

## Experiencia con denosumab en el tratamiento de enfermedades óseas en pediatría en un hospital de tercer nivel

Ana Feller<sup>1</sup> , Mariana Aziz<sup>1</sup> , Silvia Gil<sup>1</sup> , Daniela Fortunati<sup>2</sup> , Marianela Viso<sup>2</sup> ,  
María de los Ángeles Insúa Beverina<sup>3</sup> , Natalia Bermejo<sup>4</sup> , Ianina Soria<sup>5</sup> , Adriana Rosé<sup>2</sup> ,  
Marta Ciaccio<sup>1</sup> , Gisela Viterbo<sup>1</sup> 

### RESUMEN

Denosumab demostró mejorar la morbilidad posquirúrgica de neoplasias óseas líticas con alta expresión de RANK-L en formas resecables y detener la progresión en irresecables; se reportaron efectos adversos intra- y postratamiento.

Se realizó un estudio prospectivo y descriptivo, que incluyó 6 pacientes con neoplasias óseas líticas tratados con denosumab, con edad mediana de inicio de 7,4 años y relación masculino/femenino de 5/1. Cinco presentaron respuesta favorable. Todos presentaron hipocalcemia e hipofosfatemia intratratamiento que requirieron ajuste de los suplementos de calcio y ergo/colecalciferol (6/6), adición de calcitriol (5/6) y sales de fósforo (3/6).

Se evidenciaron bandas metafisarias en 4/6, no se registraron fracturas y en la mayoría no se observó compromiso del crecimiento.

Cuatro pacientes presentaron hipercalcemia postratamiento, siendo factores de riesgo la menor edad de inicio, mayor número de dosis y bandas metafisarias.

**Palabras clave:** denosumab; hipercalcemia; neoplasias óseas; quistes óseos aneurismáticos; tumor de células gigantes.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10708>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10708.eng>

**Cómo citar:** Feller A, Aziz M, Gil S, Fortunati D, Viso M, Insúa Beverina M, et al. Experiencia con denosumab en el tratamiento de enfermedades óseas en pediatría en un hospital de tercer nivel. *Arch Argent Pediatr.* 2025;e202510708. Primero en Internet 14-AGO-2025.

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup> Servicio de Hematología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Materno Infantil, Salta, Argentina; <sup>4</sup> Servicio de Endocrinología, CEPSE Eva Perón, Santiago del Estero, Argentina; <sup>5</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital de la Madre y el Niño, La Rioja, Argentina.

**Correspondencia para Ana Feller:** [endocrinologia.feller@gmail.com](mailto:endocrinologia.feller@gmail.com).

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 31-3-2025

**Aceptado:** 26-6-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

El receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK por sus siglas en inglés) es una proteína de membrana expresada en la superficie de los osteoclastos que interviene en su diferenciación, supervivencia y funcionalidad. Es estimulado por el ligando de RANK (RANK-L por sus siglas en inglés) favoreciendo la resorción<sup>1-3</sup> y es inhibido por la osteoprotegerina (OPG por sus siglas en inglés).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal de administración subcutánea que actúa uniéndose a RANK-L e inhibiendo la interacción con RANK, lo que reduce la resorción ósea. Fue indicado inicialmente para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y se ha expandido a otras condiciones óseas.<sup>2</sup>

El quiste óseo aneurismático (QOA), el tumor de células gigantes (TCG) y la lesión central de células gigantes (LCCG) son neoplasias óseas líticas caracterizadas por abundantes células gigantes multinucleadas con alta expresión de RANK-L<sup>4,5</sup> que favorecen la expansión tumoral y la destrucción local, pudiendo atravesar la cortical ósea y causar fracturas.<sup>6,7</sup> El TCG puede a su vez presentar transformación maligna y desarrollar metástasis.<sup>2,8</sup>

El tratamiento con denosumab en estos tumores tiene por objetivo aumentar su osificación. Múltiples estudios demostraron su gran eficacia para mejorar la morbilidad posquirúrgica en formas resecables y detener la progresión en formas irreseables,<sup>6,7,9,10</sup> con buena tolerancia. Existen datos limitados de su uso en pacientes en crecimiento. Se reportaron efectos adversos durante el tratamiento (hipocalcemia, hipofosfatemia y depósitos de calcio y fósforo metafisarios visibles en radiografías como bandas hiperdensas) y luego de su suspensión (hipercalcemia de rebote). Además, existe especial preocupación acerca del compromiso del crecimiento lineal y el riesgo de fracturas en la zona de interfase entre el hueso sano y los depósitos metafisarios.<sup>2,7</sup>

A fines de 2023 se publicó una recomendación de expertos de seis países<sup>7</sup> sobre el tratamiento con denosumab en desórdenes relacionados al RANK-L en niños y adolescentes. Se definieron protocolos de seguimiento y se incorporó el uso de bifosfonatos (pamidronato/zoledronato) como antirresortivos de acción prolongada para la prevención de la hipercalcemia de rebote.

En 2022 se extendió el uso de denosumab en el Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr.

Juan P. Garrahan para menores de 18 años con QOA, TCG y LCCG. Dada la escasa información reportada hasta ese momento, iniciamos un estudio prospectivo con el objetivo de evaluar la frecuencia de efectos adversos, así como las estrategias terapéuticas empleadas para su manejo. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Revisor y de Ética en Investigación (CREI) con el registro 1700. Se realizó el seguimiento desde febrero de 2022 hasta diciembre de 2024.

La indicación, dosis y posología de denosumab fueron decididas por Oncología según las recomendaciones bibliográficas.<sup>7</sup> Se realizaron controles de crecimiento periódicos, laboratorios de perfil fosfocálcico previo a iniciar el tratamiento y antes de cada dosis, y radiografías de miembros inferiores (a los 12 meses o antes si se producía hipercalcemia).

Todos iniciaron dieta rica en lácteos, suplementación con carbonato de calcio (500-1000 mg/día de calcio elemental según la edad) y profilaxis con ergo/colecalciferol 1000-1500 UI/día en suficiencia de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] o tratamiento con 3000 UI/día en deficiencia.

Se realizaron ajustes de acuerdo a los laboratorios de control previos a cada infusión y los controles de 25(OH)D trimestrales. En hipocalcemia leve, se aumentaron suplementos de carbonato de calcio por 48-72 horas posinfusión. En hipocalcemia moderada, el aumento se indicó de forma permanente. En hipocalcemia persistente y/o con aumento de hormona paratiroidea (PTH), se adicionó calcitriol. En hipofosfatemia persistente, se indicó tratamiento con sales de fósforo. En hipocalcemia o hipofosfatemia graves, se indicó corrección intravenosa según normas CIME.<sup>11</sup>

Al suspender el tratamiento, se dieron pautas de alarma e indicación de control de laboratorio mensual.

Se analizaron las siguientes variables:

- Demográficas: edad de inicio de tratamiento y suspensión, sexo, tipo de tumor primario y localización.
- Tratamiento con denosumab: dosis (en mg/m<sup>2</sup> y absoluta) y número de dosis recibidas.
- Bioquímicas: calcemia, fosfatemia, 25(OH)D y PTH.
- Clínicas: peso y talla al inicio y fin del tratamiento, reporte de fracturas, presencia de síntomas de hipocalcemia, hipercalcemia o hipofosfatemia.
- Imágenes: presencia de bandas metafisarias

visibles como zonas hiperdensas en radiografías.

- Terapéuticas: tipo de fármaco y dosis.

### DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

#### Datos demográficos y del tratamiento con denosumab

Se incluyeron 6 pacientes tratados con denosumab (*Tabla 1*), con edad mediana de inicio de tratamiento de 7,4 años (rango 3,25-15) y relación sexo masculino/femenino 5/1.

El paciente 5 presentó comportamiento maligno con metástasis pulmonar (con necesidad de quimioterapia sistémica) y el 6 tenía diagnóstico previo de síndrome de Noonan.

Las imágenes de los tumores primarios se observan en la *Figura 1*.

Los pacientes realizaron ciclos semanales durante el primer mes y mensuales durante los meses subsiguientes, a 70 mg/m<sup>2</sup>/dosis (máxima de 120 mg), con mediana de 18 dosis (rango 7-22).

#### Respuesta clínica e imagenológica al tratamiento con denosumab

Todos los pacientes, excepto el 5 con TCG, presentaron respuesta favorable al tratamiento con denosumab (*Tabla 1*). Dicha respuesta (por clínica y/o imágenes) se evidenció durante los primeros ciclos de tratamiento (entre 3 y 5). En 2 pacientes se alcanzó la reseccabilidad del tumor y en 3 pacientes, el control local con mejoría sintomática (*Figura 2*).

Ninguno presentó hasta el momento recidiva o progresión, con una mediana de seguimiento desde el inicio del tratamiento de 32 meses (rango 15-39).

#### Efectos adversos intratratamiento con denosumab

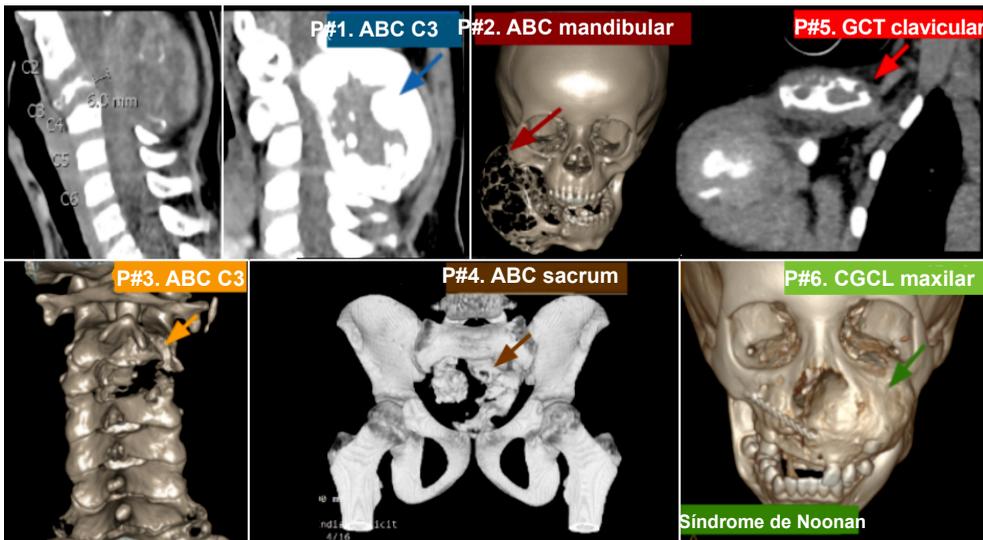
Todos los pacientes presentaron hipocalcemia e hipofosfatemia (valor mínimo de 7,5 mg/dl y 2,2 mg/dl respectivamente). La hipocalcemia se presentó luego de una mediana de 1,5 dosis (rango 1-6) y la hipofosfatemia luego de 1 dosis

TABLA 1. Variables demográficas y del tratamiento con denosumab

Paciente	Diagnóstico		Sexo	Edad de inicio de denosumab (años)	Edad de finalización de denosumab (años)	Tratamiento con denosumab		
	Tumor	Localización				Número de dosis (n)	Respuesta de imágenes	Respuesta clínica
P1	QOA	C3	M	5,83	7,58	22	Posciclo N.º 3 aumentó diámetro anteroposterior del canal espinal con estabilidad del tamaño tumoral y aumento de la densidad ósea periférica.	Posciclo N.º 3 retiro de halo chaleco.
P2	QOA	Mandibular	M	4,08	4,5	7	Posciclo N.º 4 leve incremento en la esclerosis/osificación excéntrica y de algunos tabiques de la lesión, sin cambios significativos en el volumen.	Posciclo N.º 2 mejoría del dolor y de la apertura bucal. Posciclo N.º 4 posibilidad de exéresis tumoral.
P3	QOA	C3	M	15	17,25	18	Posciclo N.º 5 reacción esclerótica ósea difusa y disminución del compromiso de partes blandas.	Posciclo N.º 5 retiro de halo chaleco.
P4	QOA	Sacro	M	9,08	10,75	18	ND	Mejoría del dolor.
P5	TCG	Clavicular	F	3,25	3,91	10	Posciclo N.º 3 progresión del tumor primario y de las lesiones metastásicas.	Aumento clínico del tamaño tumoral.
P6	LCCG	Maxilar	M	10,83	12,16	19	Posciclo N.º 6 leve reducción en el tamaño y marcado incremento de la densidad y leve incremento del espacio aéreo en ambas fosas nasales.	Posciclo N.º 2 reducción clínica del tamaño tumoral. Posciclo N.º 15 posibilidad de exéresis tumoral (aguarda resolución quirúrgica).

P: paciente; QOA: quiste óseo aneurismático; TCG: tumor de células gigantes; LCCG: lesión central de células gigantes; C3: tercera vértebra cervical; M: masculino; F: femenino; ND: no disponible.

FIGURA 1. Estudios de imágenes de los seis pacientes previo a iniciar denosumab



P: paciente; QOA: quiste óseo aneurismático; TCG: tumor de células gigantes; LCCG: lesión central de células gigantes; C3: tercera vértebra cervical. Las flechas señalan el tumor primario.

FIGURA 2. Tomografía axial computada del paciente 1 previo al tratamiento y a los 12 meses de denosumab



A la izquierda, se observa formación expansiva con epicentro en C3 que mide 56 × 74,3 × 54,8 mm y compromete todo el cuerpo de la vértebra, disminuyendo el espacio del canal medular a 6 mm con desplazamiento de la médula hacia anterior. A la derecha, se observa marcado aumento en la densidad de los sectores periféricos de la lesión con incremento del diámetro anteroposterior del canal medular a 11,1 mm.

(rango 1-6). Fueron asintomáticos, exceptuando un paciente que presentó síntomas leves de hipocalcemia. La PTH durante la hipocalcemia se encontraba disponible en 3/6 pacientes con un rango 145-456 pg/ml (valor normal <95).

Estos efectos adversos requirieron el ajuste de los suplementos de carbonato de calcio y ergo/colecalciferol en todos los casos, la adición de calcitriol en 5/6 pacientes y sales de fósforo en 3/6. Las dosis medias de tratamiento fueron 79,6 mg/kg/día (41,9 DE) para calcio elemental, 3000 UI/día para ergo/colecalciferol, 56,7 ng/kg/día (22,7 DE) para calcitriol y 36 mg/kg/día

(7,6 DE) para sales de fósforo.

**Efectos adversos postratamiento con denosumab**

Cuatro pacientes presentaron hipercalcemia de rebote, de los cuales solo 1 había recibido bifosfonato preventivo siguiendo las normas publicadas a fines de 2023.<sup>7</sup> Dos de seis pacientes nunca presentaron hipercalcemia y no habían recibido tratamiento preventivo.

Los pacientes que desarrollaron hipercalcemia iniciaron el tratamiento a una mediana de edad de 7,4 años (rango 3,25-10,83) y recibieron

una mediana de 18,2 dosis (rango 10-22). En todos los casos, los niveles de PTH durante la hipercalcemia fueron inferiores a 20 pg/ml.

Los 3 pacientes que desarrollaron hipercalcemia y no recibieron bifosfonatos preventivos presentaron hipercalcemia grave sintomática (mediana de 17 mg/dl, con rango estrecho de 16,4-17), detectada con una mediana de tiempo desde la suspensión del denosumab de 15 semanas (rango 6-16). Los síntomas más frecuentes fueron gastrointestinales, alteración de la función renal y astenia/adinamia. Todos fueron tratados con hiperhidratación, furosemida y bifosfonatos (entre 2 y 4 dosis) según respuesta.

En el paciente 6 se indicó tratamiento

preventivo con bifosfonatos (zoledronato 0,025 mg/kg/dosis) a las 4 y 8 semanas posteriores a la última administración de denosumab. Recibió la primera dosis correctamente, pero no la segunda debido a dificultades familiares en el acceso a la atención médica. A las 15 semanas del último denosumab, se detectó una hipercalcemia moderada asintomática (13,4 mg/dl), que respondió favorablemente a una nueva dosis de zoledronato, con normalización posterior de los valores de calcemia.

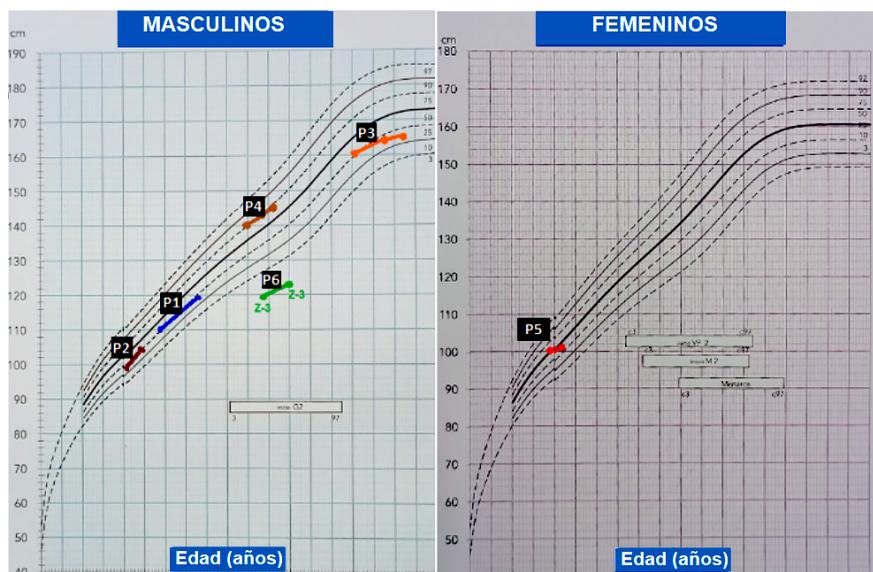
Las radiografías evidenciaron bandas metafisarias en 4/6 pacientes (Figura 3).

No se registraron fracturas intra- ni

FIGURA 3. Evidencia de bandas metafisarias en miembros inferiores en paciente 1



FIGURA 4. Evaluación del crecimiento lineal



postratamiento.

En la mayoría de los pacientes, no se observó compromiso del crecimiento durante el tratamiento con denosumab, excepto en el 5, que requirió quimioterapia debido al comportamiento metastásico (Figura 4). El paciente 6 presentó talla baja secundaria a síndrome de Noonan, manteniendo un valor de -3 DE tanto antes como después del tratamiento.

Los datos de evaluación del metabolismo fosfocálcico pre-, intra- y postratamiento se detallan en Tabla 2.

### DISCUSIÓN

Como se reporta en la bibliografía, nuestra cohorte evidenció predominio masculino en QOA, pero no en TCG.<sup>12,13</sup> Solo un paciente presentó un síndrome de predisposición (síndrome de Noonan, entidad que tiene asociación con LCCG).<sup>14</sup>

Las dosis y las posologías del denosumab fueron las recomendadas<sup>7</sup> y los pacientes presentaron beneficios clínicos.

En el esqueleto pediátrico sano, existe un acoplamiento entre la formación y la resorción ósea, a favor de la primera, en un proceso denominado modelado.<sup>2</sup> Denosumab es un potente inhibidor de la resorción no solo a nivel intratumoral, sino también en el hueso sano, generando una profunda alteración en este

equilibrio. El aumento de los requerimientos de calcio y fósforo causados por la osificación del tumor y la imposibilidad de obtenerlos desde los depósitos en el esqueleto (por el efecto antirresortivo del fármaco) conducen a la necesidad de incorporar suplementos de estos minerales. A pesar de la suplementación recibida, todos nuestros pacientes presentaron hipocalcemia e hipofosfatemia, pero fueron en su mayoría asintomáticas, sin necesidad de correcciones intravenosas.

La adecuación del tratamiento para corregir la hipocalcemia, mediante el aumento del suplemento de calcio, ergo/colecalciferol y la adición de calcitriol, también permitió mejorar la hipofosfatemia. Esto podría atribuirse al descenso de los niveles de PTH, lo que reduce el efecto fosfatúrico de esta y favorece la normalización de la fosfatemia, requiriendo sales de fósforo solo en formas refractarias a estas medidas. No encontramos reportes en la bibliografía del uso de calcitriol para la prevención de hipocalcemia e hipofosfatemia, pero podría ser una estrategia prometedora en futuros pacientes.

Luego de la administración de denosumab, la etiología de la hipercalcemia es producida por la pérdida abrupta del efecto antirresortivo (dada su rápido efecto *on-off*) en pacientes con alto *turnover* óseo,<sup>7</sup> que conduce a un aumento de la calcemia que excede la capacidad renal de

TABLA 2. Evaluación del metabolismo fosfocálcico pre-, intra- y postratamiento

Paciente (P)	PRETRATAMIENTO			INTRATRATAMIENTO								POSTRATAMIENTO			
	Déficit de 25(OH)D	Ergo/colecalciferol (UJ/día)	Calcio elemental (mg/día)	Déficit de 25(OH)D	25(OH)D mínima (ng/ml)	Hipocalcemia	Ciclos hasta primer hipocalcemia (n)	Calcemia mínima (mg/dl)	Hipofosfatemia	Ciclos hasta primer hipofosfatemia (n)	F osfatemia mínima (mg/dl)	Hipercalcemia	Tiempo hasta primer hipercalcemia (semanas)	Bandas metafisarias	Fraduras
P1	SÍ	3000	1000	-	9,1	SÍ	3	8	SÍ	6	2,6	SÍ	15	SÍ	NO
P2	NO	1000	500	SÍ	17,3	SÍ	2	7,6	SÍ	1	3	NO	-	NO	NO
P3	SÍ	3000	500	-	10,1	SÍ	1	7,9	SÍ	1	2,4	NO	-	NO	NO
P4	NO	1500	1000	SÍ	ND	SÍ	1	7,5	SÍ	6	2,3	SÍ	16	SÍ	NO
P5	NO	1200	500	SÍ	16,5	SÍ	1	7,7	SÍ	1	2,2	SÍ	6	SÍ	NO
P6	NO	1000	1000	SÍ	16,2	SÍ	6	8,5	SÍ	1	2,5	SÍ	15	SÍ	NO

ND: no disponible.

excreción de calcio. Este fue el efecto adverso más grave en nuestra cohorte, con riesgo de vida. Los factores de riesgo parecen incluir menor edad al inicio del tratamiento, mayor número de dosis administradas y presencia de bandas metafisarias en radiografías que se correlacionan con el mayor depósito óseo. El tiempo de detección fue algo menor que los reportes previos y en pacientes sin zelodronato preventivo fue grave y sintomática, con necesidad de internación y uso de bifosfonatos.

Siguiendo las últimas recomendaciones, la administración preventiva de zoledronato fue indicada en el paciente 6. Dado el retraso en la administración de la segunda dosis, no se pudo evitar la hipercalcemia, pero esta se presentó con valores menores (13,6 vs. 17 mg/dl) y de manera asintomática. La hipercalcemia podría ser prevenible con un esquema adecuado de bifosfonatos en futuros pacientes.

La hipercalcemia de rebote y las bandas metafisarias no se presentaron en el paciente 2 (que solo recibió 7 dosis) ni en el 3 (con 15 años y fusión metafisaria al iniciar denosumab).

No observamos compromiso del crecimiento secundario a denosumab y no se registraron fracturas intra- ni postratamiento.

Aún se desconoce la duración óptima del tratamiento con denosumab. Existen reportes de tratamientos de tan solo 3 a 6 meses de duración que han sido eficaces para inducir una remisión sostenida.<sup>15,16</sup> Un régimen de tratamiento menos intenso permitiría reducir el riesgo de hipercalcemia de rebote. Sin embargo, es necesario realizar más estudios, en particular estudios aleatorios multicéntricos.

Las limitaciones de nuestro trabajo fueron el escaso número de pacientes, las diferentes etiologías involucradas y la falta de seguimiento a largo plazo.

En nuestra experiencia, denosumab se asoció con efectos adversos intra- y postratamiento. Dados los buenos resultados oncológicos, creemos muy importante continuar desarrollando estrategias para minimizar los efectos adversos asociados a denosumab. ■

## REFERENCIAS

- Jähn K, Bonewald LF. Bone Cell Biology: Osteoclasts, Osteoblasts, Osteocytes. In Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H (edt). *Pediatric Bone*. 2nd ed. Waltham, MA: Academic Press, 2012:1-8.
- Boyce AM. Denosumab: An Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):283-92.
- Choe M, Smith V, Okcu MF, Wulff J, Gruner S, Huisman T, et al. Treatment of central giant cell granuloma in children with Denosumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(3):e28778.
- Restrepo R, Zahrah D, Pelaez L, Temple HT, Murakami JW. Update on aneurysmal bone cyst: pathophysiology, histology, imaging and treatment. *Pediatr Radiol*. 2022;52(9):1601-14.
- Maximen J, Robin F, Tronchot A, Rossetti A, Ropars M, Guggenbuhl P. Denosumab in the management of Aneurysmal bone cyst. *Joint Bone Spine*. 2022;89(1):105260.
- Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1384-90.
- Vanderniet JA, Szymczuk V, Högl W, Beck-Nielsen SS, Uday S, Merchant N, et al. Management of RANKL-mediated disorders with Denosumab in children and adolescents: a global expert guidance document. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(5):1371-82.
- Borkowska AM, Szumera-Ciećkiewicz A, Szostakowski B, Pieńkowski A, Rutkowski PL. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Multidisciplinary Medical Management Based on Pathophysiological Mechanisms and Real-World Evidence. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2290.
- Raux S, Bouhamama A, Gaspar N, Brugieres L, Entz-Werlé N, Mallet C, et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(6):1181-5.
- Wang D, Tang X, Shi Q, Wang R, Ji T, Tang X, et al. Denosumab in pediatric bone disorders and the role of RANKL blockade: a narrative review. *Transl Pediatr*. 2023;12(3):470-86.
- Electrolitos (actualización 2022). *Boletín CIME*. 2022;VII(35). [Consulta: 17 de febrero de 2025]. Disponible en: [https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/Electrolitos%20\(actualizacion%202022\).pdf](https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/cime/Electrolitos%20(actualizacion%202022).pdf)
- Carpenter TO. Disorders of Mineral Metabolism in Childhood. In Rosen CJ. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Wiley-Blackwell, 2013: 651-8.
- Deventer N, Deventer N, Gosheger G, de Vaal M, Vogt B, Budny T. Current strategies for the treatment of solitary and aneurysmal bone cysts: A review of the literature. *J Bone Oncol*. 2021;30:100384.
- Mazo Amorós C, Encinas Bascones A, Camacho Leone R, De la Sen Corcuera Ó, Barone S, De Pedro Marina M. Central giant cell granuloma: Off-label treatment with Denosumab in a patient with Noonan syndrome. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2024;125(1):101640.
- Palmerini E, Ruggieri P, Angelini A, Boriani S, Campanacci D, Milano GM, et al. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: A case series with preliminary results. *Tumori*. 2018;104(5):344-51.
- DENO Research Group, De la Calva C, Angulo M, Gonzalez Rojo P, Peiró A, Machado P, et al. Do Unresectable Giant Cell Tumors of Bone Treated With Denosumab Progress After Discontinuation of Treatment?. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2025;8(1):e70117.