B a la gota A, mientras que los espermatozoides se mueven hacia la gota B. (A): punto donde se carga el semen. (B): punto de recogida de los espermatozoides. Extraído de Anbari et al., 2021.

Entre los parámetros estudiados se encontraban la concentración espermática, la fragmentación del ADN espermático (SDF) medida mediante el ensayo de dispersión de la cromatina espermática (SCD), la motilidad progresiva y no progresiva, el porcentaje de gametos inmóviles y el porcentaje de espermatozoides de clase I, II y III (entendiéndose los espermatozoides de la clase I como los más competentes en función de sus características morfológicas). No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de móviles no progresivos y de espermatozoides de clase II ($P > 0,05$). Por otro lado, observaron que el *chip* microfluídico era significativamente más efectivo que el método convencional en términos de mayor porcentaje de espermatozoides móviles progresivos, de clase I, con poca SDF y menor porcentaje de inmóviles ($P < 0,05$). Además, la concentración espermática fue significativamente menor en el grupo de selección espermática mediante microfluídica ($P < 0,05$), atribuyendo este hecho al movimiento espontáneo de los gametos debido a la ausencia de centrifugación. Sin embargo, como la técnica empleada posteriormente fue la ICSI, la disminución de la concentración no interfirió en los siguientes resultados.

Meseguer et al. (2024) publicaron los resultados de un estudio prospectivo en el que comparaban la eficacia del dispositivo microfluídico SwimCount™ Harvester con dos métodos convencionales de preparación espermática.

El estudio se dividió en dos fases diferenciadas, una primera fase en la que se comparaba el uso del chip con la capacitación mediante DGC, mientras que en la segunda fase se comparaba el uso del *chip* microfluídico con el método de SU. Se analizaron una serie de parámetros seminales incluyendo la SDF de las muestras tras medirla con el ensayo de TUNEL.

Un total de 200 participantes se sometieron al estudio, repartiéndose 100 de ellos en la primera fase y los otros 100 restantes en la segunda. En la primera fase se observó una mejora significativa en el grupo del dispositivo microfluídico, en términos de número total de espermatozoides móviles progresivos, de vitalidad, de morfología y de SDF, comparado con el grupo de la capacitación por DGC ($P<0,05$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre la concentración espermática de ambos grupos ($P>0,05$). En la siguiente fase, el grupo con la selección espermática mediante microfluidos presentaba una mejora significativa en parámetros como la vitalidad, la concentración espermática o el número total de espermatozoides móviles progresivos frente al grupo del SU ($P<0,05$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en términos de morfología y fragmentación del ADN espermático ($P>0,05$). Por lo tanto, la comparación entre el uso de la microfluídica y las técnicas convencionales evidenció una mejora de los parámetros seminales en el grupo donde para la preparación espermática se había utilizado el dispositivo microfluídico. Sin embargo, este incremento no fue significativo en todos los parámetros de estudio.

Por último, Wen et al. (2025) han publicado en este mismo año los resultados de un estudio observacional prospectivo en el que analizaron si la preparación espermática mediante microfluidos (dispositivo ZyMōt®) mejoraba la selección de espermatozoides con un bajo índice de fragmentación del ADN (DFI) comparándolo frente a los métodos convencionales de SU y DGC. Las muestras de semen de los 12 participantes se dividieron en tres grupos en función del método de selección espermática empleado. El primer grupo, correspondiente al *chip* microfluídico, mostraba una motilidad total y una motilidad progresiva significativamente mayor que el resto de los grupos ($P<0,05$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en términos de morfología espermática y motilidad no progresiva ($P>0,05$). En cuanto a la integridad del ADN espermático, tras la medición con el ensayo SCSA, el uso de la microfluídica resultó en un DFI significativamente menor comparado con las muestras procesadas con los métodos tradicionales ($P<0,05$), indicando que su uso es más efectivo a la hora de seleccionar espermatozoides con el ADN intacto, lo cual es esencial para una fecundación y desarrollo embrionario exitosos.

En el estudio analizaron también los cambios en el DFI espermático tras la criopreservación, ya que es bien conocido que este proceso induce estrés oxidativo y daños en el ADN de los espermatozoides. Observaron que las muestras procesadas con la microfluídica mantenían una fragmentación significativamente menor comparado con los otros grupos ($P < 0,05$). Este hecho indica que el uso de microfluidos no solo favorece la selección de espermatozoides con una mejor integridad del ADN, sino que también mantiene esa integridad durante la criopreservación.

2. DESARROLLO EMBRIONARIO TRAS EL USO DE LA MICROFLUÍDICA

En este contexto, Yektinel et al. (2019) publicaron los resultados de un ensayo aleatorio controlado (RCT), donde analizaban el uso del dispositivo microfluídico Fertile Chip® (actualmente denominado ZyMōt® ICSI) en la selección espermática y su impacto en los tratamientos de ICSI en pacientes con infertilidad de causa desconocida o idiopática. El dispositivo utilizado constaba de dos pocillos, uno de introducción de la muestra seminal y otro de recolección de los espermatozoides seleccionados, ambos conectados entre sí por un canal microfluídico (**Figura 5**).

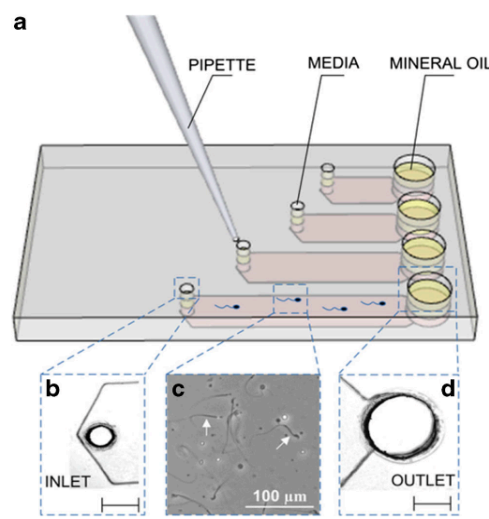


Figura 5. Esquema del dispositivo microfluídico Fertile Chip®. **a)** Ilustración del dispositivo. **b)** Pocillo de entrada bajo un objetivo 2X. **c)** Espermatozoides nadando dentro del microcanal bajo un objetivo 10X. **(d)** Pocillo de salida bajo un objetivo 2X. Extraído de Yektinel et al., 2019.

En el estudio incluyeron a 122 parejas de las cuales 61 fueron tratadas con métodos convencionales de preparación espermática (SU), y a las otras 61 parejas se les aplicó la técnica de microfluidos. La tasa de fecundación y la calidad de los embriones fueron los resultados primarios del estudio, mientras que las tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo fueron los secundarios. Sin embargo, estos últimos no se han tenido en cuenta para este apartado.

Centrándonos en los resultados primarios, tanto la tasa de fecundación como el número de embriones obtenidos tras la ICSI fueron similares en ambos grupos ($P>0,05$). Por otro lado, los embriones fueron clasificados en distintos grados según el sistema de “ALPHA Scientists Special Interest Group”, entendiéndose los de grado I como los de mejor calidad o pronóstico. Yektinel et al. (2019) observaron un aumento significativo en el número total de embriones de grado I obtenidos tras la ICSI en el grupo de la selección mediante microfluidos ($P<0,05$). Además, tras la transferencia en fresco, se congelaron los embriones restantes para futuros ciclos. La evaluación de esos embriones tras su descongelación también demostró que el número de los embriones de grado I era significativamente mayor en el grupo al que se le había aplicado el Fertile Chip® ($P<0,05$). Por lo tanto, este aumento significativo apoyaba la necesidad de más estudios sobre la técnica.

Guler et al. (2021) publicaron un estudio prospectivo analizando el desarrollo y parámetros embrionarios tras la selección por microfluidos. En dicho trabajo comparaban los efectos de la preparación espermática mediante el dispositivo microfluídico Fertile Ultimate® y la centrifugación en gradientes de densidad en ciclos de ICSI. Para ello, incluyeron datos de 22 parejas cuyas muestras de semen compartían el diagnóstico de asteno-teratozoospermia según los criterios de la OMS de 2010. En primer lugar, el desarrollo embrionario y la formación de los blastocistos fueron evaluados en los días 1, 3 y 5, siguiendo los criterios de Veeck y Zaninovic. Los embriones en día 3 se clasificaron en grado 1 (G1) o grado 2 (G2), siendo los embriones G1 de mejor pronóstico. Por otro lado, los blastocistos se clasificaron como malos, regulares, buenos o excelentes según el sistema de Gardner y Schoolcraft.

En términos de tasa de fecundación y proporciones de embriones en día 3 de grado 1 o 2, no se encontraron diferencias significativas ($P>0,05$). Además, tampoco se observaron diferencias en las proporciones de blastocistos malos, regulares o buenos ($P>0,05$). Sin embargo, la proporción de blastocistos excelentes (entendiéndose excelentes como embriones de alta calidad) fue significativamente mayor en el grupo con la selección espermática mediante microfluídica ($P<0,05$). A pesar de las limitaciones del estudio, como el hecho de no analizar la fragmentación del ADN espermático, fue el primer trabajo en comparar el desarrollo de un gran número de embriones tras la selección de espermatozoides mediante *chips* microfluídicos y DGC.

En 2022, Godiwala et al. publicaron un estudio de cohorte retrospectivo donde analizaron si la tasa de blastulación de alta calidad y otros parámetros embrionarios diferían entre ciclos donde las muestras de semen habían sido procesadas mediante microfluídica o por DGC. En él, incluyeron 88 ciclos en fresco de ICSI de parejas generalmente con infertilidad idiopática o por factor masculino, utilizando espermatozoides seleccionados mediante el dispositivo ZyMöt Multi® [850 µL] (el cual ha sido recientemente objeto de debate). Los nuevos ciclos fueron comparados con ciclos de ICSI a los que se habían sometido previamente los mismos pacientes con la DGC como método de preparación espermática, por lo que cada paciente actuaba como su propio control.

Tras el análisis estadístico, tanto la tasa de fecundación como el número de blastocistos generados fueron significativamente mayor en los ciclos con microfluidos ($P < 0,05$). Además, la tasa de blastulación de alta calidad por ovocito, la de blastulación de alta calidad por 2PN y la de embrión euploide por ovocito, aumentaron significativamente en el grupo del *chip* frente al grupo de DGC ($P < 0,05$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las tasas de euploidía por embrión biopsiado de ambos ciclos ($P > 0,05$).

Ya que gran parte de las parejas del estudio presentaban una infertilidad causada por factor masculino, Godiwala et al. (2022) decidieron evaluar los parámetros anteriores separando las parejas en función de si presentaban o no esta causa de infertilidad. En cuanto a las parejas con infertilidad por factor masculino, la tasa de fecundación fue significativamente mayor en el ciclo con microfluidos ($P < 0,05$), mientras que las tasas de euploidía por embrión biopsiado y de blastulación de alta calidad por ovocito fueron similares ($P > 0,05$). Por otro lado, en las parejas que no presentaban infertilidad por factor masculino, no se encontraron diferencias significativas entre las tasas de fecundación de los dos ciclos ($P > 0,05$). A pesar de ello, se observó una mejora significativa de las tasas de blastulación de alta calidad por ovocito y de euploidía por embrión biopsiado ($P < 0,05$). Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que la selección espermática mediante microfluídica puede mejorar los resultados embrionarios incluso en pacientes con buen pronóstico, ayudando a mejorar los resultados clínicos.

Por último, Kocur et al. (2023) publicaron un estudio en el que analizaron la posible relación entre la SDF y la alta proporción de embriones aneuploides en los ciclos. Para ello, comprobaron si el método de preparación espermática por microfluidos, al permitir seleccionar aquellos espermatozoides con menores niveles de SDF, mejoraba el número de blastocistos generados y la tasa de embriones euploides.

En el estudio se incluyeron 57 parejas, las cuales habían obtenido una gran proporción de embriones aneuploides tras emplear espermatozoides seleccionados mediante DGC en ciclos previos de ICSI con PGT-A. Tras estudiar la SDF total y la dsSDF de las muestras con el ensayo de TUNEL (para ssSDF y dsSDF) y de Comet neutro (para dsSDF), las parejas se sometieron a un nuevo ciclo de ICSI/PGT-A, pero en este caso con selección espermática mediante el dispositivo ZyMōt Multi® [850 µl]. Finalmente, se compararon los resultados obtenidos como la SDF total, la dsSDF, la tasa de fecundación, el número de embriones generados y la proporción de embriones euploides, entre el ciclo con DGC y el nuevo ciclo con el dispositivo. En cuanto al porcentaje total de SDF de las muestras como el porcentaje de dsSDF, fueron significativamente menores en el ciclo con el *chip* en comparación con el ciclo previo con DGC como método de capacitación espermática ($P<0,05$).

Poniendo el foco en los resultados embrionarios, Kocur et al. (2023) observaron un aumento significativo de la tasa de fecundación, del número embriones que generan blastocistos y una mayor proporción de embriones euploides, es decir, encontraron diferencias significativas en los tres parámetros ($P<0,05$). Por lo tanto, la selección por microfluidos ayudaría a seleccionar espermatozoides más competentes, con una mejor integridad del DNA espermático y, por ende, se puede traducir en la obtención de un mayor porcentaje de embriones euploides.

3. RESULTADOS CLÍNICOS TRAS EL USO DE LA MICROFLUÍDICA

Para determinar si la microfluídica es un método realmente eficaz, es fundamental evaluar si su aplicación en la selección espermática mejora los resultados de embarazo clínico y la tasa de aborto en parejas que se hayan sometido a TRA. En este contexto, numerosos estudios han sido publicados durante estos últimos años.

Lara-Cerrillo et al. (2023) publicaron un estudio de cohorte retrospectivo, en el que analizaron el uso del dispositivo microfluídico ZyMōt® ICSI en ciclos de ICSI cuando el varón, tras la medición con el ensayo de Comet neutro, presentaba niveles altos de dsSDF. Para ello, incluyeron a 28 parejas, las cuales realizaron un primer ciclo de empleando técnicas convencionales de selección espermática (DGC+SU), y después un segundo ciclo con el *chip* microfluídico para comparar los resultados clínicos y embrionarios.

Centrándonos en los resultados clínicos, se observó un aumento significativo de la tasa de embarazo tanto bioquímico como clínico en el ciclo con el dispositivo ZyMöt® ICSI ($P<0,05$). Además, la tasa de RNV también mejoró significativamente cuando la selección por microfluidos fue el método de preparación espermática empleado ($P<0,05$). En concreto, se obtuvieron un total de 6 recién nacidos en el segundo ciclo, mientras que ninguna pareja consiguió un RNV tras el primer ciclo. Por otro lado, cuando las muestras fueron preparadas con los métodos tradicionales, se consiguieron dos embarazos que acabaron en aborto durante el primer trimestre. Por el contrario, se registraron ocho embarazos en el segundo ciclo de ICSI tras la selección mediante microfluidos, de los cuáles, únicamente dos acabaron en aborto. Por lo tanto, se observó una reducción significativa de casi un 75% en la tasa de aborto ($P<0,05$).

En conclusión, el dispositivo ZyMöt® ICSI, comparado con los métodos convencionales, mejoró los resultados reproductivos en aquellas parejas en las que el varón presentaba altos niveles de fragmentación de doble cadena. Por lo tanto, más allá de esta mejora, el estudio demuestra la importancia de la medición de la dsSDF en varones infértiles con el fin de seleccionar a aquellos posibles beneficiarios de la selección espermática por microfluídica.

En ese mismo año, Ferreira Aderaldo et al. (2023) publicaron un metaanálisis en el que incluyeron 13 estudios que abordaban esta casuística. En él, compararon los resultados tras el uso de dispositivos microfluídicos, principalmente ZyMöt® y Fertile Chip®, frente a los obtenidos tras el empleo de métodos tradicionales de preparación espermática. En concreto, analizaron los datos de un total de 2223 parejas con infertilidad por factor masculino o causas desconocidas, incluyendo 14502 ovocitos inseminados, 5722 blastocistos, 598 embriones transferidos, 868 embarazos clínicos y 93 abortos. En cuanto a los resultados propiamente dichos, el metaanálisis determinó una ligera mejora en la tasa de embarazo clínico, pero esta diferencia no fue significativa estadísticamente ($P>0,05$). Algo similar sucedió con la tasa de aborto, a pesar de que se observó una disminución, esa diferencia no fue estadísticamente significativa ($P>0,05$).

En resumen, la revisión sugiere una mejora en los resultados de los TRA cuando se utilizan dispositivos microfluídicos en la selección espermática. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas para ninguno de los parámetros. Por lo tanto, estos hallazgos manifiestan la necesidad de diseños experimentales más consistentes y la importancia de determinar qué tipo de población podría beneficiarse de esta técnica, por ejemplo, realizando pruebas de fragmentación previas al ciclo.

Tabla 1. Resumen de los resultados obtenidos tras la revisión bibliográfica. Elaboración propia.

<i>Referencia</i>	Tipo de estudio	N	Población de estudio (aspectos a destacar)	Dispositivo microfluido	Análisis SDF y tipo de rotura estudiada	Principales hallazgos
Anbari <i>et al.</i> , 2021	Prospectivo	95 pacientes	Casos de infertilidad idiopática	Diseño manualmente	Medición con SCD, no específica tipo rotura	Mayor % móviles progresivos, menor fragmentación ADN y menor concentración espermática en microfluidos vs. DGC
Meseguer <i>et al.</i> , 2024	Prospectivo	200 pacientes	No se específica	SwimCount™ Harvester	Medición con TUNEL, no específica tipo rotura	Mejora en el nº de móviles progresivos, vitalidad, morfología y de SDF vs DGC y SU
Wen <i>et al.</i> , 2025	Observacional, prospectivo	12 pacientes	Pacientes con buena calidad seminal según criterios de la OMS (2010)	Zymot®	Medición con SCSA, no específica tipo rotura	Mejora en la motilidad total, progresiva, y menor DFI antes y después de criopreservación en microfluidos vs. SU y DGC
Yektinel <i>et al.</i> , 2019	RCT, prospectivo	122 parejas	Casos de infertilidad idiopática	Fertile Chip®	No analizado	Mejora no significativa de la tasa de fecundación y nº de embriones generados, y aumento significativo de embriones grado I en microfluidos vs. SU
Guler <i>et al.</i> , 2021	Prospectivo	22 parejas	Pacientes con Asteno- Teratozoospermia	Fertile Ultimate®	No analizado	Mayor proporción de blastocistos “excelentes” en el grupo de microfluidos vs. DGC
Godiwala <i>et al.</i> , 2022	Cohorte, retrospectivo	88 parejas	Generalmente parejas con infertilidad por factor masculino e infertilidad idiopática	Zymot Multi® [850 µL]	No analizado	Mejora de la tasa de fecundación, nº de blastocistos generados, tasa de blastulación de alta calidad y tasa de embrión euploide en microfluidos vs. DGC
Kocur <i>et al.</i> , 2023	Observacional	57 parejas	Pacientes con ciclo previo de ICSI con PGT-A y gran proporción de embriones aneuploides	Zymot Multi® [850 µL]	TUNEL para ssSDF y dsSDF; Comet neutro para dsSDF	Mejora de la tasa de fecundación, nº embriones que generan blastocistos y mayor proporción de euploides en microfluidos vs.DGC
Lara-Cerrillo <i>et al.</i> , 2023	Observacional, retrospectivo	28 parejas	Pacientes con niveles altos de dsSDF	ZyMöt ICSI (Fertile Chip®)	Medición con ensayo Comet neutro; dsSDF	Aumento tasa de embarazo tanto bioquímico como clínico, tasa de RNV y reducción tasa de aborto en microfluidos vs. DGC y SU en parejas con niveles altos de dsSDF
Ferreira Aderaldo <i>et al.</i> , 2023	Revisión sistemática + metaanálisis	2223 parejas	Casos de factor masculino o infertilidad idiopática	Principalmente Zymot® y Fertile Chip®	Variable según estudio	Mejora no significativa de la tasa embarazo clínico y disminución no significativa de tasa de aborto en microfluidos vs. métodos tradicionales

DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas, el estudio y el tratamiento de la infertilidad han estado en continuo desarrollo debido a los avances tecnológicos en este campo. En este contexto aparece el uso de la microfluídica en la embriología, y en concreto, su aplicación en la selección espermática. El principal objetivo de esta tecnología es simular el entorno natural del tracto femenino, proporcionando así una selección más fisiológica de los espermatozoides. Esto permite seleccionar gametos más competentes, traducándose en una mejora de los parámetros embrionarios y los resultados clínicos. A esto hay que sumarle la reducción de los tiempos de espera y la capacidad de integrar varios procedimientos del laboratorio en un solo proceso automatizado, de ahí el concepto de “lab-on-a-chip”. Este gran potencial no solo reduce la manipulación de los gametos, sino que también disminuye el estrés que conlleva. Además, evita la variabilidad entre los laboratorios y el error humano asociado a dicha manipulación (Meseguer et al., 2024).

Como se ha mencionado anteriormente, el seminograma ha sido motivo de debate durante mucho tiempo debido a la subjetividad de sus resultados y a su limitada capacidad de evaluar el potencial fecundante de los espermatozoides. Desde el punto de vista epidemiológico, la ausencia de una prueba “*gold-standard*” que evalúe la infertilidad masculina hace que la verdadera prevalencia sea imprecisa. Este hecho abrió la puerta al estudio de nuevos parámetros como la fragmentación del ADN espermático y su correlación con las tasas de fecundación, división embrionaria, implantación, aborto, gestación y RNV. Se conoce que la ssSDF causa un retraso en la aparición de los pronúcleos, sin embargo, no se correlaciona con un retraso en la cinética de ninguno de los estadios del embrión. Este hecho puede explicarse por la asociación negativa entre la motilidad progresiva y el porcentaje de ssSDF, ya que los espermatozoides seleccionados por embriólogo para el procedimiento de ICSI muestran una buena motilidad, por lo que se espera que los gametos microinyectados no presenten un porcentaje alto de ssSDF en comparación con el resto del eyaculado (Casanovas et al., 2019).

Por otro lado, existe una asociación significativa entre la dsSDF y el retraso en la cinética de varias etapas del desarrollo embrionario como la extrusión del segundo corpúsculo polar o los estadios de T4, T8, mórula y blastocisto temprano. Siguiendo la hipótesis anterior, la dsSDF no muestra una correlación con la motilidad progresiva, por lo que se espera que la proporción de dsSDF en los espermatozoides seleccionados para la ICSI y los del resto del eyaculado sea similar (Casanovas et al., 2019).

Por lo tanto, se postula que la dsSDF es el tipo de daño predominante en los espermatozoides seleccionados para llevar a cabo la microinyección, explicando así la asociación entre este tipo de fragmentación y la cinética embrionaria. En el caso de que se seleccione un espermatozoide con daños en su material genético, el ovocito, dependiendo de su calidad, va a ser capaz de inducir la reparación una vez que se produce la fecundación. En general, el daño monocatenario es más sencillo de reparar que el bicatenario, aunque cada vez existe más evidencia científica de que también se puede reparar la dsSDF. En cuanto a la correlación entre el porcentaje de dsSDF, la cinética embrionaria y el éxito de implantación, se sostiene que los embriones de pacientes con altos niveles de fragmentación de doble cadena que consiguen implantar podrían proceder de un espermatozoide sin dsSDF o podría haber tenido éxito el mecanismo de reparación del ovocito (Casanovas et al., 2019).

De acuerdo con Lara-Cerrillo et al. (2023), el uso del dispositivo ZyMōt® ICSI (previamente denominado Fertile Chip®) reduce los valores de dsSDF de la muestra seminal, evitando así el efecto perjudicial que produce en los embriones y dando lugar a una mejora de los resultados clínicos. Los resultados de su estudio muestran que el uso del *chip* microfluídico en el segundo ciclo de un grupo de parejas resultó en una mejora de los resultados reproductivos en comparación con el primer ciclo empleando técnicas convencionales de selección espermática (DGC+SU). Como se ha descrito anteriormente, la reparación de la fragmentación de doble cadena en el embrión es más compleja y propensa a errores, ya que no existe una cadena complementaria que asegure la integridad de la secuencia. En este sentido, la reparación de dos roturas de doble cadena no consecutivas puede conducir a alteraciones estructurales como inversiones o translocaciones, las cuales podrían no ser toleradas por el embrión, provocando la pérdida del embarazo. Por ello, la reducción específica de este tipo de daño utilizando el dispositivo ZyMōt® ICSI podría mejorar la proporción embriones euploides obtenidos y, por ende, una mayor tasa de embarazo y una mayor tasa de RNV. Por lo tanto, la detección de los niveles de SDF resulta ser de gran importancia para la identificación de aquellos pacientes que pueden beneficiarse del uso de dispositivos microfluídicos como ZyMōt® ICSI (Lara-Cerrillo et al., 2023).

A pesar de sus ventajas, el uso de esta tecnología presenta una serie de inconvenientes. En primer lugar, las muestras a procesar requieren de una concentración y motilidad adecuada. Por ejemplo, para muestras con baja movilidad o casos de oligozoospermia severa, la microfluídica no sería el método más adecuado.

Destaca también el bajo rendimiento de la técnica, ya que, al no poder procesar volúmenes grandes de muestra, se recupera una fracción reducida del total de espermatozoides competentes. Esto se debe principalmente a las propiedades de los espermatozoides como la capacidad de interaccionar entre ellos, aglutinarse, y como consecuencia producir la obstrucción de los microcanales (Jahangiri et al., 2024). Por lo tanto, aunque la microfluídica mejora el proceso de selección, se recupera una menor fracción de espermatozoides en el pocillo de salida.

Otra limitación de este método es su elevado coste. Al ser una técnica bastante novedosa y aún en desarrollo, no resulta de fácil acceso para todos los laboratorios, siendo los métodos convencionales alternativas más baratas. Sin embargo, tal y como proponen Anbari et al. (2021), el poder diseñar manualmente estos dispositivos ofrece un gran abanico de posibilidades para superar este inconveniente. Los desafíos técnicos asociados a la estandarización e integración de los *chips* en la práctica clínica diaria también suponen una limitación de esta tecnología. Por ejemplo, debido a la falta de uniformidad en los protocolos y la variabilidad en los diseños, la reproducibilidad de los resultados puede verse afectada.

En cuanto a las limitaciones de la presente revisión, cabe destacar que, varios de los trabajos escogidos son demasiado “inclusivos” a la hora de seleccionar a la población de estudio. Por ejemplo, algunos de los artículos no se centran en casos de infertilidad causada por factor masculino ni en pacientes con niveles altos de fragmentación del ADN espermático. Esto podría explicar el hecho de que los resultados obtenidos tras el uso de los microfluidos fueran similares a los obtenidos con los métodos tradicionales, tal y como ocurre en el trabajo publicado por Yektinel et al. (2019). Por ello, sería interesante que futuros estudios analizaran si subconjuntos de pacientes con altos niveles de SDF y/o de pacientes con factor masculino severo, como la teratozoospermia, se beneficiarían de esta tecnología. Además, se podría profundizar sobre qué dispositivos son recomendables en cada caso, por ejemplo, el uso del dispositivo ZyMōt® ICSI para pacientes con altos niveles de dsSDF (Lara-Cerrillo et al., 2023). Otra idea para futuros estudios podría ser analizar si la aplicación de la microfluídica en el procesamiento de muestras congeladas de semen resulta igual de efectiva que para las muestras en fresco, ya que las muestras congeladas se utilizan muy comúnmente en los laboratorios de andrología (Meseguer et al., 2024).

Por otro lado, hasta donde llega la literatura más reciente, no existen estudios que hayan evaluado de forma específica el impacto de la selección espermática mediante microfluidos sobre la cinética embrionaria, entendida como los tiempos de división celular (t_2 , t_3 , t_4 , t_5 y t_8), la formación de mórula y la blastulación. Se ha demostrado previamente que alteraciones en la integridad del ADN espermático, en concreto, la fragmentación de doble cadena, se asocian con retrasos en el desarrollo embrionario, teniendo potenciales consecuencias en la calidad y viabilidad embrionaria (Pardiñas et al., 2022). Sin embargo, no se ha analizado si la aplicación de la microfluídica, al reducir la proporción de espermatozoides con SDF, resultaría en una cinética embrionaria más sincronizada y óptima. Por ello, debido a este vacío en la literatura, futuros estudios podrían combinar el uso de microfluidos en la selección espermática y la monitorización del desarrollo embrionario mediante incubadores *time-lapse*. Esta combinación permitiría valorar si la mejora de los parámetros seminales en pacientes con alta fragmentación se correlaciona con un desarrollo embrionario sincronizado, más rápido y con mayor potencial de implantación.

Por último, se requieren estudios más amplios, es decir, que incluyan pacientes con diferentes etiologías de infertilidad y de distintas ubicaciones geográficas, y tamaños muestrales más grandes. Estos estudios también deben ser multicéntricos y prospectivos, incluyendo un periodo de seguimiento más largo que permita evaluar aspectos clínicos a largo plazo como las complicaciones del embarazo, la tasa de nacidos vivos y la salud de la descendencia a largo plazo. Por otro lado, los dispositivos y reactivos utilizados en esta técnica pueden ser inicialmente más caros que los métodos tradicionales. Sin embargo, cada vez existen más alternativas como el diseño manual de los *chips* microfluídicos en los laboratorios. Asimismo, su uso a largo plazo resultaría rentable si mejora las tasas de éxito de los TRA y reduce el número de tratamientos adicionales debido a ciclos fallidos (Wen et al., 2025).

En resumen, la aplicación de la microfluídica en el proceso de selección espermática se muestra como una alternativa muy prometedora a los métodos convencionales, recomendada fundamentalmente para pacientes con niveles altos de fragmentación del ADN, fallos de implantación en ciclos previos o abortos de repetición. Sin embargo, antes de que pueda adoptarse de forma efectiva y rutinaria en los laboratorios de Reproducción Asistida, es necesario tomar una serie de medidas y llevar a cabo estudios y análisis más exhaustivos.

CONCLUSIONES

Tras la presente revisión se puede concluir lo siguiente:

- La aplicación de la microfluídica en la selección espermática permite obtener espermatozoides con mejor movilidad, morfología y niveles más bajos de SDF.
- El uso de chips microfluídicos ha demostrado mejorar la tasa de fecundación y algunos parámetros embrionarios respecto a las técnicas convencionales.
- La selección mediante microfluidos presenta una tendencia a mejorar las tasas de embarazo y disminuir las tasas de aborto.
- La evidencia científica sugiere que la técnica resulta más eficaz en pacientes con alta fragmentación del ADN espermático o fallos previos en TRA.
- La microfluídica es una buena alternativa a los métodos tradicionales de selección espermática, pero se requieren más estudios para optimizar la técnica.

Por lo tanto, según literatura disponible, el uso de la microfluídica en la selección espermática parece estar asociado con una mayor probabilidad de obtener espermatozoides competentes y, por ende, con un posible impacto positivo en las tasas de éxito del TRA.

BIBLIOGRAFÍA

- Anbari, F., Khalili, M. A., Sultan Ahamed, A. M., Mangoli, E., Nabi, A., Dehghanpour, F., & Sabour, M. (2021). Microfluidic sperm selection yields higher sperm quality compared to conventional method in ICSI program: A pilot study. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 67(2), 137–143. <https://doi.org/10.1080/19396368.2020.1837994>
- Baldini, D., Ferri, D., Baldini, G. M., Lot, D., Catino, A., Vizziello, D., & Vizziello, G. (2021). Sperm selection for ICSI: Do we have a winner?. *Cells*, 10(12), 3566. <https://doi.org/10.3390/cells10123566>
- Casanovas, A., Ribas-Maynou, J., Lara-Cerrillo, S., Jimenez-Macedo, A. R., Hortal, O., Benet, J., Carrera, J., & García-Peiró, A. (2019). Double-stranded sperm DNA damage is a cause of delay in embryo development and can impair implantation rates. *Fertility and Sterility*, 111(4), 699–707.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.035>
- Convery, N., & Gadegaard, N. (2019). 30 years of microfluidics. *Micro and Nano Engineering*, 2, 76-91. <https://doi.org/10.1016/j.mne.2019.01.003>

- De Martin, H., Wood, G. J., & Monteleone, P. A. A. (2020). Microfluidic sperm selection. En S. Parekattil, S. Esteves, & A. Agarwal (Eds.), *Male infertility: Contemporary clinical approaches, andrology, ART and antioxidants* (pp. 661-670). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32300-4_53
- Ferreira Aderaldo, J., da Silva Maranhão, K., & Ferreira Lanza, D. C. (2023). Does microfluidic sperm selection improve clinical pregnancy and miscarriage outcomes in assisted reproductive treatments? A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 18(11), e0292891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292891>
- Godiwala, P., Almanza, E., Kwieraga, J., Makhijani, R., Grow, D., Nulsen, J., Benadiva, C., Bartolucci, A., & Engmann, L. (2022). Embryologic outcomes among patients using a microfluidics chip compared to density gradient centrifugation to process sperm: a paired analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(7), 1523–1529. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02504-1>
- Guler, C., Melil, S., Ozekici, U., Donmez Cakil, Y., Selam, B., & Cincik, M. (2021). Sperm selection and embryo development: A comparison of the density gradient centrifugation and microfluidic chip sperm preparation methods in patients with asthenoteratozoospermia. *Life*, 11(9), 933. <https://doi.org/10.3390/life11090933>
- Hsu, C. T., Lee, C. I., Lin, F. S., Wang, F. Z., Chang, H. C., Wang, T. E., Huang, C. C., Tsao, H. M., Lee, M. S., & Agarwal, A. (2023). Live motile sperm sorting device for enhanced sperm-fertilization competency: comparative analysis with density-gradient centrifugation and microfluidic sperm sorting. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 40(8), 1855–1864. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02838-4>
- Jahangiri, A. R., Ziarati, N., Dadkhah, E., Bucak, M. N., Rahimizadeh, P., Shahverdi, A., Sadighi Gilani, M. A., & Topraggaleh, T. R. (2024). Microfluidics: The future of sperm selection in assisted reproduction. *Andrology*, 12(6), 1236–1252. <https://doi.org/10.1111/andr.13578>
- Kocur, O. M., Xie, P., Cheung, S., Souness, S., McKnight, M., Rosenwaks, Z., & Palermo, G. D. (2023). Can a sperm selection technique improve embryo ploidy?. *Andrology*, 11(8), 1605–1612. <https://doi.org/10.1111/andr.13362>
- Lara-Cerrillo, S., Urda Muñoz, C., de la Casa Heras, M., Camacho Fernández-Pacheco, S., Gijón de la Santa, J., Lacruz-Ruiz, T., Rosado-Iglesias, C., Gonçalves-Aponte, V., Badajoz Liébana, V., & García-Peiró, A. (2023). Microfluidic sperm sorting improves ICSI outcomes in patients with increased values of double-strand breaks in sperm DNA. *Revista Internacional de Andrología*, 21(1), 100338. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2021.10.003>

- Machen, G. L., & Sandlow, J. I. (2020). Causes of male infertility. En S. Parekattil, S. Esteves, & A. Agarwal (Eds.), *Male infertility: Contemporary clinical approaches, andrology, ART and antioxidants* (pp. 3-14). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32300-4_1
- Meseguer, F., Giménez Rodríguez, C., Rivera Egea, R., Carrión Sisternas, L., Remohí, J. A., & Meseguer, M. (2024). Can microfluidics improve sperm quality? A prospective functional study. *Biomedicines*, 12(5), 1131. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051131>
- Ohlander, S. J., Halgrimson, W. R., & Faasse, M. A. (2020). Epidemiologic considerations in male infertility. En S. Parekattil, S. Esteves, & A. Agarwal (Eds.), *Male infertility: Contemporary clinical approaches, andrology, ART and antioxidants* (pp. 15-26). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32300-4_2
- Pardiñas, M. L., Martín, A., Ortega-Jaén, D., De los Santos, J. M., Vilorio, T., Gamiz, P., & De los Santos, M. J. (2022). Sperm DNA fragmentation and microfluidics: A new era in human sperm selection. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica*, 9(3), 100121. <https://doi.org/10.1016/j.medre.2022.100121>
- Sharma, R., & Agarwal, A. (2020). Sperm processing and selection. En S. Parekattil, S. Esteves, & A. Agarwal (Eds.), *Male infertility: Contemporary clinical approaches, andrology, ART and antioxidants* (pp. 647-659). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32300-4_52
- Tosti, E., & Ménézo, Y. (2016). Gamete activation: basic knowledge and clinical applications. *Human Reproduction Update*, 22(4), 420–439. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw014>
- Wen, Z. N., Duan, L., Chen, Y., Qiu, Q. H., Liu, G., Luo, N., Li, P. H., Tian, E. P., & Ge, R. S. (2025). Comparative efficacy of swim-up, density-gradient centrifugation, and microfluidic sorting in sperm preparation, and the impact on motility, morphology, and DNA integrity. *International Journal of General Medicine*, 18, 2355–2366. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S517575>
- Yetkinel, S., Kilicdag, E. B., Aytac, P. C., Haydardedeoglu, B., Simsek, E., & Cok, T. (2019). Effects of the microfluidic chip technique in sperm selection for intracytoplasmic sperm injection for unexplained infertility: A prospective, randomized controlled trial. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36(3), 403–409.