

Esmeralda Campos-Aguirre^{1a}, María Fernanda Mendoza-Rangel^{2b}, Juan Rodríguez-Silverio^{1c}, Gamaliel Benítez-Arvizu^{2d}

Resumen

El antígeno Rh es una proteína transmembrana cuya presencia o ausencia se hereda genéticamente entre los humanos. Su expresión genética es controlada por 2 genes estrechamente vinculados. La expresión del grupo (el antígeno) puede sufrir modificaciones a causa de mutaciones o delecciones en el gen que lo codifica, lo cual condiciona discrepancias que en algunas ocasiones solo pueden ser resueltas con pruebas moleculares; tal es el caso de las personas con expresión débil o parcial del antígeno D. Dado que los anticuerpos del grupo sanguíneo Rh no son espontáneos y que están relacionados tanto con la posibilidad de desarrollar enfermedad hemolítica del recién nacido como reacciones transfusionales graves, se ha implementado la aplicación de inmunoglobulina anti-D como medida de disminución de riesgo. En países desarrollados utilizan los métodos de genotipificación para guiar la conducta a seguir con respecto a la aplicación de esta vacuna, ya que, al ser un producto de origen humano, su disponibilidad suele no ser igual en todas las zonas en las que se requiere. Conocer las características que distinguen a los antígenos de este grupo sanguíneo nos ayuda a acercarnos al uso de métodos de determinación de mejor resolución que nos permitan aumentar la seguridad sanguínea en los pacientes.

Abstract

Rh antigen is a transmembrane protein whose presence or absence is genetically inherited in humans. The genetic expression is controlled by 2 closely linked genes. The expression of the group (the antigen) can be modified by mutations or deletions in the gene that encodes it, leading to discrepancies that can sometimes only be resolved with molecular testing; such is the case of people with weak or partial expression of the D antigen. Since the antibodies of Rh blood group are not spontaneous and are linked to both the possibility of developing hemolytic disease of the newborn and severe transfusion reactions, the administration of anti-D immunoglobulin has been implemented as a risk reduction measure. In developed countries, genotyping methods are used to guide the administration of this vaccine, since, as a product of human origin, its availability is often not the same in all areas where it is required. Understanding the characteristics that distinguish the antigens of this blood group helps us move toward the use of higher-resolution determination methods that allow us to increase blood safety in our patients.

¹Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Doctorado en Investigación en Medicina. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Banco de Sangre, Patología Clínica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-9013-4701^a, 0009-0005-1616-4215^b, 0000-0002-8998-1196^c, 0000-0001-6065-7176^d

Palabras clave

Antígenos de Grupos Sanguíneos
Sistema de Grupo Sanguíneo Rh-Hr
Isoinmunización Rh
Técnicas de Diagnóstico Molecular

Keywords

Blood Group Antigens
Rh-Hr Blood-Group System
Rh Isoimmunization
Molecular Diagnostic Techniques

Fecha de recibido: 15/08/2025

Fecha de aceptado: 22/09/2025

Comunicación con:

Gamaliel Benítez Arvizu



gamaliel.benitez@imss.gob.mx



55 5627 6900, extensión 21800

Cómo citar este artículo: Campos-Aguirre E, Mendoza-Rangel MF, Rodríguez-Silverio J, et al. Grupo sanguíneo Rh: revisión e importancia de genotipificar. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2026;64(1):e6807. doi: 10.5281/zenodo.17477583

Introducción

Se define un *sistema de grupo sanguíneo* como sistema de uno o más antígenos presentes en la membrana del eritrocito, cuya expresión está relacionada con un gen singular o complejo de 2 o más genes homólogos estrechamente relacionados. Cada sistema es genéticamente distinto de los demás.

Los antígenos eritrocitarios son sitios específicos de diferentes proteínas, glucoproteínas, o glucolípidos que forman parte de la membrana del eritrocito; además, interactúan con el sistema inmunológico. Tienen diferentes funciones, como, por ejemplo, transportadores de membrana, receptores de moléculas de adhesión, glicoproteínas.

La descripción del grupo sanguíneo AB0 por el doctor Karl Landsteiner en 1901 se ha considerado como un descubrimiento primordial en la seguridad de los pacientes que requieren una transfusión sanguínea. Hasta octubre de 2025, se han descrito 47 sistemas de grupo sanguíneo.¹

Desarrollo

Grupo sanguíneo Rh

De los 48 sistemas de grupo sanguíneo descritos, el AB0 y Rh siguen siendo los más importantes; sin embargo, los fenómenos secundarios a la aloinmunización que desencadena el grupo sanguíneo Rh suelen ser más graves que los desencadenados por el grupo sanguíneo AB0, además de que entre los anticuerpos irregulares que se desarrollan, los del grupo sanguíneo Rh siguen siendo los más frecuentes.

El antígeno Rh es una proteína transmembrana cuya presencia o ausencia se hereda genéticamente entre los humanos. Su expresión genética es controlada por dos genes estrechamente vinculados.² Desde la descripción del grupo sanguíneo Rh y el empleo de técnicas moleculares, la Sociedad Internacional de la Transfusión Sanguínea (ISBT por sus siglas en inglés) ha reconocido hasta hoy 56 antígenos para este grupo sanguíneo, así como 400 alelos para RHD y 50 para RHCE.

Hay 5 alelos convencionales en el sistema: *RHD*01*, *RHCE*01*, *RHCE*02*, *RHCE*03* y *RHCE*04* y estos dan la expresión de los 5 principales antígenos Rh de importancia para la transfusión: D, C, c, E y e. De los 5 antígenos, el antígeno D (o factor Rh o RhD) es el más antigénico; la presencia del antígeno indica RhD positivo y la ausencia del antígeno indica RhD negativo. En el mundo, el 85% de la población es RhD positivo y el 15% es RhD negativo, pero la prevalencia

varía entre grupos étnicos. En México, se estima que entre el 90-95% de la población es RhD positivo, y entre el 5-10% de la población es RhD negativo debido a la mezcla poblacional; y de estos, menos del 7% de la población es O negativo.³

Variantes

Se utiliza el término de variante de Rh para los alelos no convencionales.⁴ Los genes del Rh se codifican en el cromosoma 1p34-36. Los genes RHD codifican la proteína D y los genes RHCE codifican las proteínas C/c y E/e y las proteínas Rh de baja frecuencia incluyen los de sustitución de aminoácidos singulares en C, como C^w y C^x.⁵ Algunas personas tienen D débil (generalmente causado por mutaciones que conducen a niveles más bajos de proteína D en la membrana). Esas personas podrían, de hecho, reaccionar negativamente o débilmente en pruebas directas anti-D, lo que resulta en la necesidad de pruebas indirectas (Coombs) para identificarlas. Los individuos con D débil no forman anti-D y generalmente se clasifican como Rh positivos (particularmente como donantes). Otro tipo de variante son los D parciales, que carecen de algunos epítopos D específicos y, aunque se clasifican como D positivo, pueden producir anti-D tras la exposición al antígeno completo. La detección de D débil y D parciales tiene consecuencias prácticas: los donantes de sangre con D débil son tipificados como Rh positivos en bancos de sangre (para evitar transfundir su sangre a receptores Rh negativos), pero a los pacientes que reciben dicha sangre a menudo los servicios transfusionales prefieren considerarlos Rh negativos en un entorno obstétrico (para administrar anti-D como precaución si son mujeres embarazadas). Algunos fenotipos muy raros como Rh nulo carecen de expresión Rh (posiblemente debido a mutaciones en RHCE o el gen de regulación *RHAG*) y exhiben anemia hemolítica compensada y los casos pueden ser particularmente difíciles de resolver con respecto a la compatibilidad transfusional.

Anticuerpos

A diferencia del ABO, los anticuerpos anti-Rh (como anti-D, anti-C, anti-E, etcétera) no son espontáneos, sino que solo se forman después de que un individuo se expone a sangre con antígenos del sistema Rh diferentes a los suyos; a esta situación se le llama *sensibilización primaria* (por ejemplo, después de un embarazo si el bebé es RhD positivo o después de una transfusión). La variedad usual del anticuerpo anti-D es IgG de alta afinidad con capacidad de transferencia placentaria.

El antígeno D es el más importante en el sistema Rh que se debe considerar en la transfusión; por lo tanto, un recep-

tor de transfusión Rh-negativo no debe recibir sangre RhD positiva (particularmente en mujeres en edad fértil) para prevenir la aloinmunización.

Métodos de determinación de grupos sanguíneos

Los métodos de determinación de un grupo sanguíneo se dividen en serológicos y por genotipificación. Los métodos serológicos son los métodos estandarizados para la determinación de grupo sanguíneo y se basan en hemaglutinación, que puede realizarse de manera manual o automatizada.⁶

El método estándar de laboratorio es la aglutinación en tubo, donde se centrifuga la mezcla de eritrocitos y reactivo en un tubo; el botón de células se resuspende y se observa aglutinación macroscópicamente o con ayuda de lupa o microscopio de baja potencia. El tubo permite técnicas en salina (inmediata), con albúmina, enzimas o antiglobulina para detección de anticuerpos IgG (prueba indirecta de Coombs). Este método es más sensible y estandarizado que la placa que tradicionalmente se utilizaba para la tipificación de grupo, aunque depende de la lectura visual del técnico. Sin duda, uno de los mayores aportes al campo de la biología molecular fue la amplificación enzimática del DNA a través de una DNA polimerasa termoestable y estas son las bases de la reacción en cadena polimerasa (PCR), lo cual hace posible la aplicación de técnicas moleculares para el estudio tanto de donantes como de pacientes.⁷

Para el factor RhD, la prueba estándar es directa, mezclar los eritrocitos del paciente con reactivo anti-D. Una aglutinación rápida (generalmente en fase inmediata) indica Rh positivo; la ausencia, Rh negativo. Sin embargo, debido a la posibilidad de variantes D débiles, los bancos de sangre realizan una prueba más sensible en donadores Rh negativos aparentes, la prueba de antiglobulina humana anti-D indirecta (también llamada prueba de Coombs indirecta para D débil). En esta, tras un primer paso sin aglutinación, se incuban los eritrocitos del donador con el reactivo anti-D a 37 °C, se lava y luego se añade suero de Coombs (anti-IgG humano); una aglutinación en esta fase revela que el anti-D se unió débilmente al eritrocito (D débil) y ahora es revelado por el reactivo de Coombs. Anteriormente, los donadores con fenotipo D débil fueron categorizados como RhD positivos, mientras que en pacientes receptores muchos laboratorios reportaban “D débil positivo”, pero en la práctica clínica estos individuos eran manejados como RhD negativos, especialmente en contextos como la profilaxis anti-D en embarazos o la selección de componentes sanguíneos. Sin embargo, con los avances en la genotipificación del gen *RHD*, se ha demostrado que las variantes Weak D tipo 1, 2 y 3 (aquellas que expresan epítopos completos del antígeno

D, aunque con menor densidad) no presentan riesgo significativo de aloinmunización anti-D.⁸

En algunos casos la expresión del grupo (el antígeno) puede sufrir modificaciones a causa de mutaciones o delecciones en el gen que lo codifica, lo cual condiciona discrepancias en los estudios serológicos.⁹

En algunas ocasiones solo es posible resolver la discrepancia con el empleo de pruebas moleculares; el perfil de antígeno extendido se realiza mejor mediante genotipificación, porque la prueba involucra un solo ensayo automatizado que ha sido demostrado ser más preciso y proporcionar más información. La prueba solo debe realizarse una vez cuando se hace parte del registro de transfusión del paciente. Si bien el tiempo de realización puede ser mayor que las pruebas serológicas, este último método no tiene interferencia por antecedentes transfusionales ni por unión de IgG reciente. A diferencia de las pruebas serológicas, no se requiere ningún reactivo adicional, sino únicamente que exista base genética conocida del antígeno eritrocitario en cuestión, la cual sea capaz de realizar la detección de expresión génica débil.¹⁰

La expresión de los antígenos eritrocitarios resulta del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), por lo cual se ha incluido en las licencias la realización de pruebas de ADN que involucren a asociaciones de antígeno-SNP. Los hallazgos de la predicción de antígenos con pruebas de ADN tienen una alta correlación con las pruebas de anticuerpo específico. El estudio realizado por Kulkarni *et al.* muestra que en la población de multitransfundidos y multiparas existe un alto porcentaje de anticuerpos contra Rh.¹¹

En México, la *NOM-253 Para el uso clínico de la sangre* señala que los bancos de sangre deben realizar una prueba complementaria a los donantes de grupo sanguíneo RhD negativo, ya que una identificación inadecuada podría resultar en aloinmunización en los receptores sanguíneos. Aproximadamente 0.1% de los donadores tienen una expresión débil del RhD que no es detectada por pruebas serológicas y que resulta en el etiquetado de la unidad como RhD negativo para su uso transfusional, por lo cual la genotipificación del RHD es muy útil en estos casos.¹²

Por otro lado, en el Banco de Sangre de La Raza, Gasca y Benítez realizaron un estudio exploratorio de la técnica de genotipificación en la población mexicana y encontraron discrepancias significativas entre estas pruebas de genotipificación y las de hemaglutinación.¹³

Con el método de secuenciación es posible analizar de forma masiva los genes implicados en la expresión de los grupos sanguíneos, descubrir variantes y correlacionar

genotipo-fenotipo con alta precisión, ya que permite secuenciar todo el gen *RHD* y *RHCE*, hecho que hace posible revelar mutaciones que explicarían variantes de D, C/c o E/e inusuales;¹⁴ sin embargo, la NSG para estos genes conlleva algunos desafíos técnicos en los que se involucra la alta homología entre *RHD* y *RHCE*, ya que comparten alrededor del 93% de identidad (por ejemplo, el exón 8 de *RHD* es idéntico al exón 8 de *RHCE*),¹⁵ por lo que fragmentos cortos pueden alinearse erróneamente al gen incorrecto. Esto dificulta distinguir, por ejemplo, un alelo híbrido RHD-CE (D parcial) si las lecturas de secuencias se “mapean” incorrectamente al gen de referencia equivocado.¹⁶

Para abordar esta complicación, los protocolos suelen emplear amplificación dirigida para obtener la secuencia de todos los exones e intrones de *RHD* en muestras con D común y definir secuencias de referencia por haplotipo.¹⁷ Alternativamente, el uso de lecturas de longitud mayor puede resolver haplotipos completos *RHD* frente a *RHCE*, aunque con menor precisión por lectura.

Importancia de genotipificar

Una de las ventajas que ofrecen las pruebas moleculares sobre las pruebas serológicas, es que no tienen interferencia por transfusiones recientes. En las pruebas serológicas, en aquellos pacientes que han recibido una transfusión puede ser imposible identificar el fenotipo exacto del paciente por la combinación con eritrocitos del donante.¹⁸

En pacientes que requieren apoyo transfusional constante, como pacientes con cáncer (37.9%), con complicaciones quirúrgicas (de 5.7 a 50% dependiendo el tipo de cirugía), trastornos hematológicos (hasta 89.5%),¹⁹ mujeres embarazadas (79.54% en mujeres que cursan con anemia prenatal),²⁰ entre otros, usar solamente pruebas serológicas puede ser insuficiente para brindar sangre compatible. En estudios en los que se ha realizado una concordancia entre estos 2 tipos de pruebas (serológicas frente a moleculares), se ha encontrado incongruencia entre ellas, por lo que en algunos casos las pruebas moleculares han preventido la transfusión de componentes no adecuados por la presencia de variantes de grupo sanguíneo principalmente en el Rh.²¹

Otra importancia de realizar estudios de genotipificación es que estos son muy útiles en medicina transfusional para generar una base de datos de los genotipos de los donadores, en especial de aquellos que tienen un genotipo raro, ya que cuando algún paciente requiere algún grupo sanguíneo en especial, la facilidad de saber dónde encontrar sangre compatible puede ser la diferencia entre la vida y la muerte.²²

Los estudios realizados por Kim *et al.*, demuestran que la genotipificación de grupo sanguíneo por NGS (*Next Generation Sequencing*) es efectiva para identificar subgrupos de alelos ABO, niveles bajos de quimerismo de ABO y antígenos de alta frecuencia, por lo que puede ser utilizado para la resolución de casos difíciles en inmunohematología.²³

Otras aplicaciones de la genotipificación de grupo sanguíneo

Aunque en nuestro país, que tiene una población estimada de 130 millones de habitantes, son “pocas” personas las que son RhD negativo (6.5 millones), en el ámbito de las mujeres embarazadas toma mayor importancia, ya que las mujeres embarazadas RhD negativo (en México 8.83%, equivalente a 1.1 millones de habitantes)²⁴ cuyo producto es RhD positivo requieren de la aplicación de inmunoglobulina anti-D, con el fin de prevenir el evento de aloinmunización. Esta misma intervención debe seguirse en los pacientes graves que ameriten el uso de hemocomponentes RhD positivos.

Según lineamientos internacionales y nacionales, se indica aplicar 300 µg (1500 UI) de Ig anti-D a la madre RhD-negativa alrededor de la semana 28 de gestación. Esta dosis antenatal reduce significativamente el riesgo de sensibilización previa al parto. Adicionalmente, se administra otra dosis de 300 µg en las primeras 72 horas posparto si el recién nacido resulta RhD positivo. Con la profilaxis postparto únicamente, el riesgo de isoimunización cae de ~16% a ~1.6%;²⁵ al añadir la dosis antenatal, se reduce aún más, y se reportan cifras < 0.3%.²⁶

En el Reino Unido, su sistema de hemovigilancia les ha permitido identificar errores en la aplicación de esta vacuna derivado de una determinación errónea de grupo sanguíneo. En el año 2023 reportaron que se aplicó inmunoglobulina anti-D en 3 mujeres que eran RhD positivo y por lo cual no se ameritaba dicha intervención. Parte de las intervenciones para la prevención de este tipo de errores es verificar que el laboratorio realice de manera adecuada la tipificación de grupo sanguíneo, por lo que los laboratorios deben contar con control interno y externo de calidad.²⁷

La fenotipificación Rh completa (D, C, c, E, e) no se realiza de rutina a todos los individuos. Cada reactivo monoclonal anti-C, anti-c, anti-E, anti-e tiene un costo, y la prueba en laboratorio por cada antígeno adicional podría costar del orden de \$50-\$100 pesos mexicanos (MXN). Así, una fenotipificación eritrocitaria extendida (que incluya Rh completo y Kell) podría costar alrededor de \$300-\$500 MXN en insuflados por paciente en un laboratorio privado. Ese costo se va multiplicando, dependiendo la cantidad de antígenos que se necesite identificar (por caso en particular).²⁸ Si un hospital

identifica un paciente con anti-c y anti-E, fenotipar a ~10-20 unidades O Rh-positivo del banco para encontrar aquellas negativas a c y E tendrá un costo. La administración de gamma globulina anti-D a madres Rh-negativas es un componente crítico del presupuesto en obstetricia. En el sector público, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y demás instituciones adquieren inmunoglobulina anti-D en grandes cantidades mediante licitaciones. Segundo datos de compras públicas, el precio unitario promedio pagado por el IMSS para jeringas de 300 µg de anti-D es de aproximadamente \$1588 MXN.²⁹ En farmacias privadas, el costo es más alto: por ejemplo, Rhophylac 300 µg (un preparado comercial importado) se vende en alrededor de \$2750-\$3200 MXN por dosis. En perspectiva poblacional, si ~5% de ~2.2 millones de nacimientos anuales son madres Rh-negativas con bebé Rh-positivo, esto implicaría ~110,000 mujeres a tratar por año, con 2 dosis cada una de ~220,000 dosis de Ig anti-D, a un costo público de ~\$1600 c/u, son ~\$352 millones de pesos anuales. En México, el precio de la prueba de grupo sanguíneo por NGS para institución pública oscila entre los \$5000 a \$10,000; cabe recalcar que esta incluye de 7 a 19 grupos sanguíneos, incluido el Rh, y que en este método pueden identificarse variantes que en otros métodos quedarían ocultas.

En México, hay una diferencia entre la cantidad de mujeres que requieren la inmunoglobulina y las que la reciben. Se ha reportado que hasta el 50% de las mujeres que la necesitan no la reciben. Aunque la guía de práctica clínica menciona que se debe aplicar para disminuir el riesgo de aloinmunización, se requiere de una tipificación adecuada del grupo sanguíneo en primer lugar de la madre y, si se aplica, del padre para saber la probabilidad de que el antígeno sea heredado al producto y, por lo tanto, conoceremos el riesgo de aloinmunización para la madre. Un estudio realizado por Ding *et al.* muestra la baja proporción de disponibilidad en México de la inmunoglobulina anti-D, además de mencionar las consecuencias sobre la enfermedad hemolítica del recién nacido que la falta de esta intervención atrae.³⁰

Se ha descrito que la enfermedad hemolítica del recién nacido por anticuerpos de grupo sanguíneo es más común por Rh y que está mediada en primer lugar por la presencia de un anti-D en la sangre de la madre; en segundo lugar, es dada por la sensibilización de un anti-c y en menor frecuencia es asociada a la presencia de aloanticuerpos anti-C^w, anti-C^x, anti-C, anti-E y anti-e.³¹ Para estos últimos antígenos no existe intervención preventiva y en algunos casos las pruebas serológicas no son capaces de identificarlos, ya que no

se cuenta con las células conocidas para su identificación.³²

Para la aplicación de la inmunoglobulina anti-D, las guías transfusionales actuales recomiendan que los pacientes portadores de genotipos Weak tipo 1, 2 y 3 sean considerados RhD positivos, se evite la administración innecesaria de inmunoglobulina anti-D y se reduzca el uso de concentrados eritrocitarios RhD negativos, los cuales son limitados y prioritarios para verdaderos RhD negativos.^{33,34}

En resumen, en el sector público de salud en México, la prevención de reacciones hemolíticas y EHRN (enfermedad hemolítica del recién nacido) está institucionalizada y financiada: la tipificación sanguínea y las pruebas de compatibilidad son parte rutinaria del presupuesto hospitalario, y la profilaxis anti-D está incorporada en los programas de salud materna. Evitar una sola reacción hemolítica grave (que puede requerir unidad de cuidados intensivos [UCI], diálisis, entre otros) compensa el costo de miles de tipificaciones; impedir un caso de kernícterus en un recién nacido evita costos enormes en cuidado intensivo y rehabilitación. Por ello, las guías nacionales e internacionales enfatizan que no debe escatimarse en las medidas de compatibilidad sanguínea y profilaxis Rh, pues representan un estándar de atención que salva vidas y reduce costos a largo plazo.

Conclusiones

Aunque el grupo sanguíneo Rh es el segundo en importancia después del ABO, el hecho de que los anticuerpos en su mayoría no sean naturales y las repercusiones que ocasiona exponerse a antígenos diferentes a los propios han incidido en que existan medidas de prevención de eventos de aloinmunización que disminuyan los riesgos ante futuras transfusiones, o en el caso de las mujeres embarazadas el uso de profilaxis anti-D. La posibilidad de disponer de antisueros suficientes que abarquen todas las regiones antígenas para obtener un fenotipo extendido del Rh resulta técnicamente inviable e incosteable, por lo cual es posible abrir el panorama a la implementación de otro tipo de pruebas, como el genotipo de grupo sanguíneo. La diversidad actual de estos métodos hace que los costos sean más accesibles a la población.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. International Society of Blood Transfusion. Table of blood group systems. ISBT; version 12.0 31 May 2025. Disponible en: <https://www.isbtweb.org/resource/tableofbloodgroupsystems.html>
2. Li HY, Guo K. Blood Group Testing. *Front Med (Lausanne)*. Frontiers Media S.A. 2022;9. doi: 10.3389/fmed.2022.827619
3. Ngah ENACE, Bakar NHA, Misran SM, et al. Can two Rh positive parents have a Rh-negative child? *Malaysian Journal of Pathology*. 2025;47(1).
4. Boggione CT, Luján Brajovich ME, Tarragó M, et al. Molecular structures identified in serologically D- samples of an admixed population. *Transfusion (Paris)*. 2014;54(10):2456-62. doi: 10.1111/trf.12691
5. Floch A. Molecular genetics of the Rh blood group system: Alleles and antibodies-a narrative review. *Ann Blood*. 2021;6. doi: 10.21037/AOB-20-84
6. Quraishy N, Sapatnekar S. Advances in Blood Typing. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Vol 77. Academic Press Inc.; 2016. pp. 221-269. doi: 10.1016/bs.acc.2016.06.006
7. Castilho L. Molecular typing of blood group genes in diagnostics. *Ann Blood*. 2021;6. doi: 10.21037/aob-20-73
8. Barouqa M, De la Cruz N. Integrating RHD Genotyping for More Accurate Rh(D) Antigen Phenotyping: A Retrospective Study. *Medicina (B Aires)*. 2025;61(4):670.
9. Routray SS, Prakash S, Ray GK, et al. Detection of ABO Discrepancy in a Case of Coronary Artery Disease by Conventional Tube Technique: A Miss by Column Agglutination Technology. *J Lab Physicians*. 2022;14(01):087-9. doi: 10.1055/s-0041-1741440
10. Moslemi C, Sækmose SG, Larsen R, et al. Genetic prediction of 33 blood group phenotypes using an existing genotype dataset. *Transfusion (Paris)*. 2023;63(12):2297-310. doi: 10.1111/trf.17575
11. Kulkarni S, Maru H. Extended phenotyping of blood group antigens: Towards improved transfusion practices. *Global Journal of Transfusion Medicine*. 2020;5(2):120. doi: 10.4103/gjtm.gjtm_56_20
12. Westhoff CM. Blood Group Genotyping. *Blood*. 2019;133(17):1814-20. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/17/1814/1557083/blood833954.pdf>
13. Gasca-Leyva M, Benítez-Arvizu G, Juarez-Cortes ED, et al. Blood type by genotyping technique vs haemagglutination in tube technique in patients and blood donors at National Medical Centre Blood Bank 'La Raza' IMSS. In: *Vox Sanguinis*. 2012; 103(Suppl. 1) 224.
14. Madgett TE, Tounsi WA, Halawani AJ, et al. RHD molecular analysis—from discovery to next generation sequencing. *Ann Blood*. 2023;8. doi: 10.21037/aob-22-41
15. Khandelwal A, Zittermann S, Sierocinski T, et al. RH genotyping by next-generation sequencing. *Ann Blood*. 2023;8. doi: 10.21037/aob-23-10
16. Orzińska A. Next generation sequencing and blood group genotyping: a narrative review. *Ann Blood*. 2023;8. doi: 10.21037/aob-21-39
17. He Y, Hong X, Zhang J, et al. Analysis of the Genomic Sequence of ABO Allele Using Next-Generation Sequencing Method. *Front Immunol*. 2022;13. doi: 10.3389/fimmu.2022.814263
18. Escamilla-Guerrero G, García-Rosales JC. Genotipificación y sus aplicaciones, una mirada hacia el futuro. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(Suppl 1):S37.
19. Yuan S, Yang D, Nakamura R, et al. Lack of RBC transfusion independence by Day 30 following allogeneic hematopoietic stem cell transplant strongly predicts inferior survival and high non-relapse mortality in acute myeloid leukemia patients. *Transfusion (Paris)*. 2024;64(2):255-80.
20. Zhang BL, Liu H, Li HY, et al. Obstetric blood transfusion in placenta previa patients with prenatal anemia: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24(1). doi: 10.1186/s12884-024-06279-4
21. Guelsin GAS, Sell AM, Castilho L, et al. Benefits of blood group genotyping in multi-transfused patients from the south of Brazil. *J Clin Lab Anal*. 2010;24(5):311-6. doi: 10.1002/jcla.20407
22. Soares SDS, Aquino JR, Petrolli F, et al. Frequencies of genetic variants of the Rh, Kell, Duffy, Kidd, MNS and Diego systems of northwest Rio Grande do Sul, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45(3):317-23. doi: 10.1016/j.hct.2022.05.004
23. Kim TY, Yu HB, Phan MTT, et al. Application of Blood Group Genotyping by Next-Generation Sequencing in Various Immunohaematology Cases. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2022;49(2):88-97. doi: 10.1159/000517565
24. Jaime Barrera G, Acevedo Gallegos S. Resultados Perinatales de Pacientes Rh Negativo Aloinmunizadas: Revisión de 17 Años En El Instituto Nacional de Perinatología. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2018.
25. Prevención diagnóstico y manejo de la inmunización materno fetal. Mexico: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2011. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/307GER.pdf>
26. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hemolítica por Isoinmunización a Rh en el Recién Nacido. Mexico: Secretaría de Salud; 2012.
27. Narayan S, Baker P, Bentley A, et al. The 2024 Annual SHOT Report. Manchester: Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group; 2025. doi: 10.57911/gwcz-4q04
28. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Costo de servicios por laboratorio clínico, inmunohematología y banco de sangre. México: INCMNSZ. Disponible en: https://www.incmnsz.mx/2023/Tabulador_autorizado_2023.pdf
29. Instituto Mexicano del Seguro Social. Compranet-Licitación LA-050GYR030-E114-2022 para adquisición de Inmunoglobulina Anti-D. México: IMSS.
30. Ding JC, Montemayor-Garcia C, Stotler BA, et al. Rh disease in Mexico: evaluating regional and institutional differences in treatment availability and disease management. *Blood Transfus*. 2025;23(2):109-17. doi: 10.2450/BloodTransfus.750
31. Christensen RD, Bahr TM, Ilstrup SJ, et al. Alloimmune hemolytic disease of the fetus and newborn: genetics, structure, and function of the commonly involved erythrocyte antigens. *J Perinatol*. 2023;43(12):1459-67. doi: 10.1038/s41372-023-01785-3
32. Rouillac C, Colin Y, Hughes-Jones NC, Beolet M, D'Ambrosio AM, Cartron JP, Le Van Kim C. Transcript analysis of D category phenotypes predicts hybrid Rh D-CE-D proteins associated with alteration of D epitopes. *Blood*. 1995;85(10):2937-44.
33. Collodel L. RHD Genotyping to Resolve Weak and Discrepant RHD Phenotypes: The "Serenissima" Experience. *International Blood Research & Reviews*. 2024;15(2):30-8.
34. Keller MA. RH genetic variation and the impact for typing and personalized transfusion strategies: a narrative review. *Ann Blood*. 2023;8. doi: 10.21037/aob-22-6