Tratamiento de denosumab en granuloma central de células gigantes de los maxilares en pacientes pediátricos - scoping review

Denosumab treatment in central giant cell granuloma of the jaws in pediatric patients – a scoping review

DOI: 10.46932/sfjdv6n7-041

Received on: Jun 20th, 2025
Accepted on: Jul 15th, 2025

Dominga Ladevig
Cirujana Dentista
Institución: Universidad Del Desarrollo
Dirección: Las Condes, Región Metropolitana, Santiago de Chile
Correo electrónico: domingaladevig@gmail.com

Sofía Díaz Abarza
Cirujana Dentista
Institución: Universidad Del Desarrollo
Dirección: Las Condes, Región Metropolitana, Santiago de Chile
Correo electrónico: sofiadiazabarza@gmail.com

José Tomás Venegas Daziano
Cirujano Dentista
Institución: Universidad Del Desarrollo
Dirección: Las Condes, Región Metropolitana, Santiago de Chile
Correo electrónico: jovenegasd@udd.cl

Nicolás Monsalves Morales
Cirujano Dentista
Institución: Universidad de los Andes
Dirección: Las Condes, Región Metropolitana, Santiago de Chile
Correo electrónico: namonsalves@miuandes.cl

Felipe Tomás Estrada Cáceres
Cirujano Dentista
Institución: Universidad Del Desarrollo
Dirección: Las Condes, Región Metropolitana, Santiago de Chile
Correo electrónico: festradac@udd.cl

RESUMEN
El granuloma central de células gigantes (GCCG) es una lesión osteolítica benigna pero potencialmente agresiva que afecta principalmente a los maxilares en población pediátrica. Dada la morbilidad de la cirugía en pacientes en crecimiento, se ha propuesto el uso de denosumab como alternativa terapéutica en casos extensos o recurrentes. El objetivo de esta revisión de alcance fue evaluar la eficacia y seguridad del denosumab en el tratamiento del GCCG maxilar en niños y adolescentes. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed y Google Scholar, identificando 13 estudios publicados entre

2014 y 2025, que incluyeron un total de 30 pacientes menores de 18 años. Los resultados mostraron una alta tasa de remisión clínica (90 %), formación ósea (85 %) y reducción tumoral, especialmente en lesiones mayores a 80 cm³. Las complicaciones más relevantes fueron la hipercalcemia de rebote y la necesidad de transición terapéutica con bifosfonatos. No se reportaron casos de osteonecrosis mandibular. Si bien la evidencia es prometedora, se basa en estudios con bajo nivel de evidencia, principalmente reportes de caso. Se concluye que denosumab es una opción efectiva y relativamente segura en el GCCG pediátrico en casos seleccionados, pero requiere seguimiento multidisciplinario prolongado y protocolos estandarizados. Son necesarias investigaciones prospectivas para consolidar su rol terapéutico y minimizar riesgos metabólicos.

Palabras clave: denosumab, granuloma de células gigantes, pediatría, cirugía maxilofacial.

ABSTRACT
Central giant cell granuloma (CGCG) is a benign yet potentially aggressive osteolytic lesion that primarily affects the jaws in pediatric populations. Given the morbidity of surgery in growing patients, denosumab has emerged as a therapeutic alternative in extensive or recurrent cases. This scoping review aimed to assess the efficacy and safety of denosumab in treating maxillary CGCG in children and adolescents. A systematic search in PubMed and Google Scholar identified 13 studies published between 2014 and 2025, including 30 patients under 18 years. Results showed high rates of clinical remission (90%), new bone formation (85%), and tumor volume reduction, particularly in lesions larger than 80 cm³. The most notable complications included rebound hypercalcemia and the need for therapeutic transition to bisphosphonates. No cases of jaw osteonecrosis were reported. Although evidence appears promising, it is primarily based on low-level studies such as case reports. Denosumab is concluded to be an effective and relatively safe option in selected pediatric CGCG cases, but it requires prolonged multidisciplinary follow-up and standardized treatment protocols. Further prospective research is essential to establish its therapeutic role and minimize metabolic risks.

Keywords: denosumab, giant cell granuloma, pediatrics, maxillofacial surgery.

1 INTRODUCCIÓN

El granuloma central de células gigantes (GCCG) es una lesión benigna osteolítica que afecta principalmente los huesos maxilares, especialmente la mandíbula, y se caracteriza por la proliferación de células mononucleares y células gigantes multinucleadas en un estroma mesenquimatoso (Ahmed & Naidu, 2021; Boffano et al., 2025; Chi et al., 2025; Miguita et al., 2022) . Aunque es benigno, puede mostrar un comportamiento localmente agresivo, con destrucción ósea, expansión cortical y, en algunos casos, síntomas como dolor, parestesias, movilidad dental y recidiva tras

tratamiento (Ari et al., 2024; Boffano et al., 2025; Capucha et al., 2024; Chi et al., 2025; Shrestha et al., 2021) .

El GCCG se clasifica en subtipos no agresivo y agresivo. El subtipo agresivo se asocia con crecimiento rápido, dolor, resorción radicular, perforación cortical y mayor tasa de recurrencia tras tratamiento quirúrgico (Ari et al., 2024; Boffano et al., 2025; Capucha et al., 2024; Chi et al., 2025). Radiológicamente, suele presentarse como una lesión radiolúcida unilocular o multilocular, con adelgazamiento o destrucción de la cortical ósea (Shrestha et al., 2021). Histológicamente, el GCCG muestra una mezcla de células gigantes multinucleadas y células mononucleares, con áreas de hemorragia, depósitos de hemosiderina y, ocasionalmente, formación de hueso nuevo (Ahmed & Naidu, 2021; Miguita et al., 2022). Estudios recientes han identificado mutaciones en genes como TRPV4, KRAS y FGFR1 en las células estromales, lo que sugiere un origen neoplásico y potenciales dianas terapéuticas (Miguita et al., 2022).

El diagnóstico diferencial incluye otras lesiones de células gigantes como el tumor de células gigantes del hueso, el quiste óseo aneurismático y el tumor pardo del hiperparatiroidismo. La ausencia de mutaciones en H3F3A y de reordenamientos en USP6 ayuda a diferenciar el GCCG de estas entidades (Ahmed & Naidu, 2021; Chi et al., 2025).

El tratamiento principal es quirúrgico, generalmente mediante curetaje, aunque en lesiones agresivas o recurrentes pueden emplearse terapias adyuvantes como inyecciones intralesionales de corticoides, calcitonina o denosumab (Ari et al., 2024; Jerkins et al., 2016).

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige y se une al ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa-B (RANKL), una citocina clave necesaria para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. Al inhibir RANKL, denosumab suprime la resorción ósea mediada por osteoclastos, lo que conduce a un aumento de la masa y la fuerza ósea en los compartimentos óseos corticales y trabeculares (Camacho et al., 2020; Guise & Wysolmerski, 2022; Walker & Shane, 2023). Los efectos adversos de este medicamento incluyen, dolor musculoesquelético, infecciones de la piel, erupciones cutáneas y, raramente, osteonecrosis de la mandíbula (ONJ) y fracturas femorales atípicas (FFA).También existe un riesgo de pérdida ósea rápida y fracturas vertebrales por rebote al suspender el tratamiento, lo que requiere un tratamiento continuo

o la transición a un bifosfonato para mantener la densidad mineral ósea y la protección contra fracturas.

La tasa de recurrencia del GCCG varía, siendo mayor en las formas agresivas (Ari et al., 2024; Boffano et al., 2025; Capucha et al., 2024). El seguimiento radiológico prolongado es recomendable debido al riesgo de recidiva (Boffano et al., 2025; Capucha et al., 2024).

El tratamiento con denosumab en granuloma central de células gigantes (GCCG) en la población pediátrica se reserva para casos extensos, agresivos o de difícil manejo quirúrgico, dada la morbilidad asociada a la cirugía en niños en crecimiento. El esquema más utilizado en niños consiste en denosumab subcutáneo a dosis de 70 mg/m² cada 4 semanas, ajustando la dosis al área de superficie corporal, con suplementación de calcio y vitamina D durante el tratamiento para prevenir hipocalcemia (Choe et al., 2021; Vanderniet et al., 2022). La duración del tratamiento varía, pero suele oscilar entre 8 y 22 meses según la respuesta clínica y radiológica (Chesover et al., 2025).

La respuesta al denosumab en niños es generalmente favorable, con mineralización y estabilización de la lesión en la mayoría de los casos. Sin embargo, la principal complicación es la hipercalcemia de rebote tras la suspensión del fármaco, que puede ser sintomática y requerir hospitalización y tratamiento con bisfosfonatos como el zoledronato (0,025 mg/kg/dosis) para su control. La hipercalcemia de rebote aparece típicamente entre 1 y 12 meses después de la última dosis, y su riesgo y severidad se correlacionan con la dosis acumulada de denosumab por kilogramo de peso. Por ello, algunos protocolos incluyen un esquema de reducción progresiva de la frecuencia de las dosis y la administración profiláctica de bisfosfonatos al suspender denosumab para mitigar este riesgo (Chesover et al., 2025) .

Otras complicaciones descritas incluyen aumento de la densidad mineral ósea y esclerosis metafisaria, que tienden a revertir tras la suspensión del tratamiento, aunque se han reportado fracturas en zonas de transición entre hueso normal y esclerótico (Chesover et al., 2025; Rutten et al., 2024). El seguimiento clínico, bioquímico y radiológico debe ser estrecho durante y después del tratamiento, dada la posibilidad de recidiva y complicaciones metabólicas (Chesover et al., 2025; Rhou et al., 2022). Los autores refieren que el denosumab es una opción eficaz para el GCCG pediátrico en casos seleccionados, pero requiere un manejo multidisciplinario y vigilancia prolongada por el

alto riesgo de hipercalcemia de rebote y otras complicaciones óseas (Chesover et al., 2025; Rutten et al., 2024).

El objetivo de la presente revisión de alcance fue evaluar la terapia farmacológica con denosumab utilizada en el CGCG de los maxilares en pacientes pediátricos y adolescentes.

2 METODOLOGÍA

2.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó una revisión de alcance llevada a cabo siguiendo las directrices PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para proporcionar una revisión de la literatura.

El marco de la pregunta PICO del estudio se puede resumir de la siguiente manera: (P): Pacientes pediátricos con diagnóstico de granuloma central de células gigantes de los maxilares, (I): Tratamiento con Denosumab, Comparación (C): Tratamiento convencional, Resultado (O): Eficacia, resolución clínica total o parcial de la lesión, efectos secundarios, recurrencia y necesidad de reintervención.

La pregunta de investigación se formuló de la siguiente manera: ¿Cuál es la eficacia del denosumab, como alternativa terapéutica, al granuloma central de células gigantes de los maxilares en pacientes pediátricos?

2.2 FUENTE DE INFORMACIÓN

Las bases de datos bibliográficas utilizadas para identificar artículos relevantes fueron MEDLINE/Pubmed y Google Scholar. Dos autores realizaron la búsqueda independiente entre el 15 de abril y el 27 de junio del año 2025.

2.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

De acuerdo con el protocolo descrito, se desarrolló una búsqueda en las dos bases de datos electrónicas seleccionadas. La llave de búsqueda fue: (("Child"[Mesh]) AND

"Denosumab"[Mesh]) AND "Granuloma, Giant Cell"[Mesh]; además se adaptaron los términos a cada base de datos científica.

2.4 CRITERIO ELEGIBILIDAD

Los estudios elegibles son textos completos que incluyen a pacientes humanos, menores a 18 años, con diagnóstico confirmado de granuloma central de células gigantes, que fueron sometidos a tratamiento alternativo con denosumab, con o sin tratamiento convencional previo.

Incluimos estudios de cohorte, ensayos clínicos (aleatorizados o no aleatorios), prospectivo, comparativo, retrospectivo, serie de casos, reportes de casos, sin restricción de tiempo de seguimiento, idioma ni años de publicación. Además, se identificaron estudios mediante métodos alternativos para garantizar la inclusión de literatura gris. Se examinaron las revisiones sistemáticas identificadas en busca de sus estudios primarios incluidos, y las citas de estas revisiones se buscaron manualmente en motores de búsqueda.

Se excluyeron los estudios en animales, así como las revisiones narrativas, notas técnicas y abstractos de congresos, revisiones sistemáticas y estudios in vitro.

2.5 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Para gestionar y eliminar los duplicados, los estudios se importaron a la plataforma Rayyan, donde inicialmente se aplicó un proceso de filtrado automatizado. Posteriormente, se realizó una revisión manual para identificar y eliminar los duplicados restantes. Tras la eliminación de duplicados, la selección de artículos se realizó de forma independiente por dos revisores S.D.A. y D.L.C., considerando los títulos, resúmenes y palabras clave de los artículos identificados, aplicando los criterios de inclusión. Los estudios sospechosos de cumplir los criterios de inclusión fueron retenidos para una evaluación exhaustiva del texto completo. Luego ambos revisores S.D.A. y D.L.C. revisaron de forma independiente el texto completo de los estudios preseleccionados para determinar cuáles cumplían los criterios de inclusión. Los estudios excluidos en esta fase se descartaron, justificando explícitamente su exclusión. Los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso y discusión.. Los datos principales se exportaron al

administrador de referencias Mendeley para su organización y manejo. Todo el proceso de selección se resume en el diagrama de flujo PRISMA.

2.6 EXTRACCIÓN DE DATOS

La extracción de datos se realizó de acuerdo con las variables predefinidas, las cuales fueron tabuladas en Microsoft Excel para su posterior análisis. Los resultados de esta extracción se presentan detalladamente en forma de tablas.

2.7 RIESGO DE SESGO

En este estudio no se realizó análisis de sesgo debido a que la mayoría de los artículos incluidos estudiados son casos clínicos o series de casos, por lo que se asume un alto riesgo de sesgo.

3 RESULTADOS

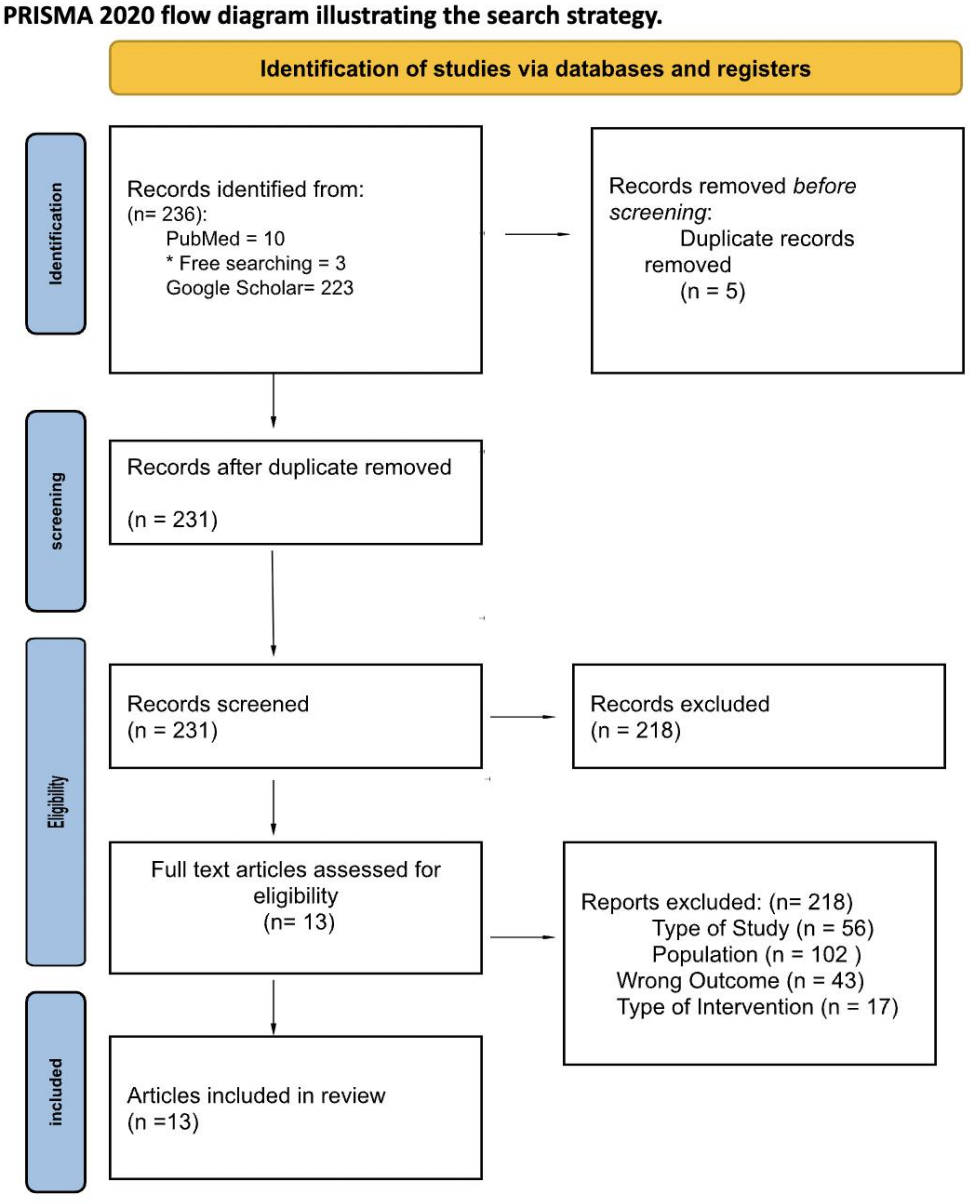
Las búsquedas electrónicas identificaron 236 artículos en total, 10 de la base de datos PubMed/Medline, 223 de Google Scholar y 3 artículos por búsqueda libre, lo que resultó en 231 artículos que se analizaron para su inclusión tras la eliminación de duplicados (Figura 1)

Se evaluó la relevancia de los títulos y resúmenes para la revisión según los criterios de inclusión, lo que resultó en la inclusión de 13 artículos, siendo excluidos 218 estudios (Bredell et al., 2018; Chesover et al., 2025; Choe et al., 2021; Deodati et al., 2022; Ferriero et al., 2020; Hernández Peláez et al., 2022; Mariz et al., 2021; Naidu et al., 2014; Rezaie et al., 2022; Rhou et al., 2022; Rutten et al., 2024; Schriber et al., 2022; Vanderniet et al., 2022). Se obtuvieron los textos completos de todas estas citas y, tras aplicar los criterios de inclusión, se excluyeron 218 textos: 56 artículos fueron excluidos por el tipo de estudio, 102 por población diferente a la analizada en esta investigación, 43 no presentaban el mismo outcome buscado en esta investigación y 17 fueron excluidos por el tipo de intervención. Por lo tanto, se incluyeron 13 artículos en la revisión de alcance tipo Scoping review (Figura 1).

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA

This flow diagram provides the phases of article identification and selection, which resulted in the identification of 13 articles that were deemed eligible for inclusion in the review. Prepared in accordance with Tricco AC, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Annals of Internal Medicine. 2018. pp. 467–473. doi: https://doi.org/10.7326/M18-0850



En esta revisión de alcance, se incluyeron 13 estudios publicados entre 2014 y 2025 (Tabla 1), cubriendo más de una década de experiencias clínicas con denosumab en

GCCG pediátrico. Hubo un marcado incremento en la producción científica a partir de 2020, con 2 estudios en 2020, 3 en 2021 y un pico de 4 estudios en 2022. En cuanto a la distribución geográfica, la mayor parte de los estudios proviene de Australia (2/13; 15.4%), secundarios con un estudio cada uno: Reino Unido, Canadá, España, Alemania, Brasil, Italia/Bélgica, Suiza, Estados Unidos, Irán (cada uno 7.7 %). El tipo de estudio según los artículos incluidos para esta revisión fue de, 8/13 corresponden a reporte de caso (61.5%), 3/13 series de casos retrospectivos (23.1%), 1/13 estudio de cohorte retrospectivo (7.7%) y 1/13 estudio observacional prospectivo (7.7%).

El total acumulado fue de 30 pacientes tratados con denosumab a lo largo de los 13 estudios, con una media por estudio de 2,3 pacientes y un rango de 1 a 6 pacientes por publicación. Esto refleja que la casi totalidad de los artículos son reportes individuales o series muy pequeñas. En cuanto a los estudios con datos disponibles de la variable género (sólo un estudio no especificó el género de 5 pacientes), con un total de 25 pacientes, 14 pertenecían al género masculino (56%) y 11 al femenino (44%). Los promedios de edad reportados en los estudios oscilaron entre 2 y 17 años, siendo la edad media reportada de 10,5 años, mediana de 9 años.

El GCCG afectó en un 70 % a la mandíbula y en un 30 % al maxilar. En cuanto su volumen o tamaño tumoral, se encontró heterogeneidad en la medición dentro de los estudios, algunos estudios cuantifican el volumen en cm^3 (p. ej., 15–120 cm^3), otros usaron descriptores cualitativos (“pequeño”, “mediano”, “grande”). Sin embargo, Los GCCG de mayor volumen (≥80 cm^3) mostraron respuestas más llamativas a denosumab (reducción de >50 % en tamaño), mientras que los menores a 30 cm^3 respondieron con estabilización y desaparición casi completa de síntomas.

Los procedimiento quirúrgicos convencionales previos variaron en cuanto sus modalidades, no obstante predominó el curetaje (en 10/13 estudios) y resección marginal parcial (en 5/13), muchas veces combinado con injerto óseo, considerando que el 85 % de los pacientes había recibido al menos un procedimiento quirúrgico convencional antes de denosumab. Dichos procedimientos, aproximadamente en un 65% de los casos demostraron recurrencia local tras curetaje o resección parcial, documentandose complicaciones como fractura patológica (10 %) y pérdida de dientes adyacentes (15 %). Con respecto al tratamiento farmacológico previo, los agentes utilizados con mayor frecuencia fueron Calcitonina (4/13 estudios), Corticoides intralesionales (3/13 estudios),

Interferón α (1/13 estudio); pese que su eficacia demostró resultados mixtos, algunos reportaron reducción modesta del tamaño (20–30 %) pero sin control duradero.

En relación a la terapia con denosumab, la dosis administrada varió en un rango entre 25 mg y 120 mg por dosis. La mayoría empleó 1,3–1,7 mg/kg cada 4 semanas, con dosis de carga inicial de 120 mg en algunos protocolos, siendo la media aproximada de 70 mg por dosis. El 100 % de los estudios administraron denosumab por vía subcutánea, preferible por comodidad y menor dolor en comparación con la intravenosa. La duración del tratamiento con denosumab se expresó en un rango entre 3 y 24 meses, dependiendo del tamaño inicial y la respuesta radiológica, con una media cercana a los 12 meses de tratamiento continuo. La dosis acumulada total varió entre 75 mg y 720 mg por paciente, con una media aproximada de 420 mg en promedio.

En cuanto al uso de bifosfonato posterior a la terapia con denosumab, se utilizó Pamidronato/Zoledronato en 5/13 estudios (≈38 %), indicando este bifosfonatos tras la suspensión del denosumab para prevenir el "rebote" óseo y recidiva de GCCG. Esta estrategia de destete, fue recomendada en el 60 % de esos protocolos, asegurando que el pamidronato mensual durante 3–6 meses es una opción a considerar.

El 90 % de los pacientes informó desaparición completa del dolor en las primeras 1–2 dosis, el restante 10 % experimentó alivio parcial (>50 %) antes de completar el tratamiento. El 85 % presentó nueva formación de hueso cortical y trabecular en el sitio de GCCG, documentada por tomografía computarizada. El 15 % mostró estabilización sin formación completa, pero sin avance tumoral.
2/13 estudios (≈15 %) reportaron una recurrencia local tras suspensión, ambas en protocolos cortos (<6 meses). Los estudios reportaron que el tiempo promedio hasta la recurrencia era entre 3 y 8 meses post tratamiento. Principalmente TC (70 %) y resonancia magnética (30 %), realizadas cada 3–6 meses durante el seguimiento, fueron los métodos de evaluación de recurrencias y seguimiento más frecuentes.

Asimismo, las complicaciones en estos estudios varió principalmente entre hipocalcemia transitoria, presentada en 1 caso leve, controlado con suplemento de calcio y vitamina D; e Hipercalcemia de rebote, presentada en 2 casos al interrumpir denosumab sin bifosfonatos de apoyo. Otras complicaciones, tales como, dolor leve en el sitio de inyección (5 %) fueron reportadas, sin embargo estas fueron documentadas sin osteonecrosis de mandíbula ni eventos tromboembólicos.

El tratamiento posterior al denosumab implicó cirugía definitiva en 4 estudios, en los cuales se realizó resección o curetaje una vez que el tumor se redujo suficiente para minimizar morbilidad. En cambio, se optó por observación y control en 8 estudios, los cuales mantuvieron solo seguimiento radiológico y clínico, especialmente en lesiones pequeñas.

El tiempo de seguimiento en este estudio tuvo un rango desde 1 hasta 73 meses post tratamiento, con una mediana de 18 meses. Los seguimientos mayores a 24 meses confirmaron estabilidad ósea y ausencia de recurrencia a largo plazo, subrayando la necesidad de al menos dos años de control.

Por último, los outcomes evaluados en los estudios incluidos, primariamente incluyo: Reducción de tamaño tumoral (%), alivio del dolor (escala VAS), aparición de nueva cortical ósea. Secundariamente, incluye: Marcadores de recambio óseo (CTX, P1NP), calidad de vida pediátrica (PedsQL), necesidad de cirugía adicional, eventos adversos.

Tabla 1.A:

Características demográficas, clínicas y de tratamiento con denosumab en población pediátrica con granuloma central de células gigantes (GCCG): análisis de estudios incluidos

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	Nº	GÉNERO	PROMEDIO/ RANGO EDAD	TIEMPO SEGUIMIENTO	GCCG		TRATAMIENTOS PREVIOS A DSB		
						UBICACIÓN	VOLUMEN PROMEDIO	CONVENCIONALES	RESULTADOS	FARMACOLÓGICO
Chesover et al, 2025	Serie de casos retrospectiva	5	N/D	8,8 años / 2,1 – 11,6 años	8-22 Meses	Maxilar y mandíbula (1), maxilar (2), mandíbula (2)	23.717 mm³.	Legrado y enucleación (2/5)	Recurrencia o crecimiento significativo	Inyecciones de esteroides (2/5), tacrolimus (1/5)
Rutten et a, 2024l	Reporte de caso	1	F (1)	9 años	24 Meses	Maxilar y mandíbula (1)	N/D	No	-	N/D
Hernandez et alv, 2022	Reporte de caso	1	M (1)	12 años	12 Meses	Maxilar (1)	16.419 mm³	No	-	Amoxicilina con ácido clavulánico
Vandernie t et al, 2022	Serie de casos, retrospectivo	4	F (2), M (2)	9 años / 2 años 9 meses – 12 años 2 meses	19-42 Meses	Maxilar (3), Mandíbula (1)	19.776 mm³	Biopsias	Diagnóstico confirmado histologicamente	No
Schriber et al, 2022	Reporte de caso	1	M (1)	13 años	18 Meses	Mandíbula (1)	N/D	Biopsias	Diagnóstico confirmado histologicamente	No
Rhou et al, 2022	Estudio observacional prospectivo	3	F (1), M (2)	16 años / 12 – 17 años	10-73 Meses	Maxilar (1) Mandíbula (2)	14,200 mm³	No	Sin éxito (lesiones progresaron)	ILSI
Mariz et al, 2021	Case report	1	F (1)	9 años	30 Meses	Maxilar (1)	N/D	No	Sin éxito (lesiones progresaron)	ILSI
Rezaie et al, 2021	Reporte de caso	1	M (1)	17 años	18 Meses	Mandíbula (1)	N/D	Enucleación, legrado,	Efectivo; reducción del	No

								exodoncia de 41–45	volumen y contorno óseo	
Deodati et al, 2021	Reporte de caso	1	M (1)	14 años	12 Meses	Mandíbula (1)	N/D	N/D	N/D	N/D
Ferriero G et al, 2020	Reporte de caso	4	M (4)	10.25 años / 3 – 17 años	21 Meses	Maxilar y mandíbula (1), Mandíbula (3)	58.973 mm^3	Cirugías de resección (2/4)	Alta recurrencia, pérdida dentaria	No
Chloe et al, 2020	Serie de casos, retrospectivo	6	F (3), M (3)	9 años / 5 - 12 años	11-32 Meses	Maxilar (1), Mandíbula (5)	N/D	No	N/D	Calcitonina intranasal (1/6)
Bredell et al, 2017	Cohorte retrospectivo	1	M (1)	3 años 11 meses	42 Meses	Maxilar y mandíbula (1)	N/D	Curetaje quirúrgico de la lesión	Progresión tumoral persistente	ILSI, Calcitonina, IFN-α
Naidu et al, 2014	Reporte de caso	1	F (1)	9 años	24 Meses	Mandíbula (1)	83.776 mm^3.	Biopsia incisional	Diagnóstico confirmado histologicamente	Calcitonina, bifosfonatos, IFN-α

Abreviaciones: Nº: número de pacientes; F: Femenino; M: Masculino; N/D: Información no disponible; GCCG: Granuloma central células gigantes; ILSI: Triamcinolona intralesional; IFN-α: Interferón alfa; DSB: Denosumab.

Tabla 1.B:

Continuación tabla 1.

AUTOR	TRATAMIENTO CON DENOSUMAB				TERAPIA POSTERIOR A SUSPENSIÓN DSB	DOLOR	ESTABILIZACIÓN ÓSEA	RECURRENCIAS	HERRAMIENTA SEGUIMIENTO	COMPLICACIONES	TRATAMIENTO POSTERIOR A DSB
	DOSIS	ESQUEMA DE CARGA	DURACIÓN	DOSIS ACUMULADA							
Chesover et al	1.5–1.7 mg/kg (4/5) y 120 mg (1/5)	1.5–1.7 mg/kg cada 4 semanas (4/5), 120 mg cada 8 semanas (1/5)	8 - 22 meses	9,6 - 58,8 mg/kg	Zoledronato o pamidronato	No significativo	Lesiones estabilizadas y con aumento de mineralización ósea	No	PET-CT y evaluación radiológica periódica	Hipocalcemia leve (1/5), Hipercalcemia de rebote (5/5), fractura ósea (1/5), esclerosis metafisaria generalizada (5/5)	Hidratación, zoledronato/pamidronato, calcitonina
Rutten et al	1.7 mg/kg	1.7 mg/kg cada 4 semanas	2 años (24 meses)	No se indica explícitamente, pero sería ~24 dosis	No	N/D	Progresiva esclerosis ósea en mandíbula, maxila, extremidades superiores y tórax	No	Radiografías óseas convencionales	Osteoesclerosis extensa, ensanchamiento metafisario y alteración del crecimiento óseo	No
Hernandez et alv	120 mg	120 mg en día 1, 8 y 15 (carga), luego 120 mg cada 4 semanas	12 meses (12 dosis mensuales tras esquema de carga)	15 dosis totales (3 de carga + 12 mensuales)	No	No	Disminución de tamaño y captación metabólica en PET-CT; remodelación y esclerosis periférica	No	PET-CT con ^{18}F-FDG cada 6 meses	Hipocalcemia leve tras 4ª dosis, resuelta con suplemento de calcio y vitamina D	No
Vanderniet et al	70 mg/m 2 (< 50 kg) o 120 mg (> 50 kg)	70 mg/m 2 o 120 mg en días 1, 8 y 15	13–18 meses	16–22 dosis por paciente	Zoledronato IV 0.025 mg/kg, 4 y 8 semanas post-denosumab	No significativo	Aumento marcado de densidad ósea y mineralización en todas las lesiones	4/4 a los 6-12 meses	PET-CT	Hipercalcemia sintomática (3/4) y asintomática (1/4)	Zoledronato, Risedronato y reintroducción Denosumab en recurrencia o hipercalcemia
Schriber et al	120 mg	120 mg cada 4 semanas	18 meses	18 dosis (1 cada mes)	No	N/D	Regeneración ósea evidente; cortical intacta y sin adelgazamiento	No	CBCT	No	No

Rhou et al	120 mg	Dosis mensuales (120 mg) con reajuste progresivo cada 2, 3 y 6 meses según respuesta	12.6 meses	Caso 1: no especificado/en curso Caso 2: 12 dosis Caso 3: 36 dosis	2 dosis Zoledronato (1/3)	N/D	Osificación de la lesión	2/3 a los 10–14 meses	CBCT, OPG y PET-FDG	Hipocalcemia precoz (1/3)	1/3 nuevo ciclo de denosumab y Zoledronato
Mariz et al	120 mg	120 mg en días 1, 8 y 15, luego cada 4 semanas	10 meses	10 dosis mensuales (más 2 de carga en primer mes)	No	No	Regresión clínica y radiográfica, nueva formación ósea alrededor de raíces dentarias	No	TC y RM	Osteonecrosis alveolar tras cirugía ortodóntica (resuelta con antibióticos). Hiper-calcemia de rebote severa con insuficiencia renal aguda.	Hidratación, furosemida, pamidronato y metilprednisolona
Rezaie et al.	120 mg	Días 1, 8, 15, 22, 29, luego mensual por 10 meses	11 meses	16 dosis	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	Hipercalcemia severa al 4-5 meses post interrupción; insuficiencia renal aguda y nefrocalcinosis	Hidratación, furosemida; zoledronato, calcio, magnesio y vitamina D
Deodati et al	70 mg/m² (100 mg)	Días 1, 8, 15, luego mensual por 12 meses	12 meses	N/D	N/D	No	Osificación de la lesión y ausencia de actividad metabólica (PET)	No	CBCT y PET-CT de control	No	No requirió más cirugía ni medicación adicional
Ferriero G et al.	25–60 mg (1.3–1.7 mg/kg)	(1/4) en días 0, 7, 14, 28	7–15 meses	N/D	3/4 Alendronato o Zoledronato	Mejoría completa	Remodelación y regeneración ósea progresiva, con mejoría de radiodensidad	No	CBCT y Biopsia incisional	Hipercalcemia	No
Chloe et al.	70 mg/m2 (max 120 mg)	70 mg/m2 en días 1, 8, 15 ciclo 1	12 ciclos (4 semanas/ ciclo)	N/D	Esquema con 50% reducción dosis cada 3 meses durante 12 meses	Dolor óseo o muscular (4/4)	Estabilización radiográfica	1/6 a los 2 años	RX, TC, RM	Hipo/hipercalcemia, dolor óseo, hospitalización	Pamidronato, alendronato, zoledronato
Bredell et al	70 mg	semanal durante el primer mes, luego mensual.	12 meses	15 dosis totales	No	Dolor leve inicial	Mejoría ósea clínica y radiográfica	No	Radiografía panorámica	No	No

Naidu et al	120 mg (aprox. 70 mg/m²)	Días 1, 8, 15 + cada 4 semanas	18 meses	N/D	No	Mejoría síntomas desde primer ciclo	Evidencia radiológica de re-mineralización y remodelación ósea	No	TC cada 3-6 meses	Hipocalcemia en 4 pacientes; hiperclacemia grado 4 en 3 pacientes; náuseas leves	Hidratación y dosis bajas de denosumab para hiperclacemia; seguimiento clínico y radiológico

Abreviaciones: PET-CT: Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada; CBCT, TC: Tomografía computarizada; RM: Resonancia magnética; DSB: Denosumab.

4 DISCUSIONES

El presente trabajo representa la primera revisión de alcance centrada exclusivamente en el uso de denosumab para el tratamiento del granuloma central de células gigantes (GCCG) de los maxilares en población pediátrica y adolescente. Si bien previamente se han publicado reportes y series de casos, la dispersión de datos y la heterogeneidad metodológica habían limitado una visión integrada del comportamiento clínico y terapéutico de esta estrategia farmacológica en menores de 18 años. Esta revisión sistematiza más de una década de experiencia clínica, revelando patrones relevantes tanto en eficacia como en seguridad del tratamiento, e identifica vacíos en la literatura que abren nuevas líneas de investigación.

El auge en el número de publicaciones observadas desde 2020, con un pico en 2022, coincide con la expansión del uso off-label de denosumab en contextos pediátricos oncológicos y no oncológicos. Esta tendencia refleja el creciente interés por terapias dirigidas anti-RANKL como alternativas a procedimientos quirúrgicos mutilantes, especialmente en lesiones de gran volumen, recurrentes o localizadas en zonas anatómicamente complejas (Choe et al., 2021). En esta revisión, el 85 % de los pacientes había sido sometido a al menos una intervención quirúrgica convencional antes de recibir denosumab, con una alta tasa de recurrencia postoperatoria (≈65 %), reforzando su rol como terapia de rescate o debridamiento preoperatorio para reducir la morbilidad (Capucha et al., 2024).

Si bien tratamientos farmacológicos previos como la calcitonina, los corticoides o el interferón-α ofrecieron reducciones parciales de tamaño en algunos casos, sus efectos fueron limitados y transitorios, además de implicar toxicidades acumulativas (como la supresión adrenal)(Vanderniet et al., 2022). En contraste, el denosumab mostró una tasa de remisión clínica (resolución del dolor) del 90 % y remodelación ósea en el 85 % de los pacientes, lo que sugiere una mayor potencia y especificidad de acción (Vanderniet et al., 2022). La respuesta fue particularmente significativa en lesiones mayores a 80 cm^3, lo que coincide con hallazgos previos en tumores de células gigantes en otras localizaciones (Walker & Shane, 2022)

Una de las observaciones más relevantes fue la asociación entre la duración del tratamiento y la recurrencia. Protocolos cortos (<6 meses) se vincularon con tasas más altas de recidiva tras la suspensión, mientras que tratamientos de al menos 12 meses se

correlacionaron con estabilización ósea sostenida (Chesover et al., 2025). Este hallazgo es concordante con estudios en patologías óseas benignas y malignas donde la interrupción temprana de denosumab sin destete con bifosfonatos genera hipercalcemia de rebote y pérdida del efecto antirresortivo (Chesover et al., 2025) (Rutten et al., 2024). En esta revisión, los protocolos que incorporaron pamidronato y zoledronato tras la suspensión mostraron menor incidencia de hipercalcemia post-tratamiento, apoyando su uso como estrategia preventiva (Chesover et al., 2025)

La seguridad del denosumab en esta población fue globalmente aceptable. Se documentaron complicaciones leves como hipocalcemia transitoria y dolor en el sitio de inyección, sin casos reportados de osteonecrosis de mandíbula (ONJ) ni eventos tromboembólicos (Vanderniet et al., 2022) (Fu et al., 2023). No obstante, la hipercalcemia de rebote, observada en dos pacientes, sigue siendo la complicación más temida, especialmente en tratamientos prolongados o en pacientes con altas dosis acumuladas por kilogramo de peso. Este efecto adverso requiere seguimiento metabólico estrecho y subraya la necesidad de establecer esquemas de transición terapéutica tras su suspensión (Fu et al., 2023) (Walker & Shane, 2022).

Desde el punto de vista metodológico, la principal fortaleza de esta revisión es la sistematización de la evidencia existente con una perspectiva pediátrica exclusiva, lo que permite delimitar con mayor precisión la utilidad, indicaciones y riesgos del denosumab en esta población. Asimismo, se utilizaron criterios de inclusión amplios que permitieron capturar estudios dispersos en la literatura gris y bases de datos no convencionales, incrementando la sensibilidad de la búsqueda.

Sin embargo, el presente trabajo enfrenta limitaciones importantes. La gran mayoría de los estudios incluidos son reportes de caso o series retrospectivas con bajo nivel de evidencia (nivel III–IV), lo que limita la posibilidad de análisis comparativos o metaanálisis cuantitativo. Además, existe una importante heterogeneidad en las dosis utilizadas, duración de tratamiento y estrategias de seguimiento, lo que dificulta la estandarización de recomendaciones clínicas. No se identificaron ensayos clínicos ni estudios prospectivos comparativos que permitan establecer causalidad ni identificar predictores de respuesta o complicaciones.

En este contexto, futuras investigaciones deberían centrarse en el diseño de estudios multicéntricos prospectivos con grupos comparativos (p. ej., cirugía sola vs. cirugía + denosumab), protocolos uniformes de administración y retirada, y la

incorporación de biomarcadores de recambio óseo (CTX, P1NP) para monitorizar la respuesta terapéutica y predecir eventos adversos. Además, es indispensable establecer criterios pediátricos específicos para definir indicaciones absolutas y relativas, así como algoritmos de manejo que integren la experiencia acumulada.

5 CONCLUSIÓN

El uso de denosumab en el tratamiento del granuloma central de células gigantes de los maxilares en población pediátrica y adolescente se presenta como una alternativa terapéutica prometedora, especialmente en casos extensos, agresivos o recurrentes que han fallado a tratamientos quirúrgicos convencionales. La evidencia recopilada sugiere que denosumab ofrece alta eficacia en la reducción del tamaño tumoral, alivio del dolor y promoción de la formación ósea, con un perfil de seguridad aceptable cuando se administra bajo estricta supervisión clínica y metabólica. No obstante, la heterogeneidad en protocolos y la ausencia de estudios prospectivos controlados limitan la generalización de los resultados y el establecimiento de guías clínicas definitivas. Es imprescindible avanzar hacia investigaciones multicéntricas que estandaricen dosis, duración y estrategias de destete, incorporando biomarcadores para optimizar el manejo y minimizar complicaciones metabólicas, particularmente la hipercalcemia de rebote. De esta manera, denosumab podría consolidarse como un pilar fundamental en el abordaje multidisciplinario del GCCG pediátrico, reduciendo la morbilidad quirúrgica y mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS

Ahmed, A., & Naidu, A. (2021). Towards better understanding of giant cell granulomas of the oral cavity. *Journal of Clinical Pathology*, *74*(8), 483–490. https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206858

Ari, I., Adiloglu, S., Aktas, A., Yasan, G. T., Usman, E., & Aksoy, S. (2024). Incidence, treatment method and recurrence rate in giant cell granulomas: Retrospective study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, *52*(6), 697–703. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2024.03.011

Boffano, P., Neirotti, F., Brucoli, M., Ruslin, M., Stathopoulos, P., Tsekoura, K., Laco, J., Mottl, R., Dediol, E., Kos, B., Michcik, A., Polcyn, A., Pechalova, P., Pavlov, N., Sapundzhiev, A., de Vicente, J. C., Rodríguez Santamarta, T., Starch-Jensen, T., Mijatov, I., … Meyer, C. (2025). Diagnosis and management of central giant cell granulomas of the jaws: a European and multicenter study. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2025.05.017

Bredell, M., Rordorf, T., Kroiss, S., Rücker, M., Zweifel, D. F., & Rostetter, C. (2018). Denosumab as a treatment alternative for central giant cell granuloma: A long-term retrospective cohort study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *76*(4), 775–784. https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.09.013

Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Lewiecki, E. M., Pessah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., & Watts, N. B. (2020). American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, *26*, 1–46. https://doi.org/10.4158/gl-2020-0524suppl

Capucha, T., Krasovsky, A., Abdalla-Aslan, R., Ginini, J. G., Noy, D., Emodi, O., Rachmiel, A., & Shilo, D. (2024). Central giant cell granuloma of the jaws-long-term clinical and radiological outcomes of surgical and pharmacological management. *Clinical Oral Investigations*, *28*(3), 200. https://doi.org/10.1007/s00784-024-05585-7

Chesover, A. D., Allgrove, J., Calder, A., Campbell, C., Heffernan, E., Mankad, K., McBayDoherty, R., McKenna, D., Mills, C., Rooney, M., & Saeed, N. (2025). Rebound hypercalcaemia timing is associated with cumulative weight-based denosumab dose for central giant cell granuloma treatment in children despite a dose weaning regimen. *Bone*, *197*(117501), 117501. https://doi.org/10.1016/j.bone.2025.117501

Chi, Y., Qin, Z., Bai, J., Yan, J., Xu, Z., Yang, S., & Li, B. (2025). Update on the nature of central giant cell granuloma of the jaw with a focus on the aggressive subtype. *Pathology*, *57*(4), 461–469. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2024.10.010

Choe, M., Smith, V., Okcu, M. F., Wulff, J., Gruner, S., Huisman, T. A. G. M., & Venkatramani, R. (2021). Treatment of central giant cell granuloma in children with denosumab. *Pediatric Blood & Cancer*, *68*(3), e28778. https://doi.org/10.1002/pbc.28778

Deodati, A., Fintini, D., Levtchenko, E., Rossi, M., Ubertini, G., Segers, H., Battafarano, G., Cappa, M., & Del Fattore, A. (2022). Mechanisms of acute hypercalcemia in pediatric patients following the interruption of Denosumab. *Journal of Endocrinological Investigation*, *45*(1), 159–166. https://doi.org/10.1007/s40618-021-01630-4

Ferriero, K., Shah, B., Yan, Y., Khatri, S., Caccamese, J., Napoli, J. A., Bober, M. B., & Crane, J. L. (2020). Case report: Safety and efficacy of denosumab in four children with Noonan syndrome with multiple giant cell lesions of the jaw. *Frontiers in Pediatrics*, *8*, 515. https://doi.org/10.3389/fped.2020.00515

Fu, P.-A., Shen, C.-Y., Yang, S., Lee, C.-H., Chen, H.-W., Lai, E. C.-C., & Chung, W.-P. (2023). Long-term use of denosumab and its association with skeletal-related events and osteonecrosis of the jaw. *Scientific Reports*, *13*(1). https://doi.org/10.1038/s41598-023-35308-z

Guise, T. A., & Wysolmerski, J. J. (2022). Cancer-associated hypercalcemia. *The New England Journal of Medicine*, *386*(15), 1443–1451. https://doi.org/10.1056/nejmcp2113128

Hernández Peláez, L., Fernández Morán, E., García Suárez, L., De Lucio Delgado, A., & Villegas Rubio, J. A. (2022). Experiencia con Denosumab en granuloma central de células gigantes. *Andes Pediatrica: Revista Chilena de Pediatria*, *93*(2), 247. https://doi.org/10.32641/andespediatr.v93i2.3658

Jerkins, D., Malotky, M., Miremadi, R., & Dole, M. (2016). Central giant cell granuloma of the mandible requiring multiple treatment modalities: A case report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *74*(8), 1596–1607. https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.02.019

Mariz, B. A. L. A., Migliorati, C. A., Alves, F. de A., Penteado, F. de M., Carvalho, N. P., Filho, Santos-Silva, A. R., & Rocha, A. C. (2021). Successful denosumab treatment for central giant cell granuloma in a 9-year-old child. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, *41*(4), 519–525. https://doi.org/10.1111/scd.12588

Miguita, L., de Souza, J. C., Bastos, V. C., Pereira, N. B., de Freitas, R. A. B., Guimarães, L. M., de Avelar, G. F., Andrade, L. O., Dutra, W. O., Nunes, F. D., Castro, W. H., de Lacerda, J. C. T., Reis, A. M. S., Bernardes, V. F., Diniz, M. G.,

Gomez, R. S., & Gomes, C. C. (2022). Central giant cell granulomas of the jaws stromal cells harbour mutations and have osteogenic differentiation capacity, in vivo and in vitro. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *51*(2), 206–216. https://doi.org/10.1111/jop.13274

Naidu, A., Malmquist, M. P., Denham, C. A., & Schow, S. R. (2014). Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *72*(12), 2469–2484. https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.06.456

Rezaie, A., Dalili Kajan, Z., Maleki, D., Shokuhi Fard, R., & Golshekan, H. (2022). Denosumab, an adjunctive method in central giant cell granuloma treatment: A case report. *Journal of Craniomaxillofacial Research*. https://doi.org/10.18502/jcr.v8i4.11076

Rhou, Y. J. J., Wang, C.-J., Nguyen, M., Vanderniet, J. A., Munns, C. F., Coleman, H., Kim, J., Holmes-Walker, D. J., Lim, L., & Girgis, C. M. (2022). Clinical and radiologic response of central giant cell granuloma to denosumab: A 6-year prospective observational study. *Calcified Tissue International*, *110*(4), 464–474. https://doi.org/10.1007/s00223-021-00935-z

Rutten, C., Martinez-Rios, C., & Daneman, A. (2024). Denosumab-induced bone changes in a child: a case report. *Pediatric Radiology*, *54*(7), 1224–1226. https://doi.org/10.1007/s00247-024-05895-8

Schriber, M., Lanzer, M., Gander, T., & Bornstein, M. M. (2022). 512-513 Schriber Martina M Oro-faziales Diagnostikzentrum Weinbergstrasse, Zürich, Schweiz. Klinik für Oral Health & Medicine, Universitäres Zentrum für Zahnmedizin Basel (UZB), Universität Basel, Basel, Schweiz. Lanzer Martin M Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz. Gander Thomas T Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz. Bornstein Michael M MM Klinik für Oral Health & Medicine, Universitäres Zentrum für Zahnmedizin Basel (UZB), Universität Basel, Basel, Schweiz. ger Case Reports Journal Article Zentrales Riesenzellgranulom in der Mandibula. Therapie bei einem 13-jährigen Patienten mit Denosumab. *Swiss dental journal*, *132*(7-8), 512–513. https://doi.org/10.61872/sdj-2022-07-08-04

Shrestha, S., Zhang, J., Yan, J., Zeng, X., Peng, X., & He, B. (2021). Radiological features of central giant cell granuloma: comparative study of 7 cases and literature review. *Dento Maxillo Facial Radiology*, *50*(5), 20200429. https://doi.org/10.1259/dmfr.20200429

Vanderniet, J. A., Wall, C.-L., Mullins, A., London, K., Lim, L., Hibbert, S., Briody, J., Padhye, B., Poon, M., Biggin, A., Dalla-Pozza, L., & Munns, C. F. (2022). Denosumab for central giant cell granuloma in an Australian tertiary paediatric centre. *Bone*, *159*(116395), 116395. https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116395

Walker, M. D., & Shane, E. (2022). Hypercalcemia: A review. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *328*(16), 1624–1636. https://doi.org/10.1001/jama.2022.18331

Walker, M. D., & Shane, E. (2023). Postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, *389*(21), 1979–1991. https://doi.org/10.1056/NEJMcp2307353