



TÉCNICAS SEROLÓGICAS Y MOLECULARES PARA LA IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES DEL ANTÍGENO D PREVENCIÓN DE ALOINMUNIZACIÓN EN MEDICINA TRANSFUSIONAL

SEROLOGICAL AND MOLECULAR TECHNIQUES FOR THE IDENTIFICATION OF D ANTIGEN VARIANTS PREVENTION OF ALLOIMMUNIZATION IN TRANSFUSION MEDICINE

Pamela Michelle Tinajero Pérez^{1*}

¹ Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato- Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3899-1152>. Correo: ptinajero2965@uta.edu.ec

Elena Johanna Pérez Laborde²

² Nutrigenx. Facultad de Ciencias de La Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato 180105, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9651-2040>. Correo: ej.perez@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: ptinajero2965@uta.edu.ec

Resumen

El sistema Rhesus (Rh) es uno de los más relevantes en el ámbito de la inmunohematología, debido a la alta inmunogenicidad del antígeno D. Las variantes del antígeno D como, D débil, D parcial y DEL, surgen debido a mutaciones en el gen RHD, esto lleva a errores en la tipificación, además de ocasiona aloinmunización en receptores RhD negativos. Esta revisión documental analizó publicaciones recientes que evalúan la precisión de las técnicas serológicas y moleculares en la detección de dichas variantes. Los resultados evidenciaron que, aunque las pruebas serológicas son accesibles y rápidas, presentan varias limitaciones en la identificación de las variantes DEL y D parcial. Por el contrario, las técnicas moleculares como PCR-SSP, PCR multiplex y Secuenciación de nueva generación, ofrecen una detección más exacta de mutaciones del gen RHD, reduciendo así el riesgo de sensibilización anti-D y mejorando la seguridad transfusional. La información revisada señala una alta prevalencia de la variante D débil en América Latina y la superioridad de la variante DEL en Asia, que se asocia con casos documentados de aloinmunización. Se concluye que la integración de métodos moleculares en la tipificación RhD es esencial para prevenir eventos inmunológicos y fortalecer los programas de hemovigilancia.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Palabras clave: Pruebas serológicas; Técnicas de diagnóstico molecular; Medicina transfusional; Variantes RhD; Genotipificación Rh

Abstract

The Rhesus (Rh) system is one of the most important in the field of immunohematology due to the high immunogenicity of the D antigen. Variants of the D antigen, such as weak D, partial D, and DEL, arise due to mutations in the RHD gene, leading to typing errors and causing alloimmunization in RhD-negative recipients. This literature review analyzed recent publications that evaluate the accuracy of serological and molecular techniques in detecting these variants. The results showed that, although serological tests are accessible and rapid, they have several limitations in identifying DEL and partial D variants. In contrast, molecular techniques such as PCR-SSP, multiplex PCR, and next-generation sequencing offer more accurate detection of mutations of the RHD gene, thus reducing the risk of anti-D sensitization and improving transfusion safety. The reviewed information points to a high prevalence of the weak D variant in Latin America and the superiority of the DEL variant in Asia, which is associated with documented cases of alloimmunization. It is concluded that the integration of molecular methods into RhD typing is essential to prevent immunological events and strengthen hemovigilance programs.

Keywords: Serologic Tests; Molecular Diagnostic Techniques; Transfusion Medicine; RhD Variants; Genotyping of Rh.

Fecha de recibido: 13/08/2025

Fecha de aceptado: 24/11/2025

Fecha de publicado: 29/11/2025

Introducción

El sistema Rhesus (Rh) constituye uno de los sistemas sanguíneos más relevantes en inmunohematología. Está conformado por más de 50 antígenos eritrocitarios. Las proteínas integrales de la membrana eritrocitaria están codificadas por los genes RHD y RHCE, localizados en el cromosoma 1. La proteína RhD es una glicoproteína transmembrana expresada en los eritrocitos, con alta inmunogenicidad, lo que puede originar complicaciones como la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) y reacciones hemolíticas transfusionales inmediatas o tardías (1,2).

El gen RhD muestra una gran diversidad en su forma alélica, esto ocasiona ciertas variantes del antígeno D, clasificadas como D débil, D parcial y DEL. La variante D débil se caracteriza por una disminución en la expresión del antígeno D en la superficie de los eritrocitos, presentando generalmente menos de 5.000 sitios antigénicos, en contraste con los 10.000 a 30.000 que se observan en los eritrocitos con expresión RhD normal, por la existencia de mutaciones puntuales en el gen RhD, debido a sustituciones de aminoácidos en la región intracelular o transmembranal. Por el contrario, la variante D parcial expresa la misma cantidad de sitios antigénicos que el RhD normal, pero uno o más epítomos, se ven afectados por la sustitución de aminoácidos en los bucles exofaciales. Por otro lado, la variante DEL se caracteriza por una expresión



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



extremadamente baja del antígeno RhD, con menos de 30 sitios antigénicos por eritrocito, esto se debe a delecciones parciales en intrones o mutaciones en las regiones de empalme (splicing sites). Dichas modificaciones genéticas afectan la transcripción y el procesamiento del ARN mensajero, dando lugar a una síntesis mínima de la proteína RhD funcional en la membrana eritrocitaria (1,3,4).

La aloinmunización anti-D se produce cuando receptores fenotipificados serológicamente como RhD negativos son expuestos a eritrocitos de personas RhD positivos o portadoras de variantes del antígeno D. Esta exposición induce la formación de anticuerpos IgG específicos contra el antígeno D, esto puede desencadenar hemólisis durante transfusiones sanguíneas o causar enfermedad hemolítica del recién nacido. Las variantes D parcial y DEL son especialmente relevantes, pueden provocar aloinmunización en receptores RhD negativo, particularmente en poblaciones con alta frecuencia alélica (5,6).

Las personas que poseen alguna de las variantes del antígeno D se clasifican de manera distinta según su función. Al actuar como donantes, aquellos con variantes D débil, D parcial y DEL son comúnmente vistos como RhD positivos, puesto que sus eritrocitos siguen expresando el antígeno D, aunque en menor cantidad. Por otro lado, al ser receptores, las variantes D parcial y DEL son catalogadas como RhD negativos, debido a la posibilidad de generar aloinmunización anti-D, mientras que quienes poseen D débil pueden ser considerados RhD positivos o negativos (7).

Para la identificación de estas variantes, las técnicas inmunohematológicas, con base de aglutinación con anticuerpos anti-D son rápidas y de fácil acceso, sin embargo, presentan limitaciones, como la incapacidad para detectar la variante DEL, además aunque pueden evidenciar reacciones débiles compatibles con un fenotipo D débil, no permiten diferenciar si dicha reactividad corresponde a una variante D débil genuina o a una variante D parcial, esto genera discrepancias en la fenotipificación RhD. Por otro lado, las técnicas moleculares, como PCR en tiempo real, PCR-SSP y Secuenciación de nueva generación, proporcionan una mayor precisión en la detección de mutaciones en el gen RHD, generando así una solución en las discrepancias de fenotipificación, evitando así la aloinmunización en situaciones de alto riesgo como mujeres embarazadas RhD negativo, pacientes politransfundidos y entornos onco-hematológicos (8–10).

La combinación de técnicas moleculares con los métodos serológicos convencionales permite reducir la posibilidad de resultados falsos negativos que ocurre en portadores de variantes débiles, parciales o DEL. De este modo, se optimiza la identificación de estas variantes, lo que contribuye a mejorar la seguridad transfusional y a reducir el riesgo de aloinmunización en pacientes que reciben sangre de donantes con variantes no detectadas por métodos convencionales. El presente estudio busca analizar las técnicas serológicas y moleculares para detectar variantes del antígeno D, evaluando su relevancia clínica, limitaciones de los métodos serológicos y el potencial de las técnicas moleculares para prevenir la aloinmunización.



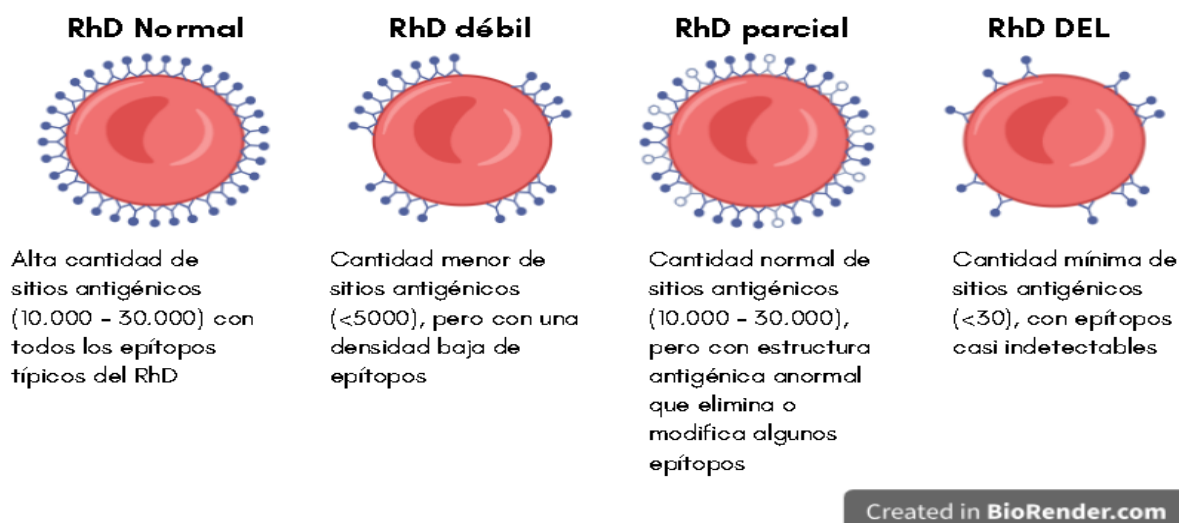


Figura 1. Antígeno D y sus variantes.

Elaborado por: Pamela Tinajero **Fuente:** Cotorruelo,CM (11)

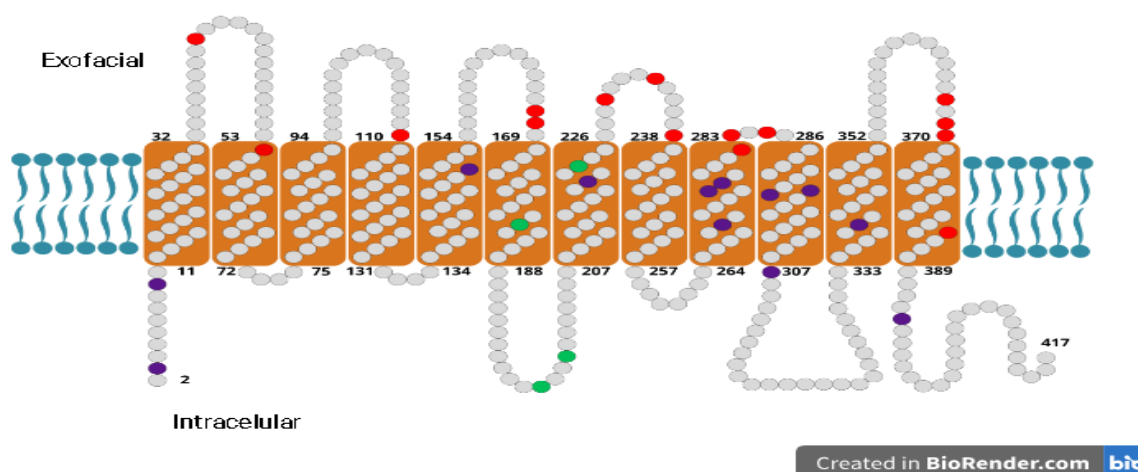


Figura 2. Representación de la proteína RhD y sus variantes en la membrana eritrocitaria.

Figura 2. Estructura esquemática de la proteína RhD con sus 12 dominios transmembrana. Los círculos de colores representan posiciones de mutaciones en el gen RhD asociadas a distintas variantes del antígeno D: ● -D parcial, ● -D débil, ● -DEL

Elaborado por: Pamela Tinajero **Adaptado de:** Westhoff CM (12)



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Materiales y métodos

La presente investigación es de carácter documental, sustentada en una revisión bibliográfica, con un enfoque descriptivo, cuyo propósito es analizar de manera crítica la evidencia científica disponible sobre las técnicas serológicas y moleculares utilizadas para la identificación de variantes del antígeno D, con énfasis en su relevancia para la prevención de aloinmunización.

La búsqueda de literatura científica se realizó en bases de datos indexadas como Pubmed, Web of Science, Scielo y en la Biblioteca Virtual de Salud con el fin de recopilar publicaciones relevantes que aporten información sustancial sobre los métodos empleados en la caracterización del antígeno D, incluyendo variantes débiles, parciales y DEL. Para la estrategia de búsqueda se emplearon palabras clave y términos DeCS/MeSH, en combinación con operadores booleanos como; “Serologic Tests”, “Molecular Diagnostic Techniques”, “Transfusion Medicine”, “RhD Variants”, “Genotyping of Rh”.

Se aplicaron como criterios de inclusión artículos publicados en los últimos 5 años, en inglés o español, completos y de acceso libre, como criterios de exclusión, se descartaron artículos que abordan únicamente el sistema Rh sin especificar la caracterización de variantes del antígeno D o su relación con la aloinmunización. Asimismo, se descartaron artículos centrados exclusivamente en otros antígenos del sistema Rh, como C/c y E/e. Finalmente, la información recopilada fue clasificada siguiendo las etapas del diagrama PRISMA:

Identificación, cribado, elegibilidad e inclusión, lo que permitió estructurar de forma clara el conjunto de artículos seleccionados para el análisis crítico. En la figura 1, se presenta el resultado del proceso de búsqueda, se obtuvo en PubMed (n=218), Web of Science (n=148), Scielo (n=2), Biblioteca Virtual de Salud (n=28).



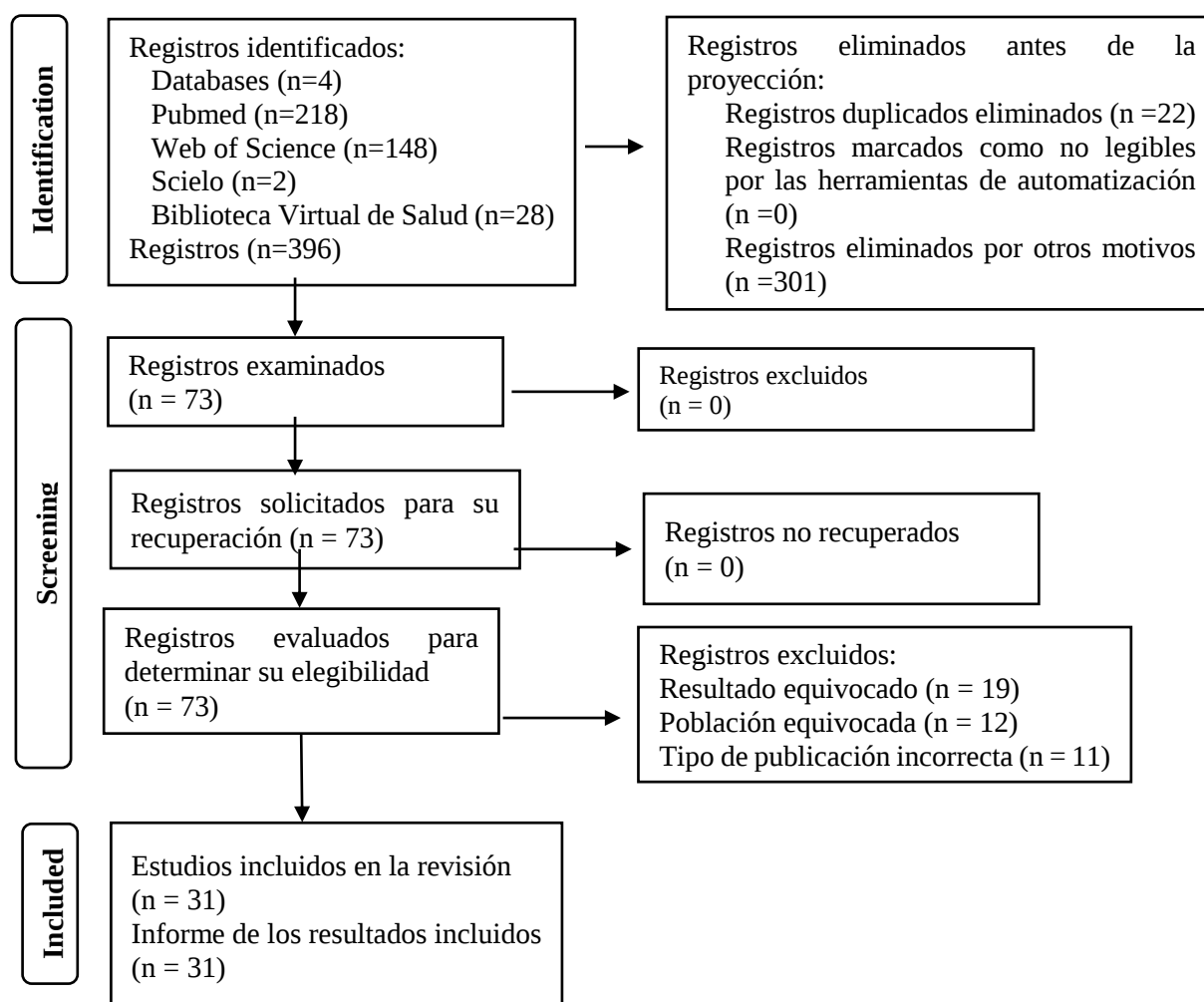


Figura 1. Diagrama de flujo método PRISMA

Elaborado por: Pamela Tinajero **Fuente:** Diagrama de flujo método PRISMA 2020 (13)

P Donantes identificados con variantes del antígeno D y receptores RhD negativos aloinmunizados con anti-D
I Técnicas moleculares para la identificación de variantes del antígeno D
C Técnicas serológicas convencionales de fenotipificación
O Sensibilidad y especificidad diagnóstica para evitar aloinmunización en el receptor

¿La tipificación molecular del gen RHD mejora la detección de variantes del antígeno D y disminuye la aloinmunización anti-D en comparación con las técnicas serológicas convencionales en medicina transfusional?

Figura 4. Pregunta de investigación PICO



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Resultados y discusión

Tabla 1. Identificación de variantes del antígeno D en estudios poblacionales.

Autor/Año	País	Población y muestra	Técnica utilizada	Variantes detectadas	Casos de aloinmunización
Barrera C Chiriboga- Ponce R (14) 2020	Ecuador	461.176 registros, 9411 registros de donantes tipificados como RhD negativos	Técnica de tubo Técnica de gel de antiglobulina humana Coombs Citometría de flujo	En el año 2011 se reportó una prevalencia del 1,79% de la variante D débil, mientras que en 2014 incrementó al 2,28%	1 paciente D débil presento aloimmunización anti- D y anti-C 156 donantes con RhD negativo con anti-D 24 donantes con doble aloimmunización anti- D/anti-C 1 donante con anti- d/anti-e 3 donantes con anti-E
Osorio González N; Sagasti Avilés E; Chiriboga- Ponce R (15) 2020	Ecuador	541 muestras de tres poblaciones afrodescendientes 498 RhD positivo 43 RhD negativo	Técnica en tubo Tarjeta en gel Coombs	Variante D débil en 2 individuos (4,65%)	No se reportan casos de aloimmunización
Pittayabumru ng, O; Leelayuwat, C; Romphruk, A; Simtong, P (16) 2025	Tailandia	205 muestras de sangre con un fenotipo serológico RhD negativo	PCR multiplex en un solo tubo	Variante DEL del tipo asiático en 50 muestras (24,39%)	En el estudio se presentó aloimmunización en pacientes que recibieron transfusiones de individuos con variante DEL del tipo asiático.
Jadhao, S; Davison, C; Roulis, E; Lee, S; Campbell, T; Griffin, R; Toombs, M; Brown, A;	Australia	245 muestras obtenidas de individuos aborígenes australianos	Técnica de hemaglutinación directa en tubo Prueba de antiglobulina indirecta en tubo	Variante D parcial presente en 2 pacientes (0,81%) Variante D débil presente en 2	No se reporta la presencia de aloimmunización (prevención)





Perry, M; Nasir, B; Irving, D; Hyland, C; Flower, R; Nagaraj, S; (17) 2024				Secuenciación de nueva generación	pacientes (0,81%)	
Almeida F; Santos S; Silva C; Nakazawa C; Bousso A; Pavão D; Paula T; (18) 2024	Brasil	35 pacientes presentaron discrepancia en la tipificación RhD	Técnica de aglutinación en gel y tubo	Variante D parcial en 26 pacientes (74,3%) Variante D débil en 8 pacientes (22,8%)	No hay la presencia de aloinmunización	
Matzhold, E; Bemelmans, M; Polin, H; Körmöcz, G; Schönbacher, M; Wagner, T (19) 2024	Austria	4 sujetos de estudio con expresión D débil que fue detectada en tipificación rutinaria	Antiglobulina indirecta (IAT) Liss/Coombs Citometría de Flujo Antiglobulina directa (DAT) PCR y PCR-SSP Matriz en gel	Variante D parcial presente en 2 pacientes (50%) Variante D débil presente en 2 pacientes (50%)	No se reporta presencia de aloinmunización	
Person R; Arnoni C; Muniz J; Vendrame T; Latini F; Cortez A; Pellegrino J; de Castilho L (20)	Brasil	101 muestras de donantes	Serología de centrifugación inmediata en tubo Técnica en microplaca Antiglobulina indirecta IAT en tubo y gel	Variante D débil presente en 51 muestras (50,49%) Variante D parcial presente en 49 muestras (48,51%)	No presenta casos de aloinmunización	





2020			PCR/SSP			
Silva T; Dezan M Cruz B; Costa G Costa S; Langhi D Dinardo C; Bordin J (21)	Brasil	200.000 muestras de donadores de sangre de 4 regiones de Brasil, de los cuales fueron seleccionadas 295 muestras con fenotipo D débil	Fenotipificación en tubo PCR AS-PCR	Variante D débil presente en 239 donadores (81,01%) Variante D parcial presente en 56 donadores (18,98%)	No se reporta casos de aloinmunización	
2023						
Aburto A; Zapata D; Retamales E; Fernández J; Barra G; Peña F; Cárcamo S; Saavedra N; Sandoval C; Orellana J; Caamaño J (22)	Chile	479 muestras de donantes y pacientes, de las cuales 332 muestras presentan variantes del antígeno D.	Aglutinación directa con antisueros monoclonales Prueba de antiglobulina mediante aglutinación en columna (Gel) PCR-SSP	Variante D débil presente en 219 pacientes (65,96%) Variante D parcial presente en 20 pacientes (6,02%) Variante DEL presente en 93 pacientes (28,01%)	No se reporta casos de aloinmunización	
2023						
Leal I; Santos T; Miranda M; Castilho L (23)	Brasil	87 pacientes de los cuales 53 con enfermedad de células falciforme, 10 con talasemia y 24 con síndrome mielodisplásico	Prueba de antiglobulina indirecta en tubo manual. Prueba de gel RHD BeadChip. Secuenciación Sanger	Variante D débil presente en 32 pacientes (36,78%) Variante D parcial presente en 55 pacientes (63,21%)	No se reporta casos de aloinmunización	
2020						
	Brasil	16,076 donantes de sangre del sureste de	PCR multiplex	Variante D débil presente en 47	No se reportan casos de aloinmunización	





Rodrigues E; Romagnoli A; Santos F Cutter T; Catelli L Cédric V; Peyrard T Covas D; de Castilho L Kashima S (24) 2021	Brasil, 127 con tipificación atípica.	PCR-SSP RHD	donantes (37,01%) Variante D parcial presente en 75 donantes (59,06%) Variante DEL presente en 3 donantes (2,36%)		
Arnoni C; Vendrame T; Silva F; Silva N; Cortez A; Latini F; Castilho L; (25) 2024	Brasil 369 muestras de glóbulos rojos que mostraban expresión atípica de D	Microplaca Prueba en tubo Tarjeta en gel PCR multiplex QMPSF (PCR multiplex cuantitativa de fragmentos fluorescentes cortos)	Variante D débil presente en 206 muestras (55,82%) Variante D parcial presente en 163 muestras (44,17%)	Presencia de aloinmunización en paciente con variante parcial	

Tabla 2. Casos reportados de aloinmunización anti-D

Autor / Año	País	Datos de ingreso	Técnica	Variante	Casos de aloinmunización	Datos relevantes
Thongbut J; Bénech C; Phiri N; Suwanwootichai P; Thongpao C; Bejrachandra S;	Tailandia	Paciente masculino de 17 años RhD negativo, con síndrome de inmunosuficiencia, anemia e ingresado con insuficiencia	Tipificación RhD en tubo Adsorción - elución para descubrir células con la variante DEL	Variante DEL del tipo asiático, detectada en 5 de los 17 paquetes de concentrado de glóbulos rojos	Antes de la 12° transfusión se detectó la producción de anti-D	Paciente masculino recibe 17 unidades de RhD- en siete meses, anti-D detectado antes de la 12° transfusión





Kupatawintu P; Chaiwanichsiri D; Fichou Y; (26) 2023	respiratoria aguda	en los donantes	Prueba molecular del gen RhD por PCR para identificar alelo DEL			
Suksard K; Luangtrakool K; Rungrong T; Chamsai S; Saetam P; Kittisares K; Permpikul P; Kittivorapart J; (27) 2023	Tailandia	Paciente masculino de 73 años B RhD negativo ingresado tras paro cardíaco y choque séptico Paciente femenina de 38 años, A RhD negativo, ingresada por pseudomixoma peritoneal	Tipificación inicial ABO/RhD por técnica en tubo Adsorción-elución para confirmar el fenotipo DEL PCR-SSP Citometría de flujo para cuantificación de los sitios de antígeno D	Variante DEL del tipo asiático RHD*DEL 1	Ambos pacientes presentaron aloinmunización, desarrollando anti-D después de recibir concentrado de glóbulos rojos con dicha variante	Las unidades se clasificaron erróneamente como RhD negativas. Paciente masculino desarrolla anti-D y anti-Mi se le transfunde 10 unidades de RhD negativo, una de ellas con la variante DEL, intervalo de desarrollo de anti-D de 24 a 38 días antes de su fallecimiento. Paciente femenina recibe 4 unidades RhD negativa, una de ellas con variante DEL, durante cirugía HIPEC, 35 días después de la transfusión, se identificó anticuerpo anti-D





Safic Stanic H; Dogic V; Bingulac- Popovic J; Kruhonja Galic Z; Stojic Vidovic M; Puljic K; Jukic I (28) 2022	Alemania	Receptor RhD negativo que recibió una unidad de glóbulos rojos procedente de un donante con variante DEL no detectada	Tipificación RhD por micro método directo Confirmació n con antiglobulina indirecta (IAT) PCR-SSP	Variante DEL	El receptor desarrolló anti-D 45 días después de la transfusión de una unidad con variante DEL, La identificaci ón dio positiva en matriz en gel, acompañad o de la prueba de antiglobuli na indirecta DAT que dio positivo	Fue un caso positivo entre 40 receptores RhD negativos expuestos
--	----------	---	---	--------------	--	--

Frecuencia de variantes del antígeno D identificadas (n=26)

Variante Identificada	Número de estudios donde aparece
D débil	11
D parcial	9
DEL	6

La identificación precisa de las variantes del antígeno D sigue siendo un reto en la medicina transfusional actual, debido a su impacto en la prevención de la aloinmunización y la seguridad del receptor, aunque las técnicas serológicas convencionales continúan siendo útiles en el diagnóstico inmunohematológico, presentan limitaciones importantes para detectar variantes D débil, D parcial y DEL, lo que puede ocasionar clasificaciones erróneas del fenotipo RhD y la exposición inadvertida de receptores RhD negativos a eritrocitos incompatibles (29,30).

Safic Stanic et al., (28) en Alemania y Suksard et al., (27) en Tailandia reportaron casos de aloinmunización anti-D después de procedimientos de transfusión de unidades que provinieron de donantes portadores de la variante DEL del tipo asiático la cual fue clasificada erróneamente como RhD negativas con métodos serológicos. Lo mismo ocurre en el estudio de Thongbut et al., (31) donde se describe un caso de





aloimmunización en un paciente inmunocomprometido que presento anticuerpos anti-D luego de recibir unidades de glóbulos rojos con dicha variante. Diversos estudios clínicos han demostrado que las variantes del tipo DEL pueden provocar sensibilización inmunológica incluso después de una sola transfusión. Estos casos de aloinmunización evidencian la necesidad de incorporar pruebas moleculares complementarias en la tipificación RhD, con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica y optimizar la seguridad transfusional.

La ausencia de sistemas efectivos de hemovigilancia constituye un problema de salud pública recurrente limitando la detección temprana de eventos inmunológicos adversos. Esta deficiencia también ha sido evidenciada en estudios poblacionales que aplicaron métodos moleculares para incrementar la precisión diagnóstica (32) donde se identificó la variante DEL de tipo asiático en 63.5% de los donantes serológicamente clasificados como RhD Negativos reportando casos de aloinmunización tanto primaria como secundaria. Mientras que en el estudio realizado por Pittayabumrung et al., (16) realizado en Tailandia se encontró casos de variantes tipo DEL con una frecuencia de 24.39% en individuos RhD negativos detectados mediante la técnica de PCR multiplex, estos hallazgos muestran la alta prevalencia de variantes del tipo DEL en las poblaciones del Este y Sudoeste asiático así mismo muestra la importancia de la adquirir los métodos diagnósticos a la distribución.

Por el contrario, estudios realizados en otras regiones como es el caso de Kaur et al., (29) la India y por Guzijan et al., (30) en Bosnia y Herzegovina donde no se reportaron casos de aloinmunización, pero ambos concuerdan con el alto riesgo de transfusiones a pacientes receptores con RhD negativo transfundidos con unidades DEL positivos. Estas diferencias pueden ser atribuidas a las bajas frecuencias de alelos del tipo DEL así mismo con la falta de confirmaciones moleculares de rutina, los autores coinciden en que la dependencia exclusiva de los métodos serológicos puede generar errores diagnósticos con consecuencias clínicas relevantes.

En América latina se evidencia una considerable variabilidad en la frecuencia y presencia de variantes del antígeno D. En Ecuador, Barrera, Chiriboga-Ponce, (14) reportaron un incremento significativo de la variante D débil, que pasó del 1.79% al 2.28% en un periodo de tres años, además de documentarse un caso de aloinmunización. De igual manera, Osorio González et al., (15) en su estudio realizado en el Valle del Chota, identificaron una frecuencia del 4.65% de la variante D débil en 3 poblaciones afrodescendiente, destacando la variabilidad étnica en la expresión del antígeno. En Brasil Rodrigues et al., (24) y Leal et al., (23) revelaron una elevada proporción en variantes D parcial y débiles, mientras que Arnoni et al., (25) reportaron un caso de aloinmunización.

La precisión en la identificación de variantes del antígeno D dependen del uso complementario de técnicas moleculares, métodos como PCR-SSP, PCR multiplex y la Secuenciación de nueva generación han demostrado una mayor sensibilidad para detectar mutaciones específicas del gen RHD, en comparación con las pruebas serológicas convencionales, que resultan insuficientes para identificar variantes D débil, D parcial y DEL (16,33). Estos resultados coinciden con lo reportado por Jeong et al., (34) en Corea y Matzhold et al., (19) en Austria, quienes destacan la utilidad de la genotipificación molecular para confirmar fenotipos RhD y resolver discrepancias serológicas.

En Latinoamérica se reportó una alta frecuencia de variantes D débil y D parcial, así como casos aislados de aloinmunización. (14,15,24). Sin embargo, la falta de sistemas de hemovigilancia en la región limita la





evaluación real del riesgo inmunológico, a diferencia de los países asiáticos, donde la variante DEL presenta mayor prevalencia y se ha asociado con múltiples casos de sensibilización postransfusional (16,26,28).

Los resultados muestran que la variante D débil es la más frecuente (n=11), seguida de la D parcial (n=9) y la DEL (n=6). Esta tendencia confirma la predominancia del fenotipo D débil en diversas poblaciones, mientras que la variante DEL, aunque menos común, representa un mayor riesgo de aloinmunización debido a su difícil detección serológica. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la necesidad de incorporar la genotipificación RHD como parte del tamizaje rutinario en donantes y receptores RhD negativos (1,25).

Conclusiones

La identificación de las variantes del antígeno D como D débil, D parcial y DEL son de suma importancia en medicina transfusional, para lograr prevenir la aloinmunización anti-D, las técnicas serológicas, aunque son las más accesibles, son las que más presentan limitaciones en el momento de la tipificación, ya que no logran detectar la variante D parcial ni DEL. Por el contrario, las técnicas moleculares brindan una mayor precisión en la detección y diferenciación entre las variantes, esto reduce el riesgo de aloinmunización, la combinación de ambas técnicas requiere apoyo institucional y que los sistemas de salud implementen sistemas de genotipificación RhD como parte de un proceso rutinario de tipificación.

Referencias

1. Barouqa M, Dela Cruz N. Integrating RHD Genotyping for More Accurate Rh(D) Antigen Phenotyping: A Retrospective Study. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Oct 15];61(4):670. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12028936/>
2. Li HY, Guo K. Blood Group Testing. Vol. 9, *Frontiers in Medicine*. 2022.
3. Sainath PB, Ramaiyan V. Weak D phenotype in transfusion medicine and obstetrics: Challenges and opportunities. *World J Exp Med* [Internet]. 2025 Jun 20 [cited 2025 Oct 15];15(2):102345. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12019613/>
4. Wagner FF. Serology and molecular biology of DEL: a narrative review. *Ann Blood* [Internet]. 2023 Sep 30 [cited 2025 Oct 15];8(0). Available from: <https://aob.amegroups.org/article/view/7557/html>
5. 'Adani SN, Ashari NSM, Johan MF, Edinur HA, Noor NHM, Hassan MN. Red Blood Cell Alloimmunization in Pregnancy: A Review of the Pathophysiology, Prevalence, and Risk Factors. *Cureus* [Internet]. 2024 May 13 [cited 2025 Oct 17];16(5):e60158. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11167514/>
6. Ohto H, Flegel WA, Safic Stanic H. When should RhD-negative recipients be spared the transfusion of DEL red cells to avoid anti-D alloimmunization? *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Oct 17];62(11):2405. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9643616/>
7. Barriteau CM, Lindholm PF, Hartman K, Sumugod RD, Ramsey G. RHD genotyping to resolve weak and discrepant RhD patient phenotypes. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Nov 3];62(11):2194. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9828470/>





8. Bakry RM, Nasreldin E, Hassaballa AE, Mansour SM, Aboalia SA. Evaluation of molecular typing and serological methods in solving discrepant results of weak and partial D (Rh) in South Egypt. Asian J Transfus Sci [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Oct 17];13(2):110–4. Available from: https://journals.lww.com/ajts/fulltext/2019/13020/evaluation_of_molecular_typing_and_serological.6.aspx
9. Matzhold EM, Bemelmans M, Polin H, Körmöczí GF, Schönbacher M, Wagner T. Characterization of Novel RHD Allele Variants and Their Implications for Routine Blood Group Diagnostics. Biomedicine [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Oct 17];12(2):456. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10886452/>
10. Ren DJ, Chen CY, Li XW, Xiao J, Zhang XJ, Li CY. [Serological and Molecular Biological Detection of RhD Variants]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Oct 17];33(2):498–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40326125/>
11. Cotorruelo CM. Una visión práctica de las variantes D. 2023 [cited 2025 Oct 12]; Available from: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/211478>
12. Westhoff CM. The Structure and Function of the Rh antigen Complex. Semin Hematol [Internet]. 2007 Jan [cited 2025 Oct 17];44(1):42. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1831834/>
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2025 Oct 17];372. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
14. Barrera CEG, Chiriboga-Ponce RF. Prevalencia del antígeno D “débil” y su clasificación fenotípica en donantes voluntarios de sangre. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2020 [cited 2025 Sep 21];54(1):55–60. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/535/53563408010/html/>
15. Osorio González NA, Sagasti Avilés EJ, Chiriboga-Ponce RF. Sistema Rh-Hr y variantes del antígeno D en tres poblaciones afroecuatorianas del Valle del Chota. Acta bioquímica clínica latinoamericana [Internet]. 2020;54(4):407–14. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572020000400407&lang=es
16. 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 Hemother [Internet]. 2025;52(3):169–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40485897/>
17. Jadhao S, Davison C, Roulis E, Lee S, Campbell T, Griffin R, et al. Genomic characterization of clinically significant blood group variants in Aboriginal Australians. Blood Transfus [Internet]. 2024;22(6):464–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38557323/>
18. Almeida F, Santos S, Silva C, Nakazawa C, Bousso A, Pavão D, et al. INCIDÊNCIA DA FENOTIPAGEM DO SISTEMA RH E DO ANTÍGENO KELL NOS PACIENTES RHD VARIANTES ATENDIDAS NO HOSPITAL MUNICIPAL VILA SANTA CATARINA. Hematol Transfus Cell Ther [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Sep 16];46:S857. Available from: <https://www.htct.com.br/pt-incidencia-da-fenotipagem-do-sistema-articulo-S2531137924017875>
19. Matzhold EM, Bemelmans M, Polin H, Körmöczí GF, Schönbacher M, Wagner T. Characterization of Novel RHD Allele Variants and Their Implications for Routine Blood Group Diagnostics. Biomedicine





- [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Sep 22];12(2):456. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10886452/>
20. Person RDD, Arnoni CP, Muniz JG, Vendrame TAD, Latini FRM, Cortez AJP, et al. Serologic strategy in detecting RHD altered alleles in Brazilian blood donors. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(4):365–72.
 21. Silva T, Dezan M, Cruz B, Costa G, Costa S, Langhi D, et al. IDENTIFICAÇÃO DAS VARIANTES DE RHD EM DOADORES DE SANGUE D-FRACO E D-NEGATIVO EM 4 REGIÕES DO BRASIL. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023;45.
 22. Aburto A, Zapata D, Retamales E, Fernández J, Barra G, Peña F, et al. Genotype analysis to clarify RhD variants in discrepant samples of Chilean population. *Front Immunol.* 2023;14.
 23. Leal I, Santos TDD, Miranda MRM, Castilho L. SYSTEMATIC RHD GENOTYPING IN BRAZILIANS REVEALS A HIGH FREQUENCY OF PARTIAL D IN CHRONICALLY TRANSFUSED PATIENTS SEROLOGICALLY TYPED AS WEAK D. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42.
 24. Rodrigues ES, Romagnoli AC, Santos FLS, Cutter TB, Catelli LF, Cédric V, et al. Frequency and characterization of RHD variant alleles in a population of blood donors from southeastern Brazil: Comparison with other populations. *Transfusion and Apheresis Science.* 2021;60(4).
 25. Arnoni CP, Vendrame TA, Silva FS, Silva NM, Cortez A, Latini F, et al. Serologic profiling of D variants in donor routine: unveiling the impact on false-negative results and alloimmunization. *Immunohematology.* 2024 Jun 1;40(2):47–53.
 26. Thongbut J, Bénech C, Phiri N, Suwanwootichai P, Thongpao C, Bejrachandra S, et al. Anti-D alloimmunization by Asia type DEL red blood cell units in a D-negative Thai patient. *Transfusion and Apheresis Science* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Sep 22];62(6):103837. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473050223002549>
 27. Suksard K, Luangtrakool K, Rungroung T, Chamsai S, Saetam P, Kittisares K, et al. Two Cases of Anti-D Alloimmunization in D-Negative Thai Patients as a Result of the Asian-Type DEL on Transfused Red Cells. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* [Internet]. 2023 Sep 14 [cited 2025 Sep 22];51(2):122. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10996056/>
 28. Safic Stanic H, Dogic V, Bingulac-Popovic J, Kruhonja Galic Z, Stojic Vidovic M, Puljic K, et al. RhD alloimmunization by DEL variant missed in donor testing. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Sep 22];62(5):1084–8. Available from: [/doi/pdf/10.1111/trf.16862](https://doi.org/10.1111/trf.16862)
 29. Kaur P, Bedi RK, Sood T, Mittal K, Kaur G. DEL phenotype in RhD-negative North Indian blood donors. *Asian J Transfus Sci* [Internet]. 2024;18(1):16–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39036686/>
 30. Guzijan G, Srzentic SJ, Jankovic NP, Djilas I, Lilic M. Implementation of Molecular RHD Typing at Two Blood Transfusion Institutes from Southeastern Europe. *TRANSFUSION MEDICINE AND HEMOTHERAPY.* 2019;46(2):114–20.
 31. Pandey P, Setya D, Singh MK. Anti-D Alloimmunization After RhD Positive Red Cell Transfusion to Selected RhD Negative Patients. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2022;38(3).
 32. Ito S, Ohto H, Ogiyama Y, Irino M, Omokawa S, Shibasaki I, et al. A practical and effective strategy in East Asia to prevent anti-D alloimmunization in patients by C/c phenotyping of serologic RhD-





- negative blood donors. EJHaem [Internet]. 2021;2(4):750–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757680/>
33. Zhang Z, An HH, Vege S, Hu T, Zhang S, Mosbrugger T, et al. Accurate long-read sequencing allows assembly of the duplicated RHD and RHCE genes harboring variants relevant to blood transfusion. Am J Hum Genet [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2025 Sep 22];109(1):180. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8764270/>
34. Jeong D, Oh S, Song EY, Hong YJ, Park KU. Molecular Characteristics of the Serological Weak D Phenotype in Koreans. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2021;11(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34063775/>

