

CIRCUNCISIÓN EN PERSONAS CON HEMOFILIA

UN PANORAMA GENERAL

Edición revisada

Bulent Zulfikar

Sociedad de Hemofilia de Turquía,
Centro de Trastornos de la Coagulación Hereditarios en el
Instituto de Oncología
Universidad de Estambul, Estambul, Turquía

M. Ihsan Karaman

Sociedad de Hemofilia de Turquía,
Departamento de Urología
Hospital Medistate Kavacik, Estambul, Turquía

Fahri Ovali

Sociedad de Hemofilia de Turquía,
Departamento de Pediatría
Universidad Medeniyet Estambul, Estambul, Turquía

Başak Koc

Sociedad de Hemofilia de Turquía,
Unidad de Trastornos de la Coagulación Hereditarios en el
Instituto de Oncología
Universidad de Estambul, Estambul, Turquía

Publicado por la federación Mundial de Hemofilia (FMH)
© World Federation of Hemophilia, 2023

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro, con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Investigación y Educación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en formato PDF en la Plataforma de aprendizaje electrónico de la Federación Mundial de Hemofilia, en eLearning.wfh.org.

También pueden solicitarse a la FMH copias impresas mediante los siguientes medios de contactos:

Federación Mundial de Hemofilia

1425, boul. René-Lévesque Ouest, bureau 1200

Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

Correo-e: wfh@wfh.org

Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie Tratamiento de la hemofilia es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento se revisan continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean correctas. Debido a lo anterior, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica y que han sido aprobadas por las autoridades reguladoras. Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su consejo directivo o de su personal.

Editor de la Serie Tratamiento de la hemofilia: Dr. Johnny Mahlangu

Reconocimientos: La Federación Mundial de Hemofilia desea agradecer la contribución del Dr. Kibet Shikuku como revisor de esta monografía.

Índice

Introducción	3
Estado e importancia de la circuncisión en diversas sociedades	3
Razones médicas para la circuncisión	3
Equilibrar deseo social, riesgo y costo	4
Medidas sugeridas para la circuncisión de personas con hemofilia	5
Método turco para la circuncisión de personas con hemofilia	5
Comparación de técnicas	9
Circuncisión en bebés con hemofilia	9
Sugerencias para la circuncisión económica de personas con hemofilia	9
Conclusión	10
Apéndice 1 – Circuncisión en neonatos con hemofilia – La perspectiva israelí	11
Apéndice 2 – Circuncisión en personas con hemofilia – La perspectiva marroquí	12
Referencias	14

CIRCUNCISIÓN EN PERSONAS CON HEMOFILIA: UN PANORAMA GENERAL

Introducción

La Organización Mundial de la Salud define la salud como estar “no sólo físicamente sano, sino también psicológica y socialmente saludable”. Por tanto, al abordar los problemas de salud de las personas con hemofilia, los profesionales médicos deben atender los aspectos psicológicos, además de los aspectos físicos de su cuidado. El objetivo final del tratamiento moderno de la hemofilia es la integración cultural y social de las personas con hemofilia a la sociedad (1). Este enfoque es fundamental cuando se abordan aspectos relacionados con la circuncisión de personas con hemofilia.

Estado e importancia de la circuncisión en diversas sociedades

Aspectos religiosos y culturales

Aunque no se sabe con certeza cuándo y dónde se realizó por primera vez la circuncisión, existen algunas pruebas de que los egipcios realizaban la circuncisión en el siglo 23 aC (2). En algunas sociedades, la circuncisión es un rito enteramente religioso, mientras que en otras podría ser una práctica tradicional o cultural.

La circuncisión es obligatoria en el judaísmo (3, 4). El Antiguo Testamento afirma explícitamente que “el profeta Abraham y sus sucesores serán circuncidados” (Gen. 17:10-14).

En el islam, la circuncisión se realiza únicamente para conformarse a la práctica del profeta Mahoma y no es una necesidad religiosa. Aun en las prédicas del profeta Mahoma, las referencias se remontan a la práctica del profeta Abraham (5). Con el tiempo, la circuncisión se ha convertido en una tradición importante de la vida socio-cultural de los musulmanes y se practica en casi todas las sociedades musulmanas.

En algunas sociedades, tales como las culturas africanas, entre ellas las de Nigeria y Senegal, la circuncisión representa una tradición local o una práctica cultural (6, 7).

Perspectiva del paciente y la familia

En sociedades en las que la circuncisión constituye una práctica religiosa, social o cultural, las personas con hemofilia y sus familias perciben el hecho de no estar circuncidado como inaceptable (8, 9). Por ejemplo, en Turquía, la circuncisión es considerada el primer paso para ser un hombre y un símbolo para convertirse en miembro de la sociedad turca (10, 11). La situación es similar en otros países donde tradicionalmente se realiza la circuncisión (12). En estas sociedades, un niño no circuncidado no puede verse a sí mismo como un hombre y podría sufrir graves problemas psicológicos. Su familia también resiente fuertemente esta presión social. No poder ser circuncidado podría causar sentimientos de inferioridad tanto en la persona con hemofilia, como en su familia. En un sondeo de 105 personas con hemofilia y sus familias, efectuado por Kavakli et al, 94 por ciento de las familias deseaban que sus hijos estuvieran circuncidados y 60 por ciento de los niños y 82 por ciento de las familias manifestaron sentimientos de inferioridad por esta razón (11). Loutfi et al. manifestaron razones similares en su estudio y concluyeron que, para satisfacer las creencias religiosas y sociales de las personas con hemofilia y sus familias, deben aceptarse los riesgos y costos de la circuncisión (13). Dado que se considera un procedimiento ordinario, para la circuncisión de sus hijos, las familias podrían acudir a centros que no cuentan con los conocimientos y la experiencia sobre trastornos de la coagulación hereditarios.

Razones médicas para la circuncisión

En países en los que la circuncisión no es una práctica tradicional, los principales motivos para llevar a cabo el procedimiento son médicos. Si bien hay debates sobre los

beneficios médicos de la circuncisión, esta tiene muchas ventajas.

En varones circuncidados, la tasa de enfermedades transmitidas sexualmente, incluyendo el VIH, es considerablemente menor (14, 15), y se demostró que la circuncisión tiene un efecto protector contra la aparición de cáncer del pene (16). De manera similar, el riesgo de cáncer cervical en parejas de varones circuncidados es menor que en parejas de varones no circuncidados (17, 18). La circuncisión también reduce o previene problemas relacionados con el prepucio tales como fimosis, parafimosis o balanitis (6, 19). Pero hay algunos estudios que reportan que la fimosis puede recibir tratamiento con corticosteroides tópicos, por lo menos en algunos pacientes, con un costo menor en comparación con la circuncisión (20, 21).

La circuncisión precoz disminuye considerablemente el riesgo de infecciones del tracto urinario en niños. La tasa de infecciones del tracto urinario en niños no circuncidados es de 8 a 10 veces mayor a la de niños circuncidados (22, 23, 24). Si bien no se ha confirmado con múltiples estudios, se sugirió que la circuncisión reduce la incidencia de cáncer de próstata (25). A pesar de las ventajas demostradas de la circuncisión, un estudio realizado en Israel demostró un incremento en la prevalencia de infecciones del tracto urinario después de la circuncisión ritual precoz (26). No obstante, la mayoría de estas circuncisiones rituales no fue realizada por médicos. De manera similar, estudios que analizan las complicaciones posquirúrgicas de la circuncisión demuestran que el riesgo de complicaciones es mayor cuando el procedimiento no lo realizan médicos calificados (27, 28).

A pesar de las pruebas de las ventajas arriba indicadas, que han sido aceptadas por la Organización Mundial de la Salud (29), organizaciones de salud de muchos países consideran que las pruebas son demasiado vagas y establecen que el riesgo de complicaciones y el papel funcional del prepucio hacen inaceptable la circuncisión habitual. Aun así, sugieren que la decisión respecto a la circuncisión puede tomarse teniendo en consideración la opinión de la familia y del niño, si el niño tuviera la edad suficiente para declarar su deseo de ser circuncidado (30, 31). Si bien un repaso de la literatura podría crear la impresión de que las ventajas de la circuncisión superan las desventajas, el niño y sus padres no deberían ser sometidos a ningún tipo de presión para tomar una decisión. Cuando se toma

una decisión a favor de la circuncisión, el procedimiento debería entonces realizarlo profesionales médicos calificados, como una intervención quirúrgica segura, bajo medidas preventivas adecuadas para el dolor, y en circunstancias higiénicas. Luego de un taller realizado en 2012, el Consejo Alemán de Ética (*Deutscher Ethikrat*) decidió que la circuncisión podría realizarse bajo ciertas condiciones como las enumeradas arriba, con base en un examen de legislación médica, religiosa, cultural, criminal y constitucional (32).

Equilibrar deseo social, riesgo y costo

En países en vías de desarrollo, las personas con hemofilia enfrentan muchos problemas, tales como la falta de un abastecimiento adecuado de productos de factor y la realización de procedimientos quirúrgicos sin las precauciones adecuadas, lo cual pone en peligro la vida de las personas con hemofilia. Un sondeo efectuado en Turquía descubrió que una de cada tres familias con hemofilia ha padecido una muerte relacionada con la circuncisión (33). Se ha informado que, particularmente en países en desarrollo, las hemorragias perioperatorias pueden ser mortales. En un estudio realizado en Nigeria se observó hemorragia poscircuncisión en el 52 por ciento de personas con hemofilia (6). Una revisión de la literatura determinó que hay 101 informes publicados de hemorragias por circuncisión en recién nacidos (34). Cabe hacer notar que la importancia de este problema persiste incluso en publicaciones de años recientes (35, 36). Sin embargo, cuando se toman las precauciones necesarias es posible realizar la circuncisión en pacientes con hemofilia, con bajas tasas de complicaciones (9, 37, 38). Un problema grave que puede observarse como resultado de la circuncisión es la aparición de inhibidores debido a la exposición a concentrados de factor (39).

Uno de los principales obstáculos para la circuncisión de personas con hemofilia es el alto costo de la operación, que puede llegar a 10 mil dólares estadounidenses, principalmente debido al costo de los concentrados de factor que no se encuentran fácilmente disponibles. En un país en vías de desarrollo con recursos limitados es casi imposible para los padres pagar la circuncisión de sus hijos sin la cobertura de un seguro médico (40). No obstante, a pesar de los altos costos, la presión social impuesta por creencias religiosas y culturales sigue siendo elevada, incluso

para niños con hemofilia (1, 13). Esta demanda es tan fuerte que la mayoría de las familias pondrán en riesgo la vida de sus hijos, haciéndolos circuncidar por personas no autorizadas, sin tomar las precauciones necesarias, o sin revelar su estado hemorrágico. Gracias a innovaciones en terapias con factor de coagulación y productos sin factor de reemplazo, ahora son posibles una coagulación más rápida, la sanación de heridas en menor tiempo, y un menor costo de los productos de reemplazo (36, 41, 42). Además, el uso de terapias guiadas por la farmacocinética en los periodos perioperatorios permite una menor necesidad de productos de factor, en comparación con las dosificaciones habituales basadas en el peso corporal (43).

En resumen, necesitamos un enfoque óptimo a fin de abordar la demanda social para la circuncisión de personas con hemofilia, a pesar de los riesgos y costos. Las personas con hemofilia que tienen muchas necesidades insatisfechas podrían percibirse a sí mismas como discapacitadas durante toda su vida. Debería ser responsabilidad de los profesionales médicos proteger a estos niños (o adultos que toman la decisión en una etapa posterior de su vida) de los problemas psicosociales adicionales generados por no estar circuncidados. Actualmente, debido al amplio uso de factores profilácticos, el costo de los concentrados de factor necesarios para la circuncisión se ha vuelto más tolerable.

Medidas sugeridas para la circuncisión de personas con hemofilia

La circuncisión de personas con hemofilia no debería considerarse un procedimiento menor y no debería realizarse sin tomar las precauciones adecuadas. Antes de operar a un paciente con hemofilia u otro trastorno de la coagulación deberían realizarse todas las pruebas de laboratorio necesarias para confirmar la deficiencia de factor, el nivel de factor y la presencia de inhibidores. Debería obtenerse el consentimiento informado de la familia. La compañía aseguradora o agencia de reembolso debería ser notificada, y los productos necesarios (concentrados de factor, concentrados de eritrocitos, etc.) y otros medicamentos (ácido tranexámico, desmopresina, pegamento tisular de aplicación local, analgésicos, antibióticos, etc.) deberían obtenerse con anterioridad.

Incrementar la hemostasia local en la incisión quirúrgica puede disminuir el riesgo de hemorragia posoperatoria. El riesgo general de hemorragia posoperatoria en personas con hemofilia es de entre 15 y 20 por ciento. Por lo tanto, antes de cualquier procedimiento quirúrgico, incluyendo la circuncisión, deben tomarse las precauciones adecuadas. Debería informarse a los padres o a los pacientes que podría presentarse una hemorragia a pesar de todas estas precauciones (inclusive la administración de factor de reemplazo) (44, 45).

Entre las medidas sistémicas y locales para evitar una hemorragia se cuentan las siguientes:

- Factor de reemplazo (1, 46, 47)
- Desmopresina (DDAVP) (1, 46, 47)
- Inhibidores de la fibrinólisis (10, 38, 47)
 - Ácido tranexámico
 - Ácido épsilon aminocaproico (AEAC)
- Pegamento tisular de aplicación local (goma de fibrina, tapones hemostáticos, etc.) (48, 49, 50, 51)
- Cirugía láser (52, 53)
- Técnica quirúrgica y hemostasia meticulosas (13, 36)

La aplicación de la goma de fibrina, que reduce la cantidad de factor usado y por lo tanto el costo, puede considerarse segura. Martinowitz et al. usaron goma de fibrina para circuncisión en 1992 (49). Avanoğlu et al. combinaron goma de fibrina con infusión continua de factor durante 48 horas y redujeron la duración de la terapia con factor de reemplazo y los costos (48, 50). De manera similar, Yılmaz et al. demostraron que el uso de ácido tranexámico y goma de fibrina redujeron las dosis necesarias de factor y el costo (54). Oner et al. señalaron que, en un paciente con hemorragia continua a pesar de la administración de factor de reemplazo antes y después de la circuncisión, el tapón hemostático de marca Ankaferd produjo resultados en minutos (51). No obstante, tales resultados necesitan ser respaldados con mayores estudios.

Método turco para la circuncisión de personas con hemofilia

En Turquía hemos desarrollado una técnica para la circuncisión de personas con hemofilia. Desde 1996 hemos usado una técnica de circuncisión sin sangrado, a la que llamamos

el método turco, que reduce a la mitad la cantidad de factor necesaria (55). Nuestro objetivo era desarrollar un método seguro, práctico, aceptable y cómodo tanto para el paciente, como para su familia. Este enfoque reduce al mínimo los dos principales obstáculos para la circuncisión: el riesgo y el costo.

Nuestra novedosa técnica ha sido citada en las guías de urología pediátrica de la Asociación Europea de Urología (AEU), en 2018 y 2021, bajo el capítulo de “fimosis”. El Panel de las guías de urología pediátrica de la AEU, que está conformado por un grupo internacional de médicos con experiencia en este campo, declaró que la circuncisión puede realizarse en niños con coagulopatías, con una tasa de complicaciones (hemorragias) de entre 1 y 5 por ciento, si se utilizan agentes hemostáticos o un bisturí diatérmico (56).

En la clínica de los autores, hasta el 2010 se había circuncidado a 147 personas con hemofilia A, hemofilia B, deficiencia de factor VII, deficiencia de factor XIII, deficiencia de factor V, trombastenia de Glanzmann, y enfermedad de Von Willebrand (EVW) (cuadro 1). En todos los casos se utilizó el mismo método quirúrgico. No obstante, los concentrados de factor y otros agentes hemostáticos cambiaron durante el curso del procedimiento, según el tipo de trastorno. Los resultados de estos pacientes, entre ellos la duración de su estancia en el hospital, la cantidad de concentrados de factor utilizada, el plan de

CUADRO 1. Características de pacientes circuncidados usando el método turco en el periodo 1996-2010

	Year 1996-2010
Número total de pacientes	147
Con hemofilia A	122
Con hemofilia B	12
Con enfermedad de Von Willebrand	9
Con trombastenia de Glanzmann	1
Con deficiencia de factor VII	1
Con deficiencia de factor XIII	1
Con deficiencia de factor V	1
Edad – mediana (rango)	11 (1.5-37) años
Peso corporal – mediana (rango)	33 (9-102) kg

tratamiento hemostático y el costo total (en dólares estadounidenses) se han publicado anteriormente (38, 55).

El protocolo de tratamiento actual de los autores, con concentrados de factor habituales, se muestra en el cuadro 2. En este protocolo, el periodo de hospitalización se limita a 48 horas. La duración del apoyo con factor varía desde 4 días en casos de hemofilia de tipo leve-moderado, EVW y otras deficiencias poco comunes de factores de la coagulación, hasta 11 días en casos graves. Sin embargo, podría variar en casos con inhibidores.

Recientemente se circuncidó con el mismo método a dos personas con hemofilia A grave que recibían profilaxis con factor VIII de vida media prolongada. Ambos casos recibieron dos dosis adicionales de FVIIIr PEGilado (50 UI/kg/dosis) y ácido tranexámico durante 7 días, con resultados exitosos (41). Otro paciente de 10 años de edad, con hemofilia A grave e inhibidores de título alto, quien participaba en un ensayo clínico con emicizumab, fue circuncidado sin necesidad de agentes de desvío, utilizando únicamente ácido tranexámico (57).

Durante la pandemia de COVID-19, el número de circuncisiones disminuyó, al igual que el de otros procedimientos quirúrgicos; sin embargo, se circuncidó a tres pacientes que tenían fimosis. Las circuncisiones se reanudaron durante el periodo pospandemia.

CUADRO 2. Protocolo con factor de reemplazo (método turco)

FACTOR DE REEMPLAZO (UI/kg) *, **
PROTOCOL II

	Hemofilia grave	Hemofilia moderada/leve y EVW
Día 1 Preoperatorio	25	15
Postoperatorio	15	10
Días 2-7	15	10***
Días 9, 11 y 13	15	10 (solo día 9)
Total	175 UI/kg	95 UI/kg

* Dosis dobles para hemofilia B, no se usa DDAVP

** +Acido tranexámico 25 mg/kg/día durante 7 días + 10 mg/kg durante la cirugía

*** Más 0.3 mcg/kg/día de DDAVP durante los primeros 3 días

Otros 41 pacientes se circuncidaron durante cirugía mayor y bajo anestesia general. En estos casos, el prepucio se escindió quirúrgicamente y después se aplicaron suturas. La fase de preparación fue similar en estos casos; no obstante, el programa de reemplazo de factor se diseñó de acuerdo con el procedimiento quirúrgico primario.

Antes de la operación se realizaron pruebas a cada paciente para determinar conteo sanguíneo completo, niveles de factor y presencia de inhibidores. Enseguida se diseñó un plan hemostático. Se abastecieron los medicamentos necesarios, tales como factores, ácido tranexámico, desmopresina y ungüentos. Todos los pacientes fueron hospitalizados el día de la circuncisión, cuatro horas antes de la cirugía.

El Método turco se realiza de la siguiente manera:

Todos los pacientes se hospitalizan cuatro horas antes de la cirugía, se obtiene el consentimiento o asentimiento informado, y se administra el factor de reemplazo necesario. Se inyecta anestesia local (2-4 mL de clorhidrato de lidocaína al 2%) alrededor de la base del pene a fin de lograr un bloqueo por anillo.

Se aplica distalmente al glande del pene una pinza recta modificada, similar a la pinza Mogen, empujando el glande hacia atrás con los dedos índice y pulgar (técnica Shield) a fin de evitar daño glandular involuntario (figura 1). Luego de limpiar y preparar la zona genital se hace un estiramiento distal del prepucio con dos pinzas rectas en las posiciones 6 y 12 de las manecillas del reloj (figuras 2, 3).

El prepucio prensado es comprimido y apretado (oprimido) entre las dos tenazas de la pinza Mogen modificada. Enseguida se corta el prepucio que sostiene la parte distal de la pinza, usando el bisturí diatérmico diseñado para la circuncisión sin sangre en nuestro país. Una vez activado, el electrodo cortante de este dispositivo sencillamente se aplica de manera paralela a la superficie distal de la pinza Mogen modificada. La escisión no toma más de 10 segundos (figura 4).

Al terminar la extirpación del prepucio no se observa sangrado en el campo quirúrgico. Los bordes de la piel y

mucosa restantes se unen mediante 5-10 suturas frecuentes interrumpidas, con hilo de poliglactina de absorción rápida (figura 4).

Se aplica ungüento antibiótico a la herida y no se requiere aplicar apósitos. En caso necesario se administran 15 mg/kg/dosis de paracetamol (acetaminofeno) por vía oral con fines analgésicos. Después de la operación se mantiene a los pacientes en observación y tratamiento en el hospital durante un promedio de 2 (1-3) días.

No hubo hemorragias o infecciones de consideración en la herida. Sólo siete pacientes [4.7% (7/147)] tuvieron hemorragias pasajeras mínimas debido al retraso en el abastecimiento de factor*, y respondieron rápidamente al suministro del mismo. Uno de los pacientes requirió suturas. En uno de los casos, al noveno día después de la operación, se observó un hematoma en la parte ventral de la herida, a la altura de la unión frenular, el cual fue tratado exitosamente mediante limpieza, vendaje de presión e inyección de factor. El edema y la hiperemia de leves a moderados observados a lo largo de la línea de sutura en casi todos los casos permanecieron de tres a cinco días. No se presentaron otras complicaciones.

Diversas biopsias tomadas de la línea de extirpación a fin de evaluar el efecto histológico del bisturí diatérmico sobre el tejido del pene revelaron el mismo carácter y profundidad del efecto diatérmico producido por una incisión con rayo láser. No hubo efectos dañinos en tejidos, vasos o nervios profundos.

El periodo de sanación total de la herida varió entre siete y 21 días. Los pacientes retomaron sus actividades cotidianas en el lapso de una semana, y se reportó excelente satisfacción personal y familiar.

Después del 2005, usando este mismo método quirúrgico, el consumo promedio de factor fue menor: 175 UI/kg (rango: 165-210) en casos de hemofilia grave, y 95 UI/kg (rango: 85-215) en casos de hemofilia moderada, hemofilia leve y EVW. En casos de deficiencia congénita de factor VII se usaron 125 UI/kg de FEIBA (total: 8500 UI). En casos de deficiencia congénita de factores V y

* El retraso en la aplicación del factor se debe a que el paciente no siguió las instrucciones que se le dieron, y retrasó la administración de factor pensando que la herida ya había sanado.



FIGURA 1. Pinza modificada para circuncisión y bisturí diatérmico de baterías.



FIGURA 2. Estiramiento de la piel del pene.



FIGURA 3. Sujeción del prepucio.

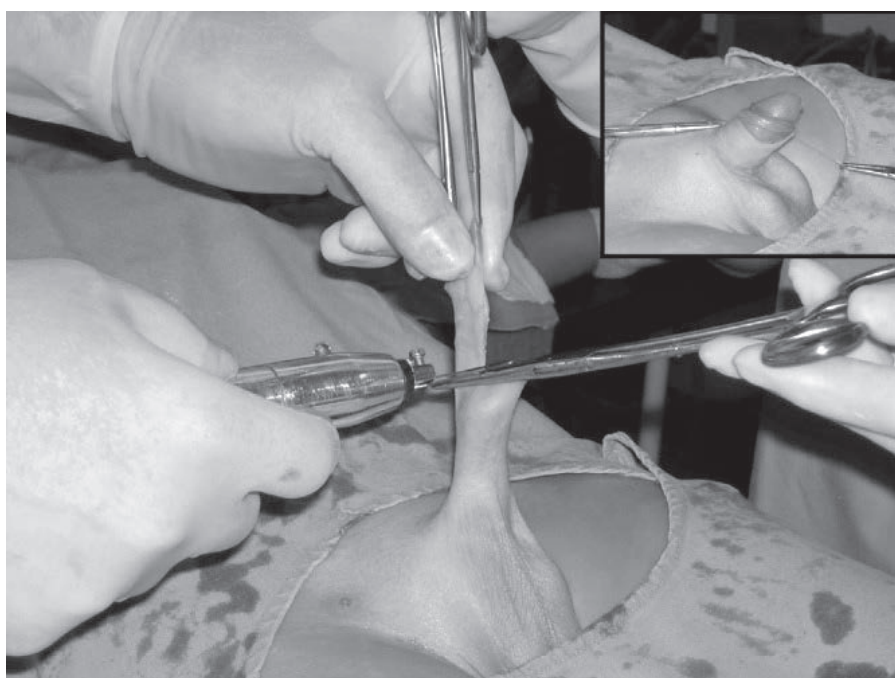


FIGURA 4. Sujeción del prepucio, escisión con bisturí diatérmico, y apariencia final después de la circuncisión (recuadro).

XIII se usaron 6 unidades de plasma fresco congelado. En casos de trombastenia de Glanzmann se usaron 16 unidades de plaquetas. La sanación precoz de la herida durante el primer periodo fue el determinante para un menor consumo de factor.

Cuarenta y una personas con hemofilia que fueron circuncidadas con otras indicaciones operativas quirúrgicas recibieron anestesia general y estuvieron hospitalizadas durante una mediana de 10 días (rango de 5 a 22 días). Utilizaron más factor como resultado de su problema primario, sin que se observara hemorragia en el sitio de

la circuncisión en dichos 41 pacientes. La sanación de la herida empezó después del quinto día. Al cuarto día, los pacientes iniciaron un programa de fisioterapia debido a su problema primario, y el procedimiento de la circuncisión no complicó el tratamiento de su trastorno primario. El consumo de factor en este grupo de pacientes fue de 550 UI/kg (rango: 500-590) en casos de hemofilia grave, y de 405 UI/kg (rango: 360-480) en casos de hemofilia moderada y leve. No fue posible calcular el costo total de estos procedimientos porque cada paciente fue sometido a una operación diferente.

Comparación de técnicas

Como lo demuestra nuestro estudio, un enfoque de cirugía abierto consistente en “técnica quirúrgica meticulosa + hemostasia escrupulosa + terapia con factor de reemplazo” (es decir, distinto del método turco) para la circuncisión de personas con hemofilia no resulta económico debido a la gran cantidad de factor necesaria. La desmopresina y los inhibidores de la fibrinólisis no son suficientemente potentes para detener una hemorragia y deberían combinarse con otros agentes.

En un estudio al azar de 230 niños, entre ellos algunos con hemofilia, Méndez-Gallart et al. encontraron que aquellos en quienes el procedimiento se realizó con tijeras bipolares presentaron menor hemorragia que en quienes se utilizó la técnica quirúrgica clásica (58). Si bien se informó que hay menor hemorragia en circuncisiones realizadas con diferentes dispositivos láser en comparación con la circuncisión quirúrgica clásica, no hay suficiente literatura de apoyo para recomendar el uso de estos dispositivos en pacientes con hemofilia (59, 60, 61).

Algunos estudios han reportado que el uso local de goma de fibrina es un método seguro y rentable para el tratamiento de pacientes con problemas hemorrágicos en procedimientos quirúrgicos menores, entre ellos la circuncisión (48, 49). En nuestro estudio, el método usado para la circuncisión ha demostrado ser seguro, eficaz y más económico que la aplicación local de goma de fibrina en varones con hemofilia. Además, este rápido y práctico procedimiento puede efectuarse bajo anestesia local, evitando el riesgo adicional de la anestesia general. Avanoglu et al. informaron que el costo promedio de la terapia de reemplazo con factor fue de 366 \$US/kg/caso en un grupo de pacientes con hemofilia moderada y grave, circuncidados utilizando goma de fibrina, y de 472 \$US/kg/caso en el grupo de control, mientras que, en nuestro estudio, usando el protocolo I, el costo promedio fue de 127.8 \$US/kg/caso para pacientes con hemofilia moderada y de 225 \$US/kg/caso para aquellos con hemofilia grave (48).

Circuncisión en bebés con hemofilia

Las personas con hemofilia pueden someterse a la circuncisión al ser recién nacidas, cuando su peso corporal es poco. Esto reduce la cantidad de factor utilizada y, por ende, el costo. Los cambios hemostáticos del desarrollo

podrían incrementar la tendencia hemorrágica del bebé (debido a niveles y actividad más bajos de la vitamina K, a factores de contacto y a la función plaquetaria alterada), mientras que niveles más altos de factor Von Willebrand y sus multímeros, junto con una actividad reducida de las proteínas naturales inhibitoras de la coagulación, desempeñan un papel procoagulante protector durante el período posnatal temprano (62).

En la tradición judía se recomienda realizar la circuncisión de manera precoz (dentro de los primeros 10 días posteriores al nacimiento). Sin embargo, dado que el riesgo de aparición de inhibidores es elevado durante el período neonatal, es preferible posponer la circuncisión después de los seis meses de edad, y entre 6 y 18 meses se considera una mejor edad para la circuncisión. A pesar del riesgo, en dos diferentes estudios realizados en Israel no se encontraron inhibidores cuando la circuncisión se realizó de manera precoz. No obstante, entre 2010 y 2018, fueron admitidos a la clínica 16 de 20 bebés diagnosticados con hemofilia A grave esporádica debido a hemorragia posterior a la circuncisión (63).

En términos de reducir el contacto con concentrados de factor resultó prometedor que solo se presentaron hemorragias en 3 de 40 bebés sometidos a la circuncisión, a los cuales se les administró una dosis de factor y ácido tranexámico durante 3 días del período preoperatorio a fin de reducir el riesgo de aparición de inhibidores (64). A pesar de estas prácticas, también debería recordarse la opción de utilizar el método turco, en el que la técnica quirúrgica es importante incluso durante el período neonatal.

Sugerencias para la circuncisión económica de personas con hemofilia

Las siguientes son sugerencias relacionadas con el método turco en particular, y con la circuncisión en general, a fin de lograr que esta resulte más económica para las personas con hemofilia:

- Si la circuncisión fuera un procedimiento programado y el paciente fuera a someterse a terapia dental, intervención ortopédica o cirugía en la que la terapia de reemplazo es inevitable, puede efectuarse la circuncisión al mismo tiempo. Esto ahorra el consumo de factor y disminuye el miedo.

- Las personas con trastornos de la coagulación hereditarios que fueron circuncidadas deberían incluirse en el programa profiláctico y vigilarse estrechamente para detectar la aparición de inhibidores.
- Si fuera posible reducir el costo de los factores de coagulación o si pudieran usarse productos sin factor de reemplazo, el costo general se reducirá considerablemente.
- En personas con hemofilia, el procedimiento de la circuncisión deberían realizarlo de manera programada un cirujano y un equipo hematológico con experiencia, en un centro de tratamiento hematológico con recursos y con acceso a concentrados de factor de coagulación (45).
- En personas con hemofilia que se sometan a la circuncisión, la atención intraoperatoria debería abarcar la cauterización de todos los vasos sanguíneos que presenten sangrado (45).
- Para personas con hemofilia que se sometan a la circuncisión, la FMH recomienda ajustar el factor de coagulación de reemplazo de acuerdo con la evolución médica del procedimiento. Si se requiriera factor de coagulación de reemplazo de manera continua, la meta debería ser mantener niveles de factor superiores a 50 UI/dL durante los primeros 3 días, y superiores a 30 UI/dL durante los 4-8 días subsecuentes (45).

Conclusión

La atención médica de personas con hemofilia abarca no solamente el reemplazo de los factores de coagulación faltantes, sino también el mantenimiento de la salud social, económica y psicológica de estas personas. Por tanto, para quienes la solicitan, la circuncisión es muy importante a fin de mejorar no sólo su salud física, sino también su salud psicológica y su bienestar social. En todo el mundo se han utilizado varias técnicas con considerable éxito. En sociedades en las que la circuncisión se considera una obligación religiosa, sociocultural o psicológica, no hay duda de que el procedimiento debería realizarse si la persona con hemofilia desea ser circuncidada, independientemente de las razones médicas. El objetivo es realizar la operación con el método más seguro, eficaz y económico. La realización de la circuncisión a cargo de personal médico con experiencia y bajo condiciones ideales evitará resultados negativos (6, 11). A este respecto, la circuncisión de personas con hemofilia puede realizarse de manera segura utilizando el método y el equipo antes descritos. La circuncisión sin sangre, con un bisturí diatérmico y usando el método turco es una alternativa quirúrgica confiable y práctica para niños con hemofilia (38). Además, dado que esta técnica requiere menos concentrados de factor, es mucho más económica que otras técnicas quirúrgicas, particularmente si se realiza a una edad temprana.

Apéndice 1 – Circuncisión en neonatos con hemofilia – La perspectiva israelí

Kenet G, Centro Nacional Israelí de Hemofilia, Centro Médico Sheba, Tel Hashomer, e Instituto Amalia Biron de Investigación en Trombosis, Universidad de Tel Aviv, Israel

Actualmente no hay guías consensuadas basadas en pruebas científicas sobre el tratamiento profiláctico para la circuncisión en bebés con hemofilia. En particular, las guías proporcionadas para la atención de la circuncisión en personas con hemofilia de mayor edad pudieran no ser relevantes durante el período neonatal. Los cambios hemostáticos del desarrollo podrían incrementar la tendencia hemorrágica en bebés (debido a niveles y actividad más bajos de la vitamina K, a factores de contacto y a la función plaquetaria alterada), mientras que niveles más altos de factor Von Willebrand y sus multímeros, junto con una actividad reducida de las proteínas naturales inhibitoras de la coagulación, desempeñan un papel procoagulante protector durante el período posnatal temprano (62).

El Centro Nacional Israelí de Hemofilia atiende a un total de 723 pacientes con hemofilia que reciben seguimiento prospectivo de nuestro equipo integral desde el momento de su diagnóstico. Dado que la tradición judía recomienda la circuncisión a más tardar el octavo día después del parto a término, el diagnóstico precoz de hemofilia entre nuevas familias generalmente ocurre debido a la hemorragia que se presenta después de este procedimiento quirúrgico. En el caso de niños nacidos de portadoras conocidas con un historial familiar de hemofilia, el diagnóstico prenatal o perinatal orienta la profilaxis adecuada relacionada con los procedimientos.

Por tanto, la mayoría de los pacientes con hemofilia han sido expuestos, desde su nacimiento, ya sea a concentrados de factor de reemplazo y/o a hemoderivados (en caso de complicaciones hemorrágicas mayores). Resulta interesante que, a pesar de las preocupaciones sobre la posible inmunogenicidad de una amplia exposición temprana al FVIII, la exposición temprana a una dosis única de factor en la mayoría de los neonatos israelíes con hemofilia no resultó en un mayor riesgo de formación de inhibidores (65).

Un análisis retrospectivo de la base de datos del Centro Nacional de Hemofilia reveló que en el periodo 2010-2018 se diagnosticó un total de 20 nuevos pacientes con hemofilia A grave esporádica; en el caso de 16 de estos pacientes, la hemorragia posterior a la circuncisión fue el síntoma revelador del trastorno (63).

En otro estudio examinamos retrospectivamente los resultados de la circuncisión de 40 neonatos con hemofilia consecutivos, diagnosticados después del parto. Nuestro protocolo abarcó la aplicación de una dosis única de factor de reemplazo antes del procedimiento y 3 días de tratamiento oral con ácido tranexámico. Solamente 3/40 neonatos con hemofilia presentaron leve supuración poscircuncisión. No se presentó ninguna hemorragia mayor o que pusiera en peligro la vida. Dado que la terapia administrada fue mínima y el procedimiento sencillo y factible, concluimos que la circuncisión en neonatos con hemofilia debería realizarse a discreción de la familia y del médico. Los resultados obtenidos con nuestra cohorte de pacientes no respaldan que se evite la circuncisión en bebés con hemofilia debido al temor de complicaciones hemorrágicas (64).

Nuestro protocolo actual consiste en una dosis única de FVIII (50-75 UI/kg) o FIX (75-100 UI/kg) administrada por vía intravenosa, de 1 a 3 horas antes del procedimiento, y ácido tranexámico adicional, por vía oral, de 3 a 4 veces diarias, durante un total de 3 días. Se recomienda a los cirujanos del rabino que realice el procedimiento controlar la hemostasia local y el uso meticuloso de suturas, de ser posible, para evitar una hemorragia retrasada. El uso de goma de fibrina, abundante anteriormente, ya no se recomienda habitualmente, dado que los resultados ahora son favorables con una dosis única de terapia de reemplazo. En particular, rara vez se requiere una segunda dosis profiláctica (que pudiera aplicarse si fuera necesario, 1 o 2 días después).

Se recomiendan principios similares para la administración de terapia de reemplazo en caso de algunos otros trastornos de la coagulación poco comunes [por ejemplo, deficiencia de FVII grave, enfermedad de Von Willebrand (EVW) grave, deficiencia de FXIII grave], mientras que en el caso de algunas otras coagulopatías (por ejemplo, deficiencia de FXI grave, hipodisfibrinogenemia, EVW tipo II, deficiencia de factor V / factor V + factor VIII), el uso exclusivo de antifibrinolíticos podría ser suficiente.

Con las nuevas terapias sin factor de reemplazo en reciente evolución, cuyo uso profiláctico para la hemofilia se está ampliando en todos los grupos etarios, uno debería recordar que la circuncisión, como procedimiento quirúrgico, sigue mereciendo atención, y que el uso de terapia de reemplazo adicional es obligatorio a fin de evitar complicaciones hemorrágicas. A diferencia del tratamiento para pacientes con hemofilia adultos, la intensidad de la terapia (regímenes de dosificación, calendario de tratamiento y medidas de atención adicionales) podrían ser mínimos si el procedimiento se realiza durante el periodo neonatal.

Apéndice 2 – Circuncisión en personas con hemofilia – La perspectiva marroquí

El Khorassani M, Centro de Tratamiento de Hemofilia y Trastornos de la Coagulación, Hospital Infantil, Universidad Mohamed V, Rabat, Marruecos

Es común que, cuando se pregunta a una persona por qué quiere la circuncisión o cuando se pregunta a los padres por qué quieren que su hijo se someta a la circuncisión, las respuestas sean las mismas: “Para convertirme en hombre; los niños se burlan de mí; nunca volveré a la escuela; mis familiares y amigos no saben que no estoy circuncidado; para formar parte integral de mi religión; etc.”

La circuncisión forma parte de prácticas religiosas y socio-culturales, y ofrece un sentido de pertenencia. En la cultura occidental, la circuncisión es un procedimiento médico que no está cubierto por el sistema de salud. Esto fuerza a los inmigrantes a realizarse la circuncisión en su país de origen. En la opinión del autor, el mayor obstáculo para proteger esta práctica médica es el consumo de concentrado de factor, lo que hace que el costo de la cirugía sea mucho más alto para un niño con hemofilia, en comparación con un niño sin hemofilia. Se recomienda circuncidar al niño ya sea antes de que cumpla un año de edad o cuando el riesgo traumático sea el menor.

Es, por ende, indispensable considerar un procedimiento que sea más seguro y menos costoso. Los objetivos de este protocolo son los siguientes:

- Adaptar una técnica que pueda utilizarse para la circuncisión de un niño con hemofilia.
- Reducir el costo del procedimiento.
- Generar pocos o ningún incidente hemorrágico.

En el caso de un niño sin hemofilia no es necesario tomar precauciones hemostáticas. Sin embargo, en el caso de un niño con hemofilia existe el riesgo de hemorragia durante y después de la cirugía, incluso si el procedimiento se considera una cirugía menor con un riesgo hemorrágico. Si la administración de concentrado de factor es obligatoria durante el procedimiento preoperatorio, nos hacemos las siguientes preguntas:

- ¿Es obligatoria la administración de FVIII o FIX durante el periodo posoperatorio?
- ¿Qué podría causar una hemorragia durante el periodo posoperatorio?
- La inyección de factor de reemplazo ¿protege completamente al niño?

El protocolo del autor es para pacientes con hemofilia A y B, de cualquier edad, en todas las etapas y para todos los grados de gravedad de la hemofilia (leve, moderada o grave).

- Una semana antes del procedimiento debería realizarse una prueba de detección de inhibidores. Si los resultados de la misma fueran negativos, puede procederse con la circuncisión.
- Luego de recibir el consentimiento de los padres o tutores, los proveedores de atención médica deberían proporcionar instrucción sobre opciones terapéuticas, dado que el seguimiento posoperatorio se realiza ya sea durante el día en el hospital o en casa, a cargo de los padres, si supieran cómo inyectar el producto. La instrucción de padres y personal de atención constituye un elemento clave para el resultado exitoso de este protocolo.
- Una hora antes del procedimiento se administra al paciente una inyección de FVIII o FIX (10-20 UI/Kg).
- El procedimiento quirúrgico se realiza de la misma manera que se realizaría para un niño sin hemofilia.
- Al salir del quirófano, el niño queda en observación durante el día en el hospital, con los padres a su lado. Si no se observara hemorragia, el niño queda bajo el cuidado de sus padres y la observación continuará en el hogar. Si bien el uso de apósitos no es obligatorio, nosotros aplicamos ungüento y un vendaje en el sitio de la cirugía. La línea venosa se mantiene en su lugar.
- Durante el periodo posoperatorio, solo se inyecta concentrado de factor de coagulación en caso de hemorragia.

Durante la circuncisión hay una reacción inflamatoria con edema local que funciona como pegamento mecánico y biológico. Si durante la inyección prevista el niño no presentara hemorragia, ¿la inyección de factor evitará el sangrado espontáneo?

- Sí; no obstante, es más probable que la hemorragia poscircuncisión sea postraumática. La inyección de factor reducirá, de hecho, el grado de la hemorragia, en caso de hemorragias se presentan lejos del riñón. Sin embargo, durante el procedimiento poscircuncisión, la zona que más posibilidades tiene de presentar una hemorragia es el frenillo del pene. Una hemorragia que ocurre a este nivel solo puede detenerse mediante un procedimiento quirúrgico (puntadas). Las inyecciones sistemáticas no serán obligatorias y no evitarán hemorragias postraumáticas.

No dude en pedir al cirujano que agregue puntadas en el frenillo del pene usando hilo de excelente calidad. El riesgo más importante de hemorragia se presenta entre el quinto y el décimo día posteriores a la circuncisión.

Referencias

- Kavakli K, Aledort LM. Circumcision and haemophilia: a perspective. *Haemophilia*. 1998;4(1):1-3.
- Massry SG. History of circumcision: a religious obligation or a medical necessity. *J Nephrol*. 2011;24 Suppl 17:S100-2.
- Glass JM. Religious circumcision: a Jewish view. *BJU Int*. 1999;83 Suppl 1:17-21.
- Yurdakok M. Tarihte Sunnet. *Cocuk Saglığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2000;43:303-11.
- Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain M, Hasan AS. Religious circumcision: a Muslim view. *BJU Int*. 1999;83 Suppl 1:13-6.
- Shittu OB, Shokunbi WA. Circumcision in haemophiliacs: the Nigerian experience. *Haemophilia*. 2001;7(5):534-6.
- Seck M, Sagna A, Gueye MS, Faye BF, Sy D, Toure SA, et al. Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal. *BMC Hematol*. 2017;17:8.
- Mehramiri A, Parand S, Haghpanah S, Karimi M. Attitudes of haemophilic patients towards their health and socio-economic problems in Iran. *Haemophilia*. 2012;18(1):122-8.
- Haghpanah S, Ardeshiri R, Zahedi Z, Golzadeh MH, Silavizadeh S, Karimi M. Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran. *Haemophilia*. 2013;19(3):e177-8.
- Sari N, Buyukunal SN, Zulfikar B. Circumcision ceremonies at the Ottoman palace. *J Pediatr Surg*. 1996;31(7):920-4.
- Kavakli K, Kurugol Z, Goksen D, Nisli G. Should hemophilic patients be circumcised? *Pediatr Hematol Oncol*. 2000;17(2):149-53.
- Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, Forsyth A, Jimenez-Yuste V, Laudenbach L, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
- Loutfi A, e-SB, el-Ekiaby M. Ritual circumcision in hemophilic male patients: a religious and social necessity. *Haemophilia*. 1998;4:180.
- Vanbuskirk K, Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Arima Y, Lee SK, et al. Circumcision and acquisition of human papillomavirus infection in young men. *Sex Transm Dis*. 2011;38(11):1074-81.
- Wamai RG, Morris BJ, Bailis SA, Sokal D, Klausner JD, Appleton R, et al. Male circumcision for HIV prevention: current evidence and implementation in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc*. 2011;14:49.
- Salvioni R, Necchi A, Piva L, Colecchia M, Nicolai N. Penile cancer. *Urol Oncol*. 2009;27(6):677-85.
- Morris BJ. Why circumcision is a biomedical imperative for the 21st century. *Bioessays*. 2007;29(11):1147-58.
- Drain PK, Halperin DT, Hughes JP, Klausner JD, Bailey RC. Male circumcision, religion, and infectious diseases: an ecologic analysis of 118 developing countries. *BMC Infect Dis*. 2006;6:172.
- Karaman MI. Tum yonleriyle summet. *Proceedings of Fourth Southeastern Anatolia Pediatric Urology Days; Gaziantep, Turkiye2000*.
- Steadman B, Ellsworth P. To circ or not to circ: indications, risks, and alternatives to circumcision in the pediatric population with phimosis. *Urol Nurs*. 2006;26(3):181-94.
- Nobre YD, Freitas RG, Felizardo MJ, Ortiz V, Macedo A, Jr. To circ or not to circ: clinical and pharmaco-economic outcomes of a prospective trial of topical steroid versus primary circumcision. *Int Braz J Urol*. 2010;36(1):75-85.
- Rickwood AM. Medical indications for circumcision. *BJU Int*. 1999;83 Suppl 1:45-51.
- Tekgul S. Sunnet. *Cocuk Saglığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2000;43:297-302.
- Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):853-8.
- Morris BJ, Waskett J, Bailis SA. Case number and the financial impact of circumcision in reducing prostate cancer. *BJU Int*. 2007;100(1):5-6.
- Toker O, Schwartz S, Segal G, Godovitch N, Schlesinger Y, Raveh D. A costly covenant: ritual circumcision and urinary tract infection. *Isr Med Assoc J*. 2010;12(5):262-5.
- Yegane RA, Kheirollahi AR, Salehi NA, Bashashati M, Khoshdel JA, Ahmadi M. Late complications of circumcision in Iran. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(5):442-5.
- Paranthaman K, Bagaria J, O'Moore E. The need for commissioning circumcision services for non-therapeutic indications in the NHS: lessons from an incident investigation in Oxford. *J Public Health (Oxf)*. 2011;33(2):280-3.
- World Health Organization (WHO). Male circumcision: global trends and determinants of prevalence, safety and acceptability 2007 [Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596169_eng.pdf].
- Circumcision Information and Resource Pages (CIRP). Circumcision Policy Statements [Disponible en: <http://www.cirp.org/library/statements>].
- British Medical Association (BMA). The law and ethics of male circumcision. Guidance for doctors 2006 [Disponible en: http://www.bma.org.uk/images/Circumcision_tcm41-147277.pdf].
- Deutscher Ethikrat. Pressemitteilung: Ethikrat empfiehlt rechtliche und fachliche Standards fuer die Beschneidung 2012 [consultado el 8 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ethikrat.org/fileadmin/PDF-Dateien/Pressemitteilungen/pm-2012-09-empfehlungen-f-beschneidung.pdf>.
- Karaman MI. Sunnet ve urolojik operasyon geciren hemofiliklerde preoperatif ve postoperatif bakim ve hemsire destegi. *Proceedings of First National Symposium of Hemophilia Nursing; Istanbul, Turkiye2002*.
- Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, Shapiro AD, Gill JC, Manco-Johnson M, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23(2):207-14.
- Iacob SI, Feinn RS, Sardi L. Systematic review of complications arising from male circumcision. *BJUI Compass*. 2022;3(2):99-123.

36. Swaminathan N, Thatcher C, Staber JM. Haemostatic efficacy of single-dose factor administration in neonates with severe haemophilia undergoing circumcision. *Haemophilia*. 2020;26(5):786-92.
37. Hermans C, Altisent C, Batorova A, Chambost H, De Moerloose P, Karafoulidou A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-58.
38. Karaman MI, Zulfikar B, Caskurlu T, Ergenekon E. Circumcision in hemophilia: a cost-effective method using a novel device. *J Pediatr Surg*. 2004;39(10):1562-4.
39. Elalfy MS, Mostafa S, Elalfy OM, Ghamry IRE, Meabed M, Zafar T, et al. A survey on practice of circumcision in children with severe haemophilia in Eastern Mediterranean Region. *Haemophilia*. 2021;27(5):e617-e9.
40. Kavakli K, Nisli G. Circumcision, hemophilia, and being healthy in developing countries. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18(6):419-20.
41. Koc B, Ozturk MI, Zulfikar B. Successful Hemostasis with Extended Half-life Recombinant Factor VIII in Circumcision. *Turk J Haematol*. 2020;37(1):62-3.
42. Polack B, Trossaert M, Cousin M, Baffert S, Pruvot A, Godard C. Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. *Haemophilia*. 2021;27(1):e1-e11.
43. van Moort I, Preijers T, Bukkems LH, Hazendonk H, van der Bom JG, Laros-van Gorkom BAP, et al. Perioperative pharmacokinetic-guided factor VIII concentrate dosing in haemophilia (OPTI-CLOT trial): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e492-e502.
44. Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, Schmidt KA, Pruthi RK. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2010;16(2):272-6.
45. Windyga J, Dolan, G., Khair, K., Mahlangu, J., Mohan, R., Ragni, M.V., Al Sharif, A., Bagley, L., Sathyanarayanan, R., Pierce, G.F., Srivastava, A. . Specific Management issues. 9.3-Circumcision. WFH Guidelines for the Management of Haemophilia 3rd Edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:125-6.
46. Kobrinsky NL, Stegman, D.A. Management of hemophilia during surgery Forbes CD, Aledort, L., Madhok, R., editor: Chapman and Hall; 1997. 237-48 p.
47. Hilgartner MV. Factor replacement therapy. Hilgartner MV, Pochedly, C., editor: Raven Press; 1989. 1-28 p.
48. Avanoğlu A, Celik A, Ulman I, Ozcan C, Kavakli K, Nisli G, et al. Safer circumcision in patients with haemophilia: the use of fibrin glue for local haemostasis. *BJU Int*. 1999;83(1):91-4.
49. Martinowitz U, Varon D, Jonas P, Bar-Maor A, Brenner B, Leibovitch I, et al. Circumcision in hemophilia: the use of fibrin glue for local hemostasis. *J Urol*. 1992;148(3):855-7.
50. Kavakli K, Nisli G, Ozcan C, Avanoğlu A, Ulman I, Gokdemir A, et al. Safer and much cheaper circumcision using fibrin glue in severe haemophilia. *Haemophilia*. 1997;3(3):209-11.
51. Oner AF, Dogan M, Kaya A, Sal E, Bektas MS, Yesilmen O, et al. New coagulant agent (ankaferd blood stopper) for open hemorrhages in hemophilia with inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2010;16(6):705-7.
52. Poppas DP, Scherr DS. Laser tissue welding: a urological surgeon's perspective. *Haemophilia*. 1998;4(4):456-62.
53. Kaplan I. 25 years of CO2 laser surgery. Proceedings of an international symposium: New horizons in aesthetic surgery; Turkiye1996.
54. Yilmaz D, Akin M, Ay Y, Balkan C, Celik A, Ergun O, et al. A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol. *Haemophilia*. 2010;16(6):888-91.
55. Karaman MI, Zulfikar B, Ozturk MI, Koca O, Akyuz M, Bezgal F. Circumcision in bleeding disorders: improvement of our cost effective method with diathermic knife. *Urol J*. 2014;11(2):1406-10.
56. European Association of Urology (EAU). EAU Guidelines on Paediatric Urology [Disponibile en: <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology/chapter/the-guideline>
57. Zulfikar B, Koc, B., Kara, C. . Haemophilia J 2020;26 (S2):61-62) Circumcision in haemophilia with inhibitors during emicizumab prophylaxis. 2020.
58. Mendez-Gallart R, Estevez E, Bautista A, Rodriguez P, Taboada P, Armas AL, et al. Bipolar scissors circumcision is a safe, fast, and bloodless procedure in children. *J Pediatr Surg*. 2009;44(10):2048-53.
59. Vaos G. Circumcision with the Nd:YAG laser contact technique compared with conventional surgery. *Photomed Laser Surg*. 2004;22(4):318-22.
60. How AC, Ong CC, Jacobsen A, Joseph VT. Carbon dioxide laser circumcisions for children. *Pediatr Surg Int*. 2003;19(1-2):11-3.
61. Lane V, Vajda P, Subramaniam R. Paediatric sutureless circumcision: a systematic literature review. *Pediatr Surg Int*. 2010;26(2):141-4.
62. Levy-Mendelovich S, Cohen O, Klang E, Kenet G. 50 Years of Pediatric Hemostasis: Knowledge, Diagnosis, and Treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2023;49(3):217-24.
63. Barg AA, Dardik R, Levy-Mendelovich S, Brutman Barazani T, Bashari D, Kenet G. [Hemophilia - a royal disease in the Holy Land]. *Harefuah*. 2019;158(3):173-5.
64. Barg AA, Mendelovich SL, Lalezari S, Aviv SA, Bashari D, Kenet G. Neonatal circumcision in patients with haemophilia is safe—a single centre experience. *J Haemophilia Pract*. 2017;4(1):32-4.
65. Strauss T, Lubetsky A, Ravid B, Bashari D, Luboshitz J, Lalezari S, et al. Recombinant factor concentrates may increase inhibitor development: a single centre cohort study. *Haemophilia*. 2011;17(4):625-9.

