

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA

COORDINADORA: BIOL. ANA CLAUDIA PERÓN

“IMPORTANCIA DE LAS TÉCNICAS MOLECULARES EN LA CONFIRMACIÓN DE FENOTIPOS SANGUÍNEOS POCO COMUNES”

PROFESORAS INVITADAS:

Katia Analía Delgado Romero

Bioquímica en el Instituto de Previsión Social de Asunción, Paraguay, área de Inmunohematología. Diplomado en Inmunohematología, por la Universidad Nacional Autónoma de México. Especialista en Ciencias del Laboratorio Clínico - Hematología, por la Universidad Nacional de Asunción. Máster en Biotecnología molecular, por la Universidad de Barcelona. katiadelgado.py@gmail.com

Rossana Beatriz Cáceres Meza

Bioquímica en el Instituto de Previsión Social de Asunción, Paraguay, área de Inmunohematología. Bioquímica en el Hospital Materno Infantil San Pablo, Paraguay, área de Bacteriología. Diplomado en Inmunohematología, por la Universidad Nacional Autónoma de México. rossanabeatrizcaceres@hotmail.com

Introducción

La correcta tipificación de los antígenos eritrocitarios constituye un pilar fundamental de la medicina transfusional, ya que permite garantizar la compatibilidad donante-receptor disminuyendo el riesgo de reacciones hemolíticas, aloinmunización y otras complicaciones inmunológicas asociadas a la transfusión y al trasplante.

La determinación de grupos sanguíneos tradicionalmente se realiza empleando técnicas serológicas convencionales basadas en la interacción antígeno-anticuerpo mediante el uso de antiseros específicos. No obstante, si bien las metodologías serológicas son ampliamente accesibles y de gran utilidad, presentan ciertas limitaciones en determinadas situaciones clínicas, circunstancias que pueden dificultar la correcta interpretación de los resultados y comprometer la seguridad transfusional. En este contexto, las técnicas de inmunohematología molecular han adquirido un papel cada vez más relevante como herramientas complementarias a la serología convencional, metodologías aplicables en pacientes y donantes (1).

La tipificación molecular representa uno de los avances más significativos en la medicina transfusional moderna, ya que facilita la identificación de variantes genéticas responsables de fenotipos débiles, parciales o poco comunes, permite resolver discrepancias serológicas y contribuye a la selección de unidades compatibles en pacientes con alta probabilidad de aloinmunización o con necesidades transfusionales complejas (2).

Durante las últimas dos décadas, se han integrado tecnologías moleculares, celulares y proteómicas de vanguardia en la medicina transfusional (3).

En este trabajo buscamos analizar la importancia de las técnicas moleculares en la confirmación de los fenotipos poco comunes, describiendo su fundamento, integración a las metodologías convencionales y perspectivas futuras en el campo de la inmunohematología molecular.

1. Sistemas de grupos sanguíneos

La medicina transfusional abarca más que la transfusión sanguínea solamente y desempeña un papel importante en la inmunohematología, el trasplante, la terapia celular y el manejo de enfermedades (4).

Los antígenos de grupo sanguíneo son estructuras específicas presentes en la membrana de los eritrocitos, constituidas por proteínas o carbohidratos asociados a glicoproteínas y glicolípidos, capaces de ser reconocidas específicamente por anticuerpos (5).

Actualmente, la Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea (ISBT, *International Society of Blood Transfusion*) reconoce 49 sistemas de grupos sanguíneos, 58 genes y 400 antígenos, de acuerdo con la versión 18 de la base de datos de grupos sanguíneos, correspondiente a agosto 2026 (6). Los sistemas ABO y Rhesus (Rh) son los más relevantes clínicamente, afectando la compatibilidad transfusional, las reacciones hemolíticas y la susceptibilidad a enfermedades (7). Las nuevas tecnologías moleculares han ampliado nuestro conocimiento de estos sistemas, proporcionando información sobre su base genética y estructural (8).

Las diferencias antigénicas se observan en la membrana del eritrocito, donde se localizan los antígenos para cada uno de los sistemas sanguíneos reportados actualmente. Se conocen las bases moleculares, sus genes y su localización cromosómica, que llevan a la formación de la mayoría de los antígenos que integran los grupos sanguíneos (9).

La presencia de estos antígenos y sus variantes son el reflejo del producto de la expresión de los genes de forma directa, como el caso del sistema Rh o a través de un producto secundario como en el sistema ABO, el cual depende de la actividad enzimática de la glucosiltransferasa para la expresión de estos antígenos. Los antígenos que se comparten entre la mayoría de los individuos son públicos o de alta incidencia, mientras que los que se localizan en determinados individuos o poblaciones son antígenos privados o de baja incidencia (10).

2. Compatibilidad transfusional

La compatibilidad transfusional constituye uno de los pilares fundamentales de la medicina transfusional moderna, ya que busca garantizar la supervivencia de los eritrocitos transfundidos y prevenir la aparición de complicaciones debido a la incompatibilidad entre donante y receptor. En este contexto, la identificación adecuada del perfil antigénico del paciente resulta fundamental para seleccionar componentes sanguíneos compatibles y reducir el riesgo de aloinmunización (11).

La aloinmunización puede conducir a graves consecuencias clínicas, incluyendo: I) reacciones hemolíticas transfusionales (RHT) agudas y tardías, potencialmente mortales; II) dificultad en la identificación de unidades de sangre compatibles, y por ende retraso en la transfusión; y III) estimulación de la formación de autoanticuerpos y del síndrome de hiperhemólisis. Además, la destrucción acelerada de los eritrocitos transfundidos reduce la eficacia terapéutica de la transfusión, incrementa los requerimientos transfusionales y aumenta la utilización de recursos diagnósticos y asistenciales (5)(12).

En consecuencia, la incompatibilidad de grupo sanguíneo y la aloinmunización representan un obstáculo importante para el tratamiento de los pacientes que dependen de la transfusión sanguínea (13).

3. Limitaciones de la serología tradicional

La prueba de hemaglutinación constituye el método de referencia para la tipificación de los grupos sanguíneos desde los inicios de la inmunohematología. Esta metodología permite determinar el fenotipo eritrocitario mediante la identificación de reacciones antígeno-anticuerpo y continúa siendo la base de la compatibilidad transfusional en la práctica clínica. Sin embargo, a pesar de su bajo costo, facilidad de ejecución y amplia disponibilidad, presenta limitaciones inherentes que pueden comprometer la precisión de la tipificación en determinadas situaciones clínicas. La tipificación sanguínea se dificulta en pacientes recientemente transfundidos, en presencia de una prueba directa de antiglobulina positiva y en ausencia de antiseros específicos para

determinados antígenos de baja frecuencia o variantes antigénicas (13). Entre esos antígenos se encuentran U, Do^a, Do^b, Jr^a, Lan y Vel (14).

Así también, la coincidencia serológica convencional de antígenos como C, E y K no es suficiente en pacientes multitransfundidos como aquellos con enfermedad de células falciformes o talasemia, ya que estos comúnmente portan alelos variantes. En un estudio se utilizó la secuenciación molecular para identificar las frecuencias de alelos *RHD* y *RHCE* en estos pacientes y en donantes afroamericanos. Este reveló que el 29% de los alelos *RHD* y el 53% de los alelos *RHCE* estaban alterados en ambos grupos. La elevada frecuencia de variantes alélicas en dichos pacientes explica en parte las discrepancias inmunológicas observadas y respalda la incorporación de la genotipificación del sistema Rh como una estrategia eficaz para disminuir la aloinmunización (15).

Adicionalmente, el limitado grado de automatización dificulta la estandarización de los procesos y la implementación de programas de fenotipificación extendida en muchos laboratorios (13). Cuando se dificulta la detección precisa de los aloanticuerpos, los procedimientos que se emplean en esos casos como la adsorción alogénica o autóloga implica la utilización de considerables volúmenes de muestra y requieren tiempo, pudiendo conllevar el retraso en caso de transfusiones urgentes. En conjunto, estas limitaciones incrementan no solo la complejidad de la selección de componentes sanguíneos compatibles, sino también los costos asociados a estudios inmunohematológicos complejos y el riesgo de reacciones transfusionales derivadas de una caracterización incompleta del perfil antigénico del paciente (16).

4. Técnicas moleculares en inmunohematología

La tipificación molecular (genotipificación) de los grupos sanguíneos se basa en la detección de variantes genéticas presentes en los genes que codifican las proteínas responsables de la expresión de los antígenos eritrocitarios.

El conocimiento de las bases moleculares de la mayoría de los antígenos eritrocitarios ha permitido desarrollar diversas metodologías para el análisis del ADN. Actualmente, las técnicas

de genotipificación comprenden un amplio espectro de metodologías que difieren en su complejidad, rendimiento analítico, costo y capacidad para detectar variantes genéticas. Entre las más utilizadas se encuentran las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), los microarreglos de ADN, la espectrometría de masas y la secuenciación de ADN (16). La selección de cada metodología depende de la complejidad del caso clínico, la infraestructura disponible y el objetivo diagnóstico.

4.1. Principales técnicas

Los antígenos de grupos sanguíneos en su mayoría resultan de variaciones de nucleótidos simple (SNV), por lo que las primeras metodologías de genotipificación fueron diseñadas para detectar este tipo de polimorfismos. A partir de este principio se desarrollaron múltiples plataformas moleculares, cuya evolución ha permitido incrementar progresivamente la capacidad de procesamiento, el número de variantes analizadas simultáneamente y la precisión diagnóstica (17).

Actualmente los métodos de genotipificación de sistemas de grupo sanguíneo se pueden dividir de acuerdo a su rendimiento o capacidad de testar los genes antigénicos (18). El rendimiento depende de la plataforma, del número de variantes interrogadas y del diseño del ensayo.

Las **técnicas de bajo rendimiento** basados en PCR constituyen las metodologías de genotipificación más ampliamente utilizadas debido a su simplicidad, bajo costo y elevada precisión para detectar variantes previamente conocidas. Entre ellas se incluyen la reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP), la PCR con cebadores específicos de alelo (PCR-ASP), PCR con oligonucleótidos específicos de secuencia (PCR-SSO), la PCR-polimorfismo de conformación monocatenaria (PCR-SSCP), PCR con cebadores específicos de secuencia (PCR-SSP), entre otros. Estas metodologías se fundamentan en la amplificación selectiva de regiones específicas del ADN que contienen polimorfismos previamente caracterizados. Su principal limitación radica en que no permiten detectar variantes nuevas ni mutaciones localizadas fuera de las regiones analizadas (18). Entre

estas, la PCR-SSP continúa siendo una de las técnicas de mayor utilidad en inmunohematología molecular, especialmente adecuada para laboratorios que inician la incorporación de pruebas moleculares. Además, ha demostrado una elevada confiabilidad para la identificación de variantes del gen *RHD*, incluyendo alelos responsables de fenotipos D débil, D parcial y variantes Del, particularmente en poblaciones donde estos alelos presentan alta prevalencia (19).

Las **técnicas de rendimiento intermedio** constituyen una evolución de los métodos convencionales basados en PCR, al incorporar sistemas de detección que incrementan la sensibilidad analítica. Entre ellas se destacan la PCR en tiempo real y la secuenciación de Sanger. La PCR en tiempo real combina la amplificación del ADN con la detección simultánea del producto mediante sondas fluorescentes o colorantes intercalantes, permitiendo identificar variantes genéticas en un único procedimiento. Su principal aplicación en medicina transfusional ha sido la genotipificación de los sistemas Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS y Diego, demostrando elevada sensibilidad y especificidad (11). Una variante de esta metodología es la PCR específica de alelos combinada con el análisis de curvas de fusión (DRAM), la cual permite diferenciar variantes alélicas mediante el estudio de la temperatura de desnaturalización de los amplicones. Este procedimiento se caracteriza por ser rápido, reproducible y de una sola etapa, confiable para la genotipificación rutinaria de diversos sistemas de grupos sanguíneos (18). Otras técnicas de genotipificación basadas en la PCR incluyen la PCR multiplex y la PCR digital de gotas (ddPCR). La primera permite amplificar simultáneamente varias secuencias diana de ADN en una única reacción, optimizando el consumo de reactivos y reduciendo el tiempo de procesamiento. La segunda, al permitir la partición de la muestra en millones de nanogotas, facilita la detección de variantes de baja frecuencia y alelos minoritarios que podrían pasar inadvertidos con las técnicas convencionales (20). Otra técnica utilizada es la secuenciación de Sanger, considerada durante años el estándar de referencia para la validación de variantes genéticas específicas. Hoy en día ha sido reemplazada por plataformas de mayor rendimiento, debido a su limitada capacidad de procesamiento ya que analiza únicamente regiones específicas del genoma (18).

Las **tecnologías de alto rendimiento** han permitido analizar simultáneamente cientos o miles de polimorfismos asociados a los sistemas de grupos sanguíneos, incrementando considerablemente la capacidad diagnóstica. Entre estas se destacan los microarreglos de ADN (DNA microarrays), la espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF-MS) y la secuenciación de nueva generación (NGS) (18). La MALDI-TOF MS permite identificar variantes genéticas mediante la determinación de diferencias en la masa molecular de los fragmentos de ADN amplificados. En inmunohematología ha demostrado una elevada precisión para la identificación simultánea de numerosos polimorfismos asociados a diferentes sistemas de grupos sanguíneos (20). La NGS constituye una estrategia molecular de alta capacidad para la caracterización genética de los grupos sanguíneos. Permite analizar un espectro amplio de variantes conocidas y potencialmente nuevas, en los genes que determinan los antígenos eritrocitarios, incluidos algunos alelos nulos y reordenamientos complejos. Puede resultar especialmente útil para la caracterización de variantes antigénicas cuya expresión no puede definirse adecuadamente mediante los reactivos serológicos disponibles. No obstante, la capacidad de detección y caracterización de variantes depende de las características de la metodología y de la estrategia de análisis empleada. La secuenciación del genoma completo (WGS) constituye una estrategia específica de secuenciación que puede realizarse mediante plataformas NGS y permite explorar de manera amplia el genoma, favoreciendo el descubrimiento de variantes previamente no descritas. Su aplicación podría desempeñar un papel relevante en el futuro, para la identificación y caracterización de variantes asociadas con grupos sanguíneos poco frecuentes y trastornos de los glóbulos rojos (18). Diversos estudios han demostrado la utilidad de la NGS para la identificación de variantes responsables de fenotipos poco frecuentes y para la descripción de nuevos sistemas de grupos sanguíneos, habiendo sido empleada para definir algunos grupos sanguíneos recientes como Vel, KANNO, PEL y MAM (14). Asimismo, el análisis mediante WGS ha permitido estudiar en profundidad la diversidad genética de los sistemas Kidd, Duffy y Kell en pacientes con enfermedad de células falciformes, identificando tanto variantes previamente descritas como

nuevos alelos asociados a diferencias en la expresión antigénica. Estos hallazgos resaltan el potencial de la tecnología NGS para mejorar la seguridad de las transfusiones a través de una genotipificación de grupos sanguíneos más precisa e individualizada (21).

La tecnología de microarreglos identifica simultáneamente varios polimorfismos de nucleótido simple y alelos de distintos sistemas de grupo sanguíneo, facilitando el análisis paralelo de un amplio número de polimorfismos de ADN (18). Ha demostrado una elevada utilidad para resolver sistemas complejos de grupos sanguíneos, como Rh y MNS, cuyos genes presentan regiones altamente homólogas que dificultan tanto la interpretación serológica como de algunos métodos moleculares convencionales (22). De esta forma, ofrece una genotipificación de alto rendimiento, precisa y eficiente, lo que demuestra su utilidad potencial en la detección sistemática de donantes, el apoyo a las transfusiones de pacientes, la reducción del riesgo de aloinmunización en pacientes multitransfundidos y la expansión del registro de donantes centrada en la diversidad (22). No obstante, se trata de una técnica exigente y solo pueden detectar alelos conocidos (18). En la actualidad existen plataformas comerciales ampliamente utilizadas, entre ellas PreciseType®, basada en tecnología de microarreglos, capaz de identificar 35 antígenos pertenecientes a diez sistemas de grupos sanguíneos clínicamente significativos, e ID CORE XT®, basada en tecnología de suspensión mediante Luminex®, que permite la genotipificación simultánea de los sistemas ABO, RHD, RHCE, KEL, JK, FY, MNS, DI, DO y CO. Asimismo, se han desarrollado otras plataformas como OpenArray®, Red Cell EZ Type®, SNaPshot™ y TM-Array (Affymetrix Axiom®), las cuales han demostrado elevada sensibilidad y especificidad para la detección de variantes comunes y alelos poco frecuentes (1) (20).

El desarrollo continuo de nuevas plataformas de análisis molecular está ampliando las posibilidades diagnósticas de la inmunohematología. Además de las tecnologías actualmente utilizadas en la práctica clínica, se encuentran en evaluación diversos métodos innovadores orientados a simplificar la tipificación sanguínea, reducir el volumen de muestra requerido y facilitar su implementación en entornos con recursos limitados. Entre estas se incluyen el método de elución con papel absorbente Kleenex y de flujo directo, la tira de papel verde de bromocresol,

el flujo lateral basado en nitrocelulosa (MDmulticard®), el dispositivo analítico microfluídico basado en hilos y sensores de resonancia de plasmones de superficie (SPR, *Surface Plasmon Resonance*). Estos métodos, aunque poco comunes, podrían representar estrategias prometedoras para la detección de grupos sanguíneos (18).

En la **tabla 1** se resumen los principales avances de las técnicas para la genotipificación sanguínea. El constante desarrollo de ensayos rentables y sencillos beneficiaría la realización de pruebas de compatibilidad pre transfusional en la cama del paciente y en situaciones de emergencia o en lugares remotos sin acceso a laboratorios. Se espera que el estudio de la tipificación de grupos sanguíneos continúe desarrollándose y complete generaciones de actualizaciones y avances (18).

Tabla 1. Avances en la detección molecular de los sistemas de grupo sanguíneo

Técnica molecular	Principio	Aplicación clínica	Ventajas	Limitaciones
Métodos basados en PCR (PCR-SSP, PCR-RFLP)	Amplificación mediante cebadores alelos-específicos	Genotipado de polimorfismos de sistemas de grupo sanguíneo (RH, KEL, JK), confirmación de fenotipos poco comunes	Técnica rápida, económica y bien estandarizada	Bajo rendimiento, limitado a variantes previamente conocidas
PCR en tiempo real	Amplificación mediante sondas fluorescentes alelo-específicas	Genotipado fetal no invasivo en ADN libre circulante, identificación de variantes frecuentes	Detección rápida, alta sensibilidad	Limitado a polimorfismos conocidos
Microarreglos (DNA microarrays)	Hibridación múltiple de ADN amplificado con sondas específicas	Genotipado simultáneo de múltiples sistemas de grupo sanguíneo,	Testeo simultáneo de múltiples polimorfismos	Elevado costo inicial e interpretación compleja

	inmovilizadas en una matriz	confirmación de fenotipos poco comunes		
Espectrometría de masas (MALDI-TOF MS)	Determina la relación masa/carga de fragmentos de ADN	Identificación de variantes mediante diferencias de masa	Alta precisión y procesamiento simultáneo de muestras	Equipamiento costoso y preparación compleja de muestras
Secuenciación de nueva generación (NGS)	Secuenciación masiva y paralela de genes de grupos sanguíneos	Identificación de alelos raros o novedosos	Alto rendimiento, cobertura genómica de variantes conocidas y nuevas	Alto costo, requiere infraestructura bioinformática para el análisis de datos

Modificado de Arishi WA, Yaqinuddin A, Sajid MR. Molecular advances in transfusion medicine : a narrative review. Front Med. 2025;12:1607340 (20).

4.2. Integración de la serología y la genotipificación en la práctica transfusional

La serología continúa siendo el método de referencia para la tipificación rutinaria de los grupos sanguíneos y la detección de anticuerpos eritrocitarios debido a su rapidez, bajo costo y amplia disponibilidad en los servicios de medicina transfusional.

La genotipificación por su parte, aporta información sobre las variantes genéticas y resulta especialmente útil en determinadas situaciones clínicas. Asimismo, facilita la identificación de variantes de expresión débil, alelos nulos y fenotipos poco comunes, mejorando significativamente la selección de unidades compatibles (16)(14).

Sin embargo, las técnicas moleculares también presentan ciertas limitaciones a considerar. La mayoría de los métodos convencionales se fundamentan en la identificación de variantes de un solo nucleótido previamente conocidas; por ello, pueden no detectar mutaciones novedosas, conversiones génicas, genes híbridos, inserciones, deleciones u otras variantes estructurales responsables de alteraciones en la expresión antigénica (16). Estas situaciones pueden generar

discrepancias entre el genotipo y el fenotipo observado, particularmente cuando existen variantes localizadas en regiones reguladoras o secuencias promotoras que pueden afectar la expresión de los antígenos, como ocurre en algunos alelos del sistema ABO (16)(23).

Desde el punto de vista operativo, la implementación de plataformas de genotipificación supone una inversión inicial importante en equipamiento, infraestructura y capacitación del personal. No obstante, la evidencia disponible demuestra que su incorporación resulta costo-efectiva a mediano y largo plazo. La experiencia de países latinoamericanos como Brasil, Colombia y Chile evidencia que la integración de las técnicas moleculares mejora la seguridad transfusional, favorece el desarrollo de registros de donantes con fenotipos poco comunes y optimiza la atención de pacientes con requerimientos transfusionales complejos (16). Existen otros aspectos a tener en cuenta entre las técnicas serológicas y moleculares listados en la **tabla 2**.

Tabla 2. Comparación entre la tipificación serológica y la genotipificación molecular en inmunohematología

Aspecto	Técnicas serológicas (basada en anticuerpos)	Técnicas moleculares (basada en ADN)
Determinación del perfil antigénico	Fenotipo eritrocitario expresado	Fenotipo eritrocitario predicho a partir del genotipo
Interferencia por autoanticuerpos o aloanticuerpos	Puede dificultar o impedir la interpretación	No está directamente interferida
Tiempo de procesamiento	Generalmente rápido, dependiendo de técnica, plataforma y flujo de trabajo	Variable, dependiendo de técnica, plataforma y flujo de trabajo
Compatibilidad para pacientes politransfundidos	Interpretación limitada en casos complejos	Permite predecir el perfil antigénico independientemente de transfusiones recientes
Infraestructura requerida	Convencional	Equipamiento especializado
Método	Manual o automatizado	Variable, con alto grado de automatización

Tipo de muestra	Glóbulos rojos frescos	Fuente celular nucleada (ej. sangre periférica, saliva o hisopado bucal)
Disponibilidad de reactivos	Limitada para algunos antígenos clínicamente significativos	Permite estudiar cualquier antígeno cuya base molecular haya sido caracterizada
Detección de antígeno débil o variable	Puede presentar resultados falsos negativos o ambiguos	Detecta variantes genéticas incluidas/cubiertas por el ensayo

Adaptado de Bolívar, L. F. Técnicas moleculares y seguridad transfusional en anemia hemolítica autoinmune: hacia una nueva era en medicina transfusional. Rev del Cuerpo Médico Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo. 2024;17(4).

Mientras la serología continúa siendo indispensable para la demostración de la expresión antigénica y la detección de anticuerpos clínicamente significativos, la genotipificación aporta información genética de gran valor adicional. La integración de ambas metodologías constituye el enfoque más preciso y seguro para la medicina transfusional moderna (16)(14)(23). De esta forma, la interpretación final debe integrar los resultados serológicos, moleculares, clínicos y transfusionales.

5. Fenotipos Poco Comunes

5.1. Definición e inicios

La definición de fenotipos eritrocitarios poco comunes puede variar entre países, pero, en términos generales, se considera poco común un fenotipo con una prevalencia de aproximadamente 1 por cada 1.000 individuos, mientras que algunos pueden presentar una frecuencia de 1 por cada 10.000 individuos o incluso menor. En Estados Unidos, el Programa Americano de Donantes Raros (ARDP, *American Rare Donor Program*) establece tres categorías principales de fenotipos considerados raros: 1) ausencia de un antígeno de alta prevalencia, como Vel⁻ o Kp(b⁻); 2) ausencia de múltiples antígenos comunes, como E⁻ c⁻, Fy(b⁻), Jk(a⁻) y s⁻; y

3) fenotipos definidos por variantes alélicas del sistema Rh (24). Cabe señalar que su frecuencia y relevancia clínica varían según la población estudiada y de acuerdo a los criterios establecidos por cada programa de donantes de sangre.

Entre los fenotipos caracterizados por la ausencia de antígenos de alta prevalencia se encuentran U⁻, Kp(b⁻), Js(b⁻), Yt(a⁻), Hy⁻, Jo(a⁻), In(b⁻) y Di(b⁻). Algunos de ellos, particularmente U⁻, Hy⁻ y Jo(a⁻) requieren obligatoriamente confirmación molecular debido a la ausencia o limitada disponibilidad de antisueros comerciales confiables. Así también, se presentan aquellos fenotipos excepcionalmente raros, como At(a⁻), Ge:-3, D⁻, Rh null, En(a⁻) y Rh:-46, cuya identificación y provisión de sangre compatible representan uno de los mayores desafíos de la medicina transfusional (25).

Inicialmente, la confirmación de un donante con fenotipo poco común requería demostrar el fenotipo mediante dos antisueros diferentes. Posteriormente, los criterios fueron modificados para incorporar la confirmación mediante una técnica serológica y otra molecular. En la actualidad, para determinados antígenos cuya caracterización serológica es limitada o inexistente, la genotipificación constituye el método de elección. Entre ellos se incluyen V⁻, VS⁻, Do(a⁻), Do(b⁻), U⁻, U+VAR, Jo(a⁻), Hy⁻, hrB⁻ (RH:-31), hrS⁻ (RH:-19) y la caracterización alélica del *RHCE* en los fenotipos E-hrB⁻ y E-hrS⁻ (25).

Una de las primeras iniciativas para un registro de fenotipos poco comunes, el Panel Internacional de Donantes Raros (IRDP), se estableció en el 1965 bajo la dirección de la ISBT y en colaboración internacional con la Organización Mundial de la Salud (WHO, siglas en inglés), con el objetivo de facilitar el intercambio internacional de unidades de sangre poco comunes (26).

El funcionamiento del IRDP depende de la cooperación entre los programas nacionales de donantes poco comunes y el Departamento de Referencia de Glóbulos Rojos del Laboratorio Internacional de Referencia de Grupos Sanguíneos (IBGRL, *International Blood Group Reference Laboratory*), responsable de mantener la base de datos internacional, coordinar la localización de donantes, gestionar el intercambio de unidades entre países y supervisar el inventario mundial de unidades criopreservadas. Gracias a esta red de colaboración internacional, en 2023 el

registro superaba los 125.000 donantes con fenotipos poco comunes, constituyendo uno de los recursos más importantes para garantizar la disponibilidad de sangre compatible en situaciones de alta complejidad (24)(27).

5.2. Relevancia clínica e impacto en la medicina transfusional

Los fenotipos eritrocitarios poco comunes adquieren especial relevancia clínica debido a que los pacientes portadores de estos, pueden desarrollar aloanticuerpos frente a antígenos de alta prevalencia, aumentando el riesgo de reacciones hemolíticas, enfermedad hemolítica fetal y neonatal y otras complicaciones asociadas. En este contexto, la genotipificación representa una herramienta complementaria de gran valor, ya que permite identificar variantes antigénicas mediante el análisis del ADN. Además, facilita el estudio de la herencia familiar, la determinación de frecuencias alélicas y la identificación de donantes con fenotipos raros mediante plataformas moleculares actualmente disponibles para la práctica clínica (18).

De igual manera, la incorporación del cribado molecular en programas de donación ha incrementado significativamente la identificación de donantes con fenotipos poco comunes (22). Diversos centros de referencia implementan estrategias de genotipificación dirigidas a donantes recurrentes, poblaciones étnicamente diversas o grupos seleccionados según el sistema ABO, permitiendo ampliar los registros nacionales e internacionales de donantes de fenotipos poco comunes y responder con mayor eficacia a las necesidades transfusionales de pacientes complejos. Incluso, metodologías de bajo y mediano rendimiento, han demostrado ser eficaces para este propósito, mientras que las tecnologías de mayor resolución permiten caracterizar variantes antigénicas con mayor precisión (25).

Las personas con fenotipo eritrocitario poco común pueden inmunizarse al exponerse a eventos de sensibilización, produciendo anticuerpos contra los fenotipos más comunes; si se trata de aquellos de interés transfusional, es imperativo conseguir unidades de sangre que carezcan de ese antígeno común, representando esto una gran dificultad (28). La aloinmunización en los pacientes que presentan estos fenotipos es un gran desafío para la seguridad de las transfusiones

sanguíneas, en estos es esencial confirmar inequívocamente el fenotipo, lo que se realiza por las diferentes técnicas de biología molecular (29).

Asimismo, la distribución de los fenotipos eritrocitarios poco comunes presenta importantes diferencias entre poblaciones debido a la diversidad genética y al origen étnico. Por ello, el conocimiento de la frecuencia de estos fenotipos en cada población y la creación de registros nacionales de donantes caracterizados molecularmente, constituyen herramientas estratégicas para garantizar el acceso oportuno a sangre compatible (28).

El suministro de sangre para pacientes con anticuerpos dirigidos contra antígenos de alta prevalencia o múltiples antígenos comunes continúa representando un desafío incluso para los sistemas de salud con mayor desarrollo. La disponibilidad limitada de unidades compatibles puede retrasar tratamientos potencialmente vitales, haciendo indispensable la cooperación entre programas nacionales e internacionales de donantes poco comunes. Aunque esta necesidad no es frecuente, cuando aparece se convierte en una situación de vida o muerte para el paciente (26).

Este desafío se ha intensificado durante las últimas décadas debido al incremento de la diversidad genética asociado a la migración internacional, así como al crecimiento de la medicina personalizada y al aumento de pacientes politransfundidos o tratados con terapias biológicas que interfieren con las pruebas serológicas convencionales. En este escenario, la genotipificación permite optimizar la búsqueda de unidades compatibles, reducir la dependencia de antisueros poco frecuentes y fortalecer las redes nacionales e internacionales de donantes con fenotipos poco comunes (24).

La incorporación de la genotipificación a los programas de donación y a la práctica transfusional ha modificado sustancialmente el abordaje de los fenotipos poco comunes, complementando a los métodos serológicos para mejorar la identificación de donantes y receptores y así, optimizar la selección de componentes sanguíneos y fortalecer la seguridad transfusional.

6. Desafíos y limitaciones

La implementación de programas de donantes con fenotipos poco comunes representa un desafío debido a la necesidad de establecer procesos estandarizados para la identificación, confirmación, registro y suministro oportuno de estas unidades. La experiencia de programas consolidados demuestra que, aunque existen diferencias organizativas entre países, todos comparten elementos fundamentales, como protocolos definidos, registros actualizados de donantes, mecanismos de comunicación y la cooperación internacional para satisfacer requerimientos transfusionales de alta complejidad (24).

La creación y sostenibilidad de estos programas también enfrenta desafíos técnicos, logísticos y administrativos. Entre los principales obstáculos se encuentran la limitada disponibilidad de profesionales capacitados en inmunohematología avanzada, la necesidad de fortalecer el conocimiento del personal médico sobre la importancia clínica de los fenotipos poco comunes y las dificultades para acceder a antisueros específicos (26).

La identificación confiable de individuos con fenotipos poco comunes depende de la disponibilidad de métodos que permitan confirmar el perfil antigénico. Si bien la caracterización serológica continúa siendo indispensable, la incorporación de la genotipificación ha mejorado significativamente la capacidad para confirmar fenotipos poco comunes y ampliar el inventario de unidades antígeno-negativas. No obstante, la implementación de estas tecnologías continúa siendo un reto para muchos países de ingresos bajos y medianos, donde las limitaciones presupuestarias, la infraestructura de laboratorio y la disponibilidad de recursos humanos especializados dificultan la incorporación de plataformas de genotipificación a gran escala. En estos escenarios técnicas moleculares de menor complejidad, constituyen alternativas viables para iniciar progresivamente la implementación de la inmunohematología molecular (26).

7. Conclusiones

La genotipificación de los grupos sanguíneos representa uno de los avances más importantes de la inmunohematología moderna y constituye un complemento indispensable de la tipificación

serológica en la medicina transfusional. La combinación de los datos genómicos y serológicos ha mejorado la precisión en la determinación del perfil antigénico y ha favorecido una selección más segura de los componentes sanguíneos.

En el contexto de los fenotipos poco comunes, la genotipificación ha transformado la identificación de donantes y receptores al permitir la caracterización de variantes que no pueden resolverse mediante métodos serológicos convencionales o para las cuales no existen antisueros confiables. Su incorporación ha favorecido el desarrollo de registros nacionales e internacionales de donantes con fenotipos poco comunes, incrementando la disponibilidad de unidades compatibles y fortaleciendo la cooperación entre servicios de sangre para responder a requerimientos transfusionales de alta complejidad.

El desarrollo de metodologías basadas en PCR, microarreglos y secuenciación de nueva generación ha ampliado progresivamente la capacidad diagnóstica de la inmunohematología molecular. Estas tecnologías permiten identificar variantes alélicas, resolver discrepancias entre fenotipo y genotipo y optimizar la compatibilidad donante-receptor, contribuyendo a disminuir el riesgo de aloinmunización y otras complicaciones transfusionales. No obstante, la elección de la metodología debe adecuarse a las necesidades clínicas, la capacidad técnica y los recursos disponibles en cada institución.

Desde la perspectiva de los países en desarrollo, la implementación de la inmunohematología molecular representa tanto un desafío como una oportunidad. Aunque la incorporación de estas tecnologías requiere inversión en infraestructura, equipamiento y capacitación, la evidencia demuestra que su aplicación resulta clínicamente beneficiosa, especialmente cuando se orienta a pacientes con necesidades transfusionales complejas y a la identificación de donantes con fenotipos poco comunes. En este contexto, una estrategia de implementación gradual constituye una alternativa factible, iniciando con la confirmación molecular de casos con discrepancias serológicas o fenotipos de difícil caracterización y ampliando posteriormente la genotipificación hacia programas de cribado de donantes para conformar un registro nacional de fenotipos poco comunes. Para los países con limitaciones económicas y administrativas, la adopción inicial de

metodologías basadas en PCR, como la PCR-SSP u otras plataformas comerciales de complejidad intermedia, puede representar una estrategia sostenible para introducir la genotipificación en la práctica transfusional. Paralelamente, la cooperación entre bancos de sangre, laboratorios de referencia y redes internacionales resulta fundamental para facilitar la confirmación de casos complejos, el intercambio de componentes sanguíneos poco comunes y la consolidación de programas nacionales de donantes raros. Estrategia que se ha implementado exitosamente en Iberoamérica gracias al impulso y liderazgo del Grupo de Trabajo de Fenotipos Poco Comunes perteneciente al Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional (GCIAMT).

La transición hacia un paradigma transfusional molecular exige inversión, cooperación, actualización tecnológica y compromiso institucional. La integración progresiva de estas herramientas permitirá que los bancos de sangre ingresen a una nueva etapa en la que la seguridad transfusional, la compatibilidad extendida y la eficiencia económica converjan para beneficio de los pacientes y del sistema sanitario en su conjunto.

8. Referencias

1. Escamilla-Guerrero G, García-Rosales JC. Genotipificación y sus aplicaciones , una mirada hacia el futuro. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(Supl 1:S37-45).
2. Daniels G. An overview of blood group genotyping. Ann Blood. 2023;8(3):1–11.
3. Reid ME, Rios M, Yazdanbakhsh K. Applications of Molecular Biology Techniques to Transfusion Medicine. Semin Hematol. 2000;37(2):166–76.
4. Groot HE, Villegas Sierra LE, Said MA, Lipsic E, Karper JC, van der Harst P. Genetically Determined ABO Blood Group and its Associations With Health and Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(3):830–8.
5. Núñez Ahumada MA. Sistemas sanguíneos, genotipo y su impacto en la transfusión en pacientes con autoanticuerpos y aloanticuerpos. Asoc Mex Med Transfusional, AC. 2025;17(1):110–2.

6. International Society of Blood Transfusion. ISBT Blood Group Database: Release 18, August 2026 [Internet]. 2026 [citado 19 Ago 2026]. Disponible en: <https://blooddatabase.isbtweb.org/release>
7. Abegaz SB. Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6629060.
8. Sandler SG, Horn T, Keller J, Langeberg A, Keller MA. A model for integrating molecular-based testing in transfusion services. *Blood Transfus*. 2016;14:566–72.
9. Fürst D, Tsamadou C, Neuchel C, Schrezenmeier H, Mytilineos J, Weinstock C. Next-Generation Sequencing Technologies in Blood Group Typing. *Transfus Med Hemotherapy*. 2020;47(1):4–13.
10. Storry JR, Olsson ML. Genetic basis of blood group diversity. *Br J Haematol*. 2004;126(6):759–71.
11. Rodrigues E., de Macedo M., de Melo F., Rocha-Junior M., de Deus Wagatsuma V., Toledo R, et al. Rapid blood group genotyping by allelic discriminative real-time PCR in multiply-transfused patients. *Transfus Med*. 2015;25(2):111–4.
12. Pirenne F, Pondarr C. Alloimmunization and hyperhemolysis in sickle cell disease. *Hematology*. 2023;1:653–9.
13. Castilho L. Molecular typing of blood group genes in diagnostics. *Ann Blood*. 2021;6(20).
14. Lane WJ. Recent advances in blood group genotyping. *Ann Blood*. 2021;6:1–11.
15. Chou ST, Evans P, Vege S, Coleman SL, Friedman DF, Keller M, et al. RH genotype matching for transfusion support in sickle cell disease. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2018;132(11):1198–207.
16. Fernandez-Bolivar L. Técnicas moleculares y seguridad transfusional en anemia hemolítica autoinmune: hacia una nueva era en medicina transfusional. *Rev del Cuerpo Médico Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2024;17(4). Available from <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.174.2242>
17. Yeul Kim T, Yu H, Thi Phan M, Jang J. Application of Blood Group Genotyping by Next-

- Generation Sequencing in Various Immunohaematology Cases. *Transfus Med Hemotherapy*. 2022;49(2):88–97.
18. Li H, Guo K. Blood Group Testing. *Front Med*. 2022;9:827619.
 19. Pittayabumrung O, Leelayuwat C, Romphruk A V, Simtong P. Single-Tube Multiplex PCR-SSP for the Detection of RHD Variant Alleles Commonly Found in Serologically D – Phenotype Individuals in a Thai Population. *Transfus Med Hemotherapy*. 2025;52:169–77.
 20. Arishi WA, Yaqinuddin A, Sajid MR. Molecular advances in transfusion medicine : a narrative review. *Front Med*. 2025;12:1607340.
 21. Dinardo CL, Oliveira TGM, Kelly S, Ashley-koch A, Telen M, Schmidt L, et al. Diversity of variant alleles encoding Kidd , Duffy , and Kell antigens in individuals with sickle cell disease using whole genome sequencing data from the NHLBI TOPMed Program. *Transfusion*. 2021;61(2):603–16.
 22. Wittig M, Steiert TA, Elabd H, Degenhardt F, Valenti L, Prati D, et al. Calling for diversity : improving transfusion safety through high- throughput blood group microarray genotyping. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2026;(qzag035).
 23. Gannett MS, Keller MA. Blood group genetics. En: Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz LM, Schwartz J, editors. *Technical Manual of the American Assoc of Blood Banks*. 21st ed. Bethesda, MD: AABB; 2023. p. 255-299.
 24. Lomas-Francis C, Thornton N, Nance ST. The need for rare blood programs is real. *Transfusion*. 2023;63(4):659–64.
 25. Keller MA, Nance ST, Maurer J, Kavitsky V, Babariya SP. The American Rare Donor Program : 25 years supporting rare blood needs. *Immunohematology*. 2024;40(3):100–21.
 26. Datta SS, Sil S, Mandal S. Rare blood group registry in India-current challenges and future perspectives. *Front Genet*. 2023;14(126453).
 27. Polavarapu I, Shastry S, Chenna D. Implementation of a regional rare donor registry in India. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2023;79(6):684–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.06.004>

28. Baptista González AH. Hacia un registro nacional de donantes con fenotipos eritrocitarios poco comunes y de interés en medicina transfusional. Rev Mex Med Transfusional. 2024;16(1):s43–6.
29. Nance S, Scharberg EA, Thornton N, Yahalom V, Sareneva I, Lomas-Francis C. International rare donor panels : a review. Vox Sang. 2016;110(3):209–18.

9. Anexo

