



PUESTA  
AL DÍA

# CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS EN LOS PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

Sanz Alonso J, Buesa Bárez JM, Ruíz Sáenz PL, Martínez Rodríguez N, Martínez González JM.  
Consideraciones odontológicas en los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. *Cient. Dent.* 2017; 14; 2; 109-113



**Sanz Alonso, Javier**  
Profesor Asociado de Cirugía Bucal. Facultad de Odontología. UCM.

**Buesa Bárez, José María**  
Profesor Asociado. Máster de Cirugía Bucal e Implantología. Hospital Virgen de la Paloma. Madrid.

**Ruiz Sáenz, Pedro Luis**  
Responsable de la Unidad de Estomatología. Hospital Central de la Cruz Roja. Madrid.

**Martínez Rodríguez, Natalia**  
Profesora Colaboradora. Máster de Cirugía Bucal e Implantología. UCM.

**Martínez González, José María**  
Profesor Titular de Cirugía Maxilofacial. Facultad de Odontología. UCM.

Indexada en / Indexed in:

- IME
- IBECs
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

## Correspondencia:

Prof. Dr. José María Martínez González  
Facultad de Odontología (UCM)  
Pza. de Ramón y Cajal s/n.  
28040. Madrid  
Tel. 913 941 967  
jmargo@ucm.es

Fecha de recepción: 27 de febrero de 2017.  
Fecha de aceptación para su publicación: 25 de mayo de 2017.

## RESUMEN

Los trastornos de coagulación constituyen un gran inconveniente en la práctica odontológica diaria, especialmente en los cada vez más frecuentes tratamientos quirúrgicos implantológicos, por el riesgo de hemorragia. La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) o púrpura inmune primaria forma parte del grupo heterogéneo de enfermedades denominadas "raras" y está caracterizada por una disminución temporal o persistente del recuento plaquetario. A un mayor número de sucesos hemorrágicos derivados de la PTI se añade el empleo de fármacos con una gran e importante repercusión odontológica como la ciclosporina, los anticuerpos monoclonales o los corticoides. El objetivo de este trabajo es facilitar al odontólogo las principales características de la enfermedad y las implicaciones farmacológicas relacionadas con su tratamiento a fin de dispensar una atención correcta e individualizada a cada paciente.

## PALABRAS CLAVE

Púrpura trombocitopénica idiopática; Púrpura inmune primaria; Hemorragia; Tratamiento odontológico.

## DENTAL CONSIDERATIONS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

## ABSTRACT

Coagulation disorders are a major drawback in daily dental practice, more so in the increasingly frequent implant surgical treatments, because of the risk of bleeding. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) or primary immune purpura is part of the heterogeneous group of so-called "rare" diseases and is characterized by a temporary or persistent decrease in platelet counts. A greater number of hemorrhagic events derived from ITP are added the use of drugs with a large and important dental impact, such as cyclosporine, monoclonal antibodies or corticosteroids. The objective of this work is to provide the dentist the main characteristics of the disease and the pharmacological implications related to its treatment in order to provide a correct and individualized care to each patient.

## KEY WORDS

Idiopathic thrombocytopenic purpura; Primary immune purpura; Hemorrhage; Dental treatment.

## INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad rara caracterizada por una reducción transitoria o persistente del recuento plaquetario periférico, debido a la destrucción de las plaquetas por anticuerpos y a un déficit en su producción en el megacariocito<sup>1,2</sup>. En el año 2009 Rodeghiero y cols.<sup>3</sup> consideraron inadecuados los conceptos de "púrpura" e "idiopática" para definir la enfermedad, la cual pasó a denominarse Trombocitopenia Inmune Primaria, si bien el acrónimo PTI sigue utilizándose debido a su significado histórico y su uso en el lenguaje médico cotidiano.

El descenso en el recuento plaquetario condiciona un aumento en el riesgo de sangrado aunque no siempre existen manifestaciones hemorrágicas. Dado que los tratamientos odontológicos, especialmente los quirúrgicos, pueden ocasionar hemorragias y que el tratamiento de la PTI requiere la utilización de fármacos que en ocasiones repercuten en nuestra actividad, es necesario conocer las principales características de la enfermedad para poder ofrecer a los pacientes afectados una atención odontológica adecuada.

## EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Su condición de enfermedad rara está ampliamente documentada y aunque la cifras de incidencia varían enormemente, se estima menor a 5 casos por cada 100.000 habitantes/año estableciéndose en publicaciones recientes en 39 casos por cada 100.000 hab/año<sup>2,4,5</sup>. La distribución en adultos es bimodal, con un pico menor en adultos jóvenes (predominantemente mujeres) y una incidencia mayor en ancianos (afectación similar de ambos sexos) aunque la mitad de los casos de PTI ocurren en niños<sup>6</sup>.

Las actuales directrices de consenso internacional propuestas por Rodeghiero y cols.<sup>3</sup> diferencian 3 fases de la enfermedad en función de su evolución: PTI de reciente diagnóstico (< 3 meses), PTI persistente (3-12 meses) y PTI crónica (> 12 meses). Aproximadamente entre un 5-25% de los pacientes adultos y entre un 80-85% de los niños pueden tener una remisión espontánea de la enfermedad en los primeros 3-6 meses desde el diagnóstico<sup>7-10</sup>. Entre un 3% y un 15% de los pacientes con PTI desarrollará una enfermedad autoinmune sistémica en los siguientes años<sup>11</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de la PTI son variables entre pacientes e incluyen desde el curso asintomático de la enfermedad a hemorragias graves (intracraneales, gastrointestinales, extensas en piel y mucosas)<sup>11</sup>. En pacientes con un recuento plaquetario <30.000 por microlitro (p/mcL) el riesgo de sangrado varía de un 1-4%/año en pacientes jóvenes, hasta casi el 13%/año en pacientes mayores de 60 años<sup>12,13</sup>. Las hemorragias mucocutáneas son típicas de pacientes con plaquetas por debajo de 20.000 p/mcL mientras que las hemorragias potencialmente más graves como la intracerebral, subaracnoidea o digestiva son mucho menos frecuentes y se producen generalmente con recuentos plaquetarios extremadamente bajos (10.000 p/mcL)<sup>2</sup>. En este punto es

necesario resaltar que el odontólogo puede jugar un papel importante en el diagnóstico de la PTI ya que en algunos casos, como describen Bal y cols.<sup>14</sup> en su trabajo de 2014, las primeras hemorragias se producen en la cavidad bucal en forma de hemorragias gingivales espontáneas.

Además del sangrado, el tratamiento de la PTI basado en fármacos inmunosupresores como se detallará en otro apartado del presente trabajo, estos pacientes tienen una mayor incidencia de infecciones, siendo las complicaciones derivadas del tratamiento una de las causas de muerte<sup>15</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico inicial de PTI el recuento de plaquetas debe ser menor a 100.000 p/mcL y se realiza por exclusión, como indican los documentos de consenso publicados por Rodeghiero y cols.<sup>3</sup> Provan y cols.<sup>11</sup> o más recientemente Sanz y cols.<sup>16</sup> en nuestro país, cuando no existen otras causas de trombocitopenia identificables. La presunción diagnóstica de PTI se alcanza por tanto, cuando historia clínica, examen físico, recuento sanguíneo y examen de frotis de sangre periférica no permiten identificar cualquier otra causa para la trombocitopenia<sup>11</sup>. Cabe destacar que en un 60% de los casos pediátricos existe un antecedente infeccioso, del mismo modo que la vacuna triple vírica (sarampión, rubeola y paperas) se ha asociado con mayor riesgo de PTI<sup>17,18</sup>. En adultos, es recomendable realizar pruebas serológicas para los virus de la Hepatitis C y el VIH ya que la trombocitopenia asociada a estas infecciones puede ser indistinguible a la de la PTI y puede ocurrir años antes del desarrollo de otros síntomas<sup>19</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la PTI ha evolucionado paralelamente al conocimiento de la enfermedad y si en los comienzos fue tratada exclusivamente con fármacos que ralentizaban la destrucción de plaquetas (como inmunosupresores), al creerse que esta era la causa subyacente de la PTI, actualmente se han sumado a estos fármacos nuevos tratamientos cuya diana es el receptor de trombopoyetina, promoviendo la diferenciación y maduración de megacariocitos y la generación de plaquetas, al comprobarse que parte de la etiología de la PTI se basa en el déficit en la producción de las mismas<sup>2</sup>.

Su objetivo es unánime en la literatura y se basa en prevenir las hemorragias alcanzando un recuento plaquetario seguro de entre 20.000 y 30.000 p/mcL minimizando las toxicidades de los fármacos y no en proporcionar al paciente recuentos normales de plaquetas, siendo de hecho la presencia de hemorragias el indicador de inicio del tratamiento de la PTI<sup>16</sup>.

Como indican Sanz y cols.<sup>16</sup> y Provan y cols.<sup>11</sup> el tratamiento de la PTI se puede dividir en dos líneas o fases. La primera línea de tratamiento se basa en la administración de corticoides e inmunomoduladores (Prednisona, Metilprednisolona, Dexametasona e Inmunoglobulinas intravenosas) reservándose un segundo grupo de fármacos y opciones terapéuticas más invasivas (Agonistas del receptor de la trombopoyetina o esplenectomía) para cuando la primera línea fracasa o para reducir la toxicidad del uso prolongado de inmunosupresores.

Respecto a la esplenectomía, es el tratamiento de elección cuando fracasa el resto de tratamientos y principalmente se ha de plantear su realización en pacientes mayores de 65 años que requieran dosis mayores a 0,1mg/kg de corticoides, con más de seis meses de evolución de la enfermedad, considerándose la única opción terapéutica de la PTI<sup>2</sup>. Sin embargo y como afirman Kojouri y cols.,<sup>20</sup> sólo es efectiva en el 60% de los pacientes, mientras que en un 10% adicional únicamente se consigue reducir la farmacología concomitante. El resto de pacientes esplenectomizados sufre recaídas en los dos años siguientes a la intervención o, simplemente, no responde a la misma<sup>2,16</sup>.

Según se realice por laparotomía o por vía laparoscópica la mortalidad de la intervención varía en entre un 1 y un 0,2%<sup>20,21</sup>. A pesar del riesgo de hemorragia que supone un procedimiento quirúrgico como este, autores como Martin-Arnau y cols.,<sup>22</sup> concluyen que se puede realizar mediante laparoscopia con cualquier nivel de plaquetas, incluso con cifras menores a 10.000 p/mcL, aunque se traduzca en una mayor hemorragia intraoperatoria y una mayor estancia hospitalaria.

En los últimos años se han añadido a la segunda línea de tratamiento de la PTI nuevos fármacos entre los que podemos encontrar dos agonistas de la trombopoyetina, Eltrombopag y Romiplostim, aprobados por la Agencia Europea del Medicamento en 2009-2010 para el tratamiento en pacientes adultos refractarios al tratamiento, esplenectomizados sin éxito o en los que la esplenectomía está contraindicada<sup>23,24</sup>.

A pesar de las opciones terapéuticas comentadas, en un 20% aproximadamente de pacientes con PTI los fármacos de primera y segunda línea no consiguen un adecuado manejo de la enfermedad<sup>16</sup> y es necesario acudir a otros fármacos que si bien no son ampliamente utilizados, debido a factores como su potencial toxicidad o su alto coste (un tratamiento con uno de estos fármacos puede ser un 10% superior comparado con un agonista de la trombopoyetina<sup>1</sup>), alguno de ellos pueden repercutir en la actividad odontológica de forma importante como se verá a continuación. Entre este grupo de fármacos podemos encontrar: agentes quimioterápicos (Alcaloides de la vinca, Ciclofosfamida y Azatioprina), inmunomoduladores/supresores (anticuerpos monoclonales: Rituximab y Alemtuzumab; Ciclosporina A y Micofenolato) y otros fármacos de escaso uso como el Danazol, la Dapsona y el trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Por último, y como defienden Salama y cols.,<sup>25</sup> en su trabajo, la trasfusión de concentrados de plaquetas como tratamiento de urgencia en pacientes con PTI es ineficaz a medio plazo, aunque contribuye, sobre todo administrado de forma conjunta con inmunoglobulinas y corticoides al cese rápido de las hemorragias.

## REPERCUSIONES ODONTOLÓGICAS

Las manifestaciones bucales de la PTI incluyen petequias, equimosis y hematomas en la mucosa sobre todo en aquellas zonas sometidas a traumatismos de la masticación como encías, bordes laterales de la lengua y el límite entre paladar duro y blando<sup>26</sup> (Figura).



Figura. Manifestaciones equimóticas en mucosas.

Los pacientes con PTI, como en el caso del resto de coagulopatías, pueden disminuir las medidas de higiene oral por miedo a hemorragias por lo que es posible encontrar más caries y problemas periodontales que en población sana<sup>27</sup>. Esto conlleva la obligación de instruir a estos pacientes en técnicas de higiene que permitan un adecuado control de placa evitando así inflamación gingival que pueda derivar en hemorragias o infecciones que requerirían tratamientos más complejos y agresivos en la siguiente fase.

En lo referente al tratamiento odontológico, existe una falta de evidencia en la literatura sobre qué pautas establecer en estos pacientes ante una cirugía mayor o menor, y por ende un tratamiento dental. Provan y cols.,<sup>11</sup> y Sanz y cols.,<sup>16</sup> establecen en sus documentos de consenso unos recuentos plaquetarios mínimos de 30.000 p/mcL para limpiezas dentales, 50.000 p/mcL en extracciones dentales y cirugía menor, 80.000 p/mcL para cirugía mayor y 100.000 p/mcL para neurocirugía, cirugía oftálmica, prostatectomía o polipectomía intestinal. Bal y cols.,<sup>14</sup> recomiendan realizar los tratamientos odontológicos con recuentos plaquetarios mayores de 50.000 p/mcL y siempre con el conocimiento previo del hematólogo responsable del paciente, mientras que Finucane y cols.,<sup>28</sup> recomiendan incluso consultar con él antes de realizar un bloqueo anestésico dentario inferior con plaquetas por debajo de 30.000 p/mcL.

En cualquier caso medidas hemostáticas locales como el cierre primario de la herida (sutura), esponjas de gelatina o celulosa reabsorbibles o cera de hueso deben ser empleadas para minimizar el riesgo de hemorragia<sup>29</sup>. Los fármacos antifibrinolíticos (ácido tranexámico, 20-25 mg/kg<sup>8</sup> h, o Ácido e-aminocaproico, 50-60 mg/kg<sup>4-6</sup> h) son útiles para el control de hemorragias de las mucosas, menorragia y procedimientos dentales, aunque deben evitarse en caso de sangrado urológico<sup>2</sup>.

Por otro lado, los fármacos que poseen un efecto antiagregante plaquetario como el ácido acetil salicílico y los antiinflamatorios no esteroideos deben ser evitados y, como ya se ha comentado, el uso de corticoides o inmunosupresores para el tratamiento de la PTI indica la utilización de antibióticos postoperatorios a fin de evitar infecciones<sup>27,29</sup>.

Atención especial merecen las repercusiones odontológicas que el tratamiento médico de la PTI puede tener, en especial las derivadas del empleo de la ciclosporina y los anticuerpos monoclonales, principalmente el rituximab.

La ciclosporina es un potente inmunosupresor que produce, entre un 20% y un 35% de los pacientes a los que se les administra, agrandamiento o hiperplasia gingival<sup>30</sup>. Este agrandamiento suele afectar a la cara vestibular de la papila interdental y, tal y como señalan Fabuel y cols.,<sup>31</sup> dificulta la higiene bucal del paciente y le hace más vulnerable a infecciones, caries y enfermedad periodontal. Aunque se han descrito varios tratamientos para la hiperplasia gingival ninguno es completamente eficaz y predecible, siendo necesaria en ocasiones la sustitución de la ciclosporina por otro fármaco<sup>32</sup>. En vista de lo anterior se hace más importante si cabe el adecuado control de placa que se debe realizar en los pacientes con PTI, por un lado y como ya se ha señalado para evitar inflamación gingival que pueda derivar en hemorragias, y por otro porque la eliminación de la placa y de irritantes locales ha demostrado ser beneficiosa para evitar la hiperplasia gingival<sup>33</sup>.

Más graves pueden ser los efectos secundarios del rituximab. La osteonecrosis de maxilar y mandíbula secundaria a la administración de fármacos está ampliamente documentada y entre ellos dos, los bifosfonatos y un anticuerpo monoclonal, el denosumab, son los responsables de gran parte de los casos. Aunque el mecanismo de acción del rituximab difiere del denosumab, ambos pertenecen al mismo grupo farmacológico, y el rituximab, además de provocar náuseas, hiperten-

sión y prurito en un tercio de los pacientes, e infecciones, sobre todo respiratorias, en hasta un 39% de los pacientes en los que se administra, ha sido señalado como posible fármaco de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis por fármacos<sup>34</sup>. En el año 2012 Baur y cols.,<sup>35</sup> describen por primera vez un caso de osteonecrosis mandibular en un paciente con tratamiento con rituximab y altas dosis de corticoides y dos años después, Allegra y cols.,<sup>34</sup> aportan un nuevo caso. A pesar de ello, y como indican los autores anteriormente descritos, a día de hoy existe una falta de evidencia científica suficiente que permita incluir al rituximab en la lista de fármacos de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis maxilar o mandibular. En cualquier caso, la prudencia del odontólogo y la comunicación estrecha y directa con el médico responsable del tratamiento de la PTI debe guiar el procedimiento dental.

## CONCLUSIONES

El conocimiento de las características básicas de la PTI es fundamental para evitar complicaciones durante los tratamientos odontológicos. La petición del recuento plaquetario previamente al procedimiento y su tratamiento farmacológico debe ser obligatorio, y su correcta interpretación y manejo constituirán el factor determinante a la hora de completar con éxito el tratamiento odontológico.



## BIBLIOGRAFÍA

1. López MF, Mingot ME, Valcárcel D, Vicente-García V, Perrin A, Campos-Tapias I. Coste por paciente con respuesta a romiplostim y rituximab en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria en España. *Med Clin (Barcelona)* 2015; 144 (9): 389-96.
2. Lozano ML, Vicente V. Tratamiento de la púrpura inmune primaria. *Med Clin (Barcelona)* 2014; 142 (9): 399-405.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, y cols. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-93.
4. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol* 2009; 83: 83-9.
5. Schoonen W, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutsstein M, Mowat F, y cols. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2009; 145: 235-44.
6. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
7. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 515-9.
8. George JN, Woolf SH, Raskob GE y cols. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
9. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-96.
10. Zeller B, Helgestad J, Hellebostad M y cols. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 551-8.
11. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, y cols. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
12. Djulbegovic B, Cohen Y. The natural history of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 2282-3.
13. Cohen YC, Djulbegovic B, Shama-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1630-8.
14. Bal MV, Koyuncuoglu CZ, Saygun I. Immune thrombocytopenic purpura presenting as unprovoked gingival hemorrhage: a case report. *Open Dent J* 2014; 8: 164-7.
15. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, de Rossi G, Leone G, Gugliotta L, y cols. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: A GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109: 1401-7.
16. Sanz MA, Vicente-García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, y cols. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barcelona)* 2012; 138 (6): 261.e1-261.e17.
17. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, y cols. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143 (5): 605-8.
18. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001; 84 (3): 227-9.
19. Liebman HA, Stasi R. Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14 (5): 557-73.
20. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: A systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-34.
21. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 2549-54.
22. Martín-Amáu B, Turrado-Rodríguez V, Tartaglia E, Bollo-Rodríguez J, Targarona EM, Trias-Folch M. Impact of preoperative platelet count on perioperative outcome after laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Cir Esp* 2016; 94 (7): 399-403.
23. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, y cols. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403.
24. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, y cols. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-8.
25. Salama A, Kiesewetter H, Kalus U, Movassaghi K, Meyer O. Massive platelet transfusion is a rapidly effective emergency treatment in patients with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008; 100: 762-5.
26. Sangwan A, Tewari S, Narula SC, Sharma RK, Sangwan P. Significance of periodontal health in primary immune thrombocytopenia: a case report and review of literature. *J Dent (Tehran)* 2013; 10: 197-202.
27. Gupta A, Epstein JB, Cabay RJ. Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. *J Can Dent Assoc* 2007; 73: 77-83.
28. Finucane D, Fleming P, Smith O. Dentoalveolar trauma in a patient with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report. *Pediatr Dent* 2004; 26: 352-4.
29. Vaisman B, Medina AC, Ramirez G. Dental treatment for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report of two cases. *Int J Paediatr Dent* 2004; 14: 355-62.
30. Elkabir MA, El-Zehery RR, Mourad MI, Soliman O, Helal ME, Refai AK, y cols. Efficacy of azythromycin and metronidazole combined therapy on rats gingival overgrowth induced by ciclosporine-A: an experimental animal study. *J Oral Biol Craniofac Res* 2016; 6(3): 219-26.
31. Fabuel LC, Esteve CG, Pérez MG. Dental management in transplant patients. *J Clin Exp Dent* 2011; 3:435.
32. Mishra MB, Khan ZY, Mishra S. Gingival overgrowth and drug association: a review. *Indian J Med Sci* 2011; 65: 73-82.
33. Seymour RA, Smith DG. The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 107-10.
34. Allegra A, Oteri G, Alonci A, Bacci F, Penna G, Minardi V, y cols. Association of osteonecrosis of the jaws and POEMS syndrome in a patient assuming rituximab. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; 42 (4): 279-82.
35. Baur DA, Weber JM, Collette DC, Dhaliwal F, Quereshy F. Osteonecrosis of the jaws unrelated to bisphosphonate exposure: a series of 4 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70 (12): 2802-8.