

Atenuación del crecimiento en niños con profunda discapacidad. Reflexiones éticas a propósito de dos casos

Ignacio Díez López¹, Elizabeth Blarduni Cardón², María Chueca Guindulain³, María Victoria Borrás Pérez⁴, Lidia Castro Feijóo⁵, Gertrudis Martí Aromir⁶, Pilar Terradas Mercader⁷, Isolina Riaño Galán⁸

*Pediatria Endocrino. HU de Alava. Vitoria, Álava (España)

¹Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava (España)

²Servicio de Pediatría. Hospital de Zumarraga. Zumarraga, Guipuzkoa (España)

³Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra (España)

⁴Servicio de Pediatría. Hospital General de Granollers. Granollers, Barcelona (España)

⁵Unidad de Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña (España)

⁶Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Manresa, Barcelona (España)

⁷Servicio de Pediatría. Pius Hospital de Valls. Valls, Barcelona (España)

⁸Servicio de Pediatría. Hospital San Agustín. Avilés, Asturias (España)

Resumen

El uso de fármacos fuera de ficha técnica plantea conflictos de tipo ético. Este artículo presenta dos casos clínicos de pacientes con discapacidad severa, donde el uso de estrógenos exógenos se postuló como tratamiento para atenuar el crecimiento. Se realiza una revisión bibliográfica y discusión actual de esta problemática.

Palabras clave: Bioética, pubertad precoz, tumores, "uso fuera de indicación autorizada", estrógenos

Key Words: Bioethics, precocious puberty, tumors, off label, estrogen

Introducción

Las decisiones que tenemos que tomar en la actividad profesional inciden de forma directa en la vida,

la integridad física y la salud de las personas; decisiones que en muchas ocasiones deben tomarse en poco tiempo y bajo la presión de diversos factores implicados en el proceso asistencial⁽¹⁾. Esto se complica cuando los clínicos difieren acerca de las opciones de tratamiento o las estrategias diagnósticas de un proceso⁽²⁾, y por ello, ante un mismo problema varios profesionales podrían adoptar actitudes diferentes⁽³⁾, ya que en la toma de decisiones influyen no solamente los datos biológicos, los hechos, sino también los valores.

Para que una decisión sanitaria sea correcta debería tener en cuenta los valores del paciente, y su familia, de los profesionales y de la sociedad. Es fundamental que la decisión se apoye no solo en la evidencia científica sino también en unos criterios éticos adecuados, con el objetivo de cuidar y proteger la salud del paciente, el cual ha de prestar su consentimiento tras recibir toda la información necesaria. Además, en pediatría, debido a la edad de los pacientes, la actuación tiene particularidades, puesto que el consentimiento lo dan los padres por representación^(2,3).

Presentamos dos casos con un nexo común, la decisión o no de utilizar un fármaco relativamente familiar para el endocrinólogo pediatra, pero cuyo uso se plantea fuera de indicación autorizada^(4,5). Se realiza un análisis desde el punto de vista ético.

Correspondencia:

Ignacio Díez López
Pediatria Endocrino, HU de Alava, C/Jose Atxotegui s/n
(Servicio de pediatría, 1º planta) (HU Araba-sede Txagorritxu),
01009, Vitoria, Álava, España
E-mail: ignacio.diezlopez@osakidetza.net
E-mail: idlcorreo@hotmail.com

Tabla 1. Evolución de los datos antropométricos: longitud, maduración ósea (estimación según método de Grewlich y Pyle) y predicción de talla adulta (según método de Bayley-Pinneau) durante el tratamiento.

Fecha	Edad	Longitud	Edad Ósea	Predicción
24/04/2007	8 años 5 meses	120 cm	8 años 10 meses	152,15
04/03/2008	9 años 4 meses	129 cm	10 años	149,65
02/06/2009	10 años 7 meses	138 cm	12 años	153,16
11/09/2012	13 años 10 meses	143 cm	15 años	145,03

Caso 1

Niña de 8 años diagnosticada a los cinco años de un tumor cerebral tipo glioblastoma de localización temporal profunda/supraselar, poco agresivo pero de muy difícil abordaje quirúrgico. Fue intervenida quirúrgicamente presentando complicaciones (múltiples sangrados e HIC secundaria) que obligaron a re-intervenir y poner una válvula de derivación V-P. La niña queda en un estado clínico de deterioro cognitivo severo considerado neurológicamente irreversible y solo se comunica con el entorno mediante gestos, sonrisas y llanto. El tratamiento con radioterapia provoca un déficit total de TSH, ACTH y parcial de GH, requiriendo tratamiento sustitutivo con L-tiroxina e hidrocortisona; al existir sospecha de persistencia de restos tumorales no se sustituye el déficit de GH.

La niña permanece encamada o en silla de ruedas semi-inclinada, alimentada a base purés, y no controla esfínteres. Acude con frecuencia a los servicios de urgencias, precisando en ocasiones hospitalización por cuadros respiratorios. Tiene tendencia progresiva hacia la obesidad debido al uso de corticoides, al encamamiento y a que el proceso tumoral afecta al hipotálamo. Ha ganado 15 Kg en un año, a pesar del control dietético. A la edad de 8 años su peso es de 48 Kg (+3,1 SDS) y mide 130 cm (+0,2 SDS), siendo su talla genética 163 cm (-0,25 SDS). Los estudios analíticos para control de sus déficits indican correcta sustitución hormonal, con gonadotropinas en valores prepuberales (FSH 0,2 y LH 0,1 mUI/dl)

Los padres conocedores del problema de su hija solicitan el uso estrógenos para desencadenar la pubertad en este momento, con el fin de limitar el crecimiento y facilitar su cuidado. No se llega a instaurar el tratamiento porque la paciente sufre un cuadro de abdomen agudo con pancreatitis y fallece.

Caso 2

Niña de 9 años de edad afecta de parálisis cerebral grave. Sus padres solicitan a la pediatra limitar la talla final de su hija con el objetivo de facilitar su cuidado.

La niña mantiene una rigidez casi completa que dificulta su manejo y un cuadro asociado de epilepsia (síndrome de Lennox Gastaut) de difícil control con convulsiones diarias a pesar del tratamiento médico. La interacción con el medio y las personas parece mínima, no habla, no se sabe si oye y no responde a la mayoría de estímulos, si bien la madre refiere que responde a las caricias. Se alimenta por vía oral con una dieta correcta administrada por su familia y solo ha presentado problemas médicos asociados de esofagitis leve y un único ingreso hospitalario por neumonía.

Los padres, de edad media y buen nivel social, se ocupan personalmente del cuidado de su hija con ayuda de los abuelos y de un hermano mayor que ella. Se constata gran dedicación y esfuerzo para buscar el bienestar de la niña. Se han realizado intervenciones ortopédicas correctoras fuera del país. Es trasladada semanalmente para tratamiento rehabilitador a un centro especializado.

Su talla genética es de 167,5 cm, si bien los padres están informados de que probablemente no alcance dicha talla por los múltiples factores que su enfermedad provoca. No obstante, se manifiestan siempre dispuestos a realizar el tratamiento considerando que una reducción de la talla, cualquiera que sea, facilitará su cuidado. La familia dispone de un nivel económico suficiente para atender todas las necesidades que requiere el cuidado de su hija; asimismo siempre han contado con apoyo psicológico y han sido informados exhaustivamente sobre todos los aspectos referidos al tratamiento.

El problema fue presentado en el Comité de Ética Asistencial de referencia, quienes realizan un análisis pormenorizado de los hechos particulares, los valores en conflicto y los deberes, desde los principios y las consecuencias, y tras prudente deliberación estiman como beneficioso para la niña acceder al tratamiento solicitado por la familia para conseguir una atenuación de su crecimiento.

A los 8 años 5 meses se inicia el tratamiento con etinil-estradiol en solución acuosa (fórmula magistral) inicialmente a 100 ng/kg/día, con aumento progresivo. La talla inicial era de 120 cm (-2,1 SDS)

Tabla 2. Cronología de los datos de densidad mineral ósea (DMO).

Fecha	Edad	DMO cadera	Z-score	DMO Columna	Z-score
14/04/2009	10 años 5 meses	0.5276 g/cm ²	-1.52	0.4839 g/cm ²	-0.65
16/02/2012	13 años 3 meses	0.5008 g/cm ²	-1.72	0.6439 g/cm ²	-0.91

y peso de 21 kg (- 1,47 SDS). En la tabla 1 se recogen los datos evolutivos de longitud, edad ósea y estimación del pronóstico de talla adulta. Dadas las características de la niña, la evaluación desde el punto de vista auxológico se ha hecho siempre por los mismos exploradores, midiendo la longitud sobre superficie dura para conseguir el máximo de precisión posible.

Durante su tratamiento se observa una reducción progresiva de la predicción de la talla adulta, alcanzando una talla definitiva de 143 cm.

Otras variables antropométricas fueron difíciles de evaluar, debido a la situación física de la niña; no obstante, no se puso en evidencia un incremento significativo del peso. Los resultados de la densidad mineral ósea expresados en Z- score, se reflejan en la tabla 2.

No hubo aumento del número de crisis convulsivas ni de su intensidad en relación con el tratamiento.

Durante el seguimiento se realizaron ecografías ginecológicas y controles bioquímicos para descartar posibles complicaciones del tratamiento (trombosis venosas, hiperprolactinemia o patología de cuello cervical). En los controles posteriores se ha podido comprobar que permanece en una situación clínica similar, no presenta mayor labilidad emocional y se ha conseguido el efecto perseguido sin lamentar efectos secundarios no deseados.

Discusión

El seguimiento de pacientes con profunda discapacidad neurológica plantea problemas éticos ^(11,12). En los casos expuestos se concreta en la solicitud de los padres de administrar estrógenos para conseguir el cierre las epífisis óseas, señal del final del crecimiento óseo, con el fin de limitar el crecimiento físico de sus hijas. En ambos casos, a los clínicos responsables les suscitó el interrogante de si se debe administrar un tratamiento "no indicado" que va a limitar el crecimiento y por consiguiente la estatura a una paciente con grave daño cerebral, para facilitar su cuidado por parte de los padres ^(4,6).

En realidad lo que subyace en esta pregunta es un conflicto de valores:

1) No dañar a la paciente (principio de no maleficencia) y/o determinar si interferir de forma voluntaria en su desarrollo es un perjuicio.

2) Respetar el deseo de los padres de adelantar un proceso biológico con un tratamiento que teóricamente podría facilitar el cuidado y manejo de su hija (principio de autonomía).

Al médico le anima el principio de no maleficencia en sus dos vertientes; por un lado no dañar a la paciente con este tratamiento, y por otro, intentar su máximo beneficio sin realizar prácticas que no se correspondan con la *lex artis* (o buen hacer) o que vayan en contra de la legislación vigente ^(4,5). En este sentido, su obligación consiste en asesorarse mediante consulta a otros profesionales especialistas y a la evidencia científica actual de cuáles son los efectos y riesgos del tratamiento ⁽⁶⁾. El profesional sanitario es quien debe determinar, si dicho tratamiento es maleficente o no, en este caso concreto y situación.

En definitiva, debemos valorar si dicho tratamiento puede considerarse indicado, no indicado o contraindicado ^(4,5). Entre la indicación y la contraindicación hay un amplio espacio, el de la no indicación. Es importante distinguir entre estos dos últimos términos, no indicación y contraindicación, porque las obligaciones morales no son las mismas. Las acciones contraindicadas son aquellas en las que el riesgo es claramente superior al beneficio ^(5,6). El médico no puede llevar a cabo nada contraindicado, incluso aunque se lo pida el paciente o sus representantes; se considera maleficente y es catalogado este hecho de mala práctica clínica. Pero sí puede realizar, en una persona debidamente informada y competente, una práctica no indicada a petición expresa de ésta ^(2,3). No obstante, la línea entre la no indicación y la contraindicación no es absolutamente precisa. Se trata de juicios prudentiales, en los que juega un gran papel la ponderación de riesgos y beneficios.

En la práctica clínica, hay pocas situaciones en las que se pueda decir con absoluta certeza cuál será el resultado de un tratamiento ^(1,3). A pesar de ello, es necesario hacer pronósticos y adecuar a estos, los medios terapéuticos, intentando disminuir la incertidumbre inherente a la práctica médica y a la vida misma ⁽⁶⁾. Es preciso determinar la relación entre beneficios esperados con el tratamiento y los

riesgos previsible. La incertidumbre de la aparición de los efectos secundarios no justifica por sí mismo el rechazo al tratamiento ante los posibles beneficios ^(4,6).

La experiencia en el manejo de los fármacos que activan la pubertad, especialmente en niñas mayores de 12 años, es amplia, estando bien documentados los riesgos y los beneficios de su uso también en talla alta ^(7,12). No ocurre así en su uso para adelantar la pubertad con el fin de disminuir la talla final, tal y como se pretende en los casos expuestos; si bien algunos autores apuntan el uso de estrógenos como herramienta terapéutica para modular la talla final ⁽¹³⁾, sin estar establecido cual debe ser el momento de inicio del tratamiento, ni su duración.

Los principales efectos del tratamiento con estrógenos son el adelanto de la pubertad, con la aparición de los caracteres sexuales secundarios, y el comienzo de la menstruación ^(7,8). Otros efectos secundarios probables son tensión mamaria, reacciones locales, prurito, leucopenia, irritabilidad y dolor de cabeza, retención de líquidos, disminución de la tolerancia a la glucosa, náuseas, cefalea, mareos, vértigos y síntomas depresivos. Además, se sabe que pueden aumentar discretamente el riesgo de trombosis venosa, y el desarrollo de tumores (prolactinoma y cáncer de cuello cervical) lo que no supondrían en sí mismos una contraindicación para el tratamiento ^(9,12). Otro efecto secundario que podría tener trascendencia en estos casos es el supuesto efecto epileptógeno de los estrógenos. La bibliografía revisada muestra resultados divergentes: algunos refieren empeoramiento o aparición de epilepsia asociado al tratamiento, mientras que otros conceden un papel protector a los estrógenos con disminución o desaparición de los ataques ^(8,9).

Un estudio reciente indica que el preparado con menos efectos secundarios y por tanto de uso más seguro es el 17- β -estradiol ⁽¹¹⁾, siendo la mejor elección en estos casos ⁽¹⁶⁾.

La edad de las pacientes y su situación de grave deterioro mental y cognitivo no deja lugar a dudas acerca de su incapacidad para intervenir en la toma de decisiones, por lo que se deben tomar decisiones por representación ⁽¹⁴⁾. El problema radica en determinar en qué consiste ese "mayor bien" y a quién corresponde determinarlo. En principio, y como regla general, son los padres los responsables de tomar decisiones por representación, puesto que ellos son los más interesados en buscar el mayor bienestar del menor (aunque puedan existir excepciones) ^(1,2); en los casos presentados, los profesionales responsables de su asistencia no dudan de que los padres han realizado y están realizando el máximo esfuerzo por conseguirlo, y que el "mayor interés" de sus hijas no afecta únicamen-

te a la dimensión física sino también a la dimensión psíquica y emocional.

La reducción de la talla definitiva sería un efecto beneficioso para los padres y, consecuentemente, en las niñas. Posibilitaría un manejo más sencillo en su cuidado al facilitar los cambios posturales, la movilización pasiva y los cuidados de higiene. La mejora de este aspecto, "cuidar al cuidador" ^(8,12), redundaría en beneficio de las pacientes. La relación "padres/hija" puede considerarse una simbiosis, resultando difícil deslindar los efectos beneficiosos para los padres del de sus hijas. En este sentido, informados los padres de la posibilidad de aparición de ciertos efectos secundarios al igual que ocurre con otros tratamientos- el principio de autonomía y de beneficencia quedarían unidos, ya que se trata de menores incapaces y sería responsabilidad de los padres tomar la decisión más acorde con sus valores ^(1,2).

Cuando una acción no está claramente contraindicada, no son los médicos quienes tienen la capacidad de decisión, sino los padres ^(2,3). Además de ser sus representantes legales, ellos son los que tienen que cuidar a su hija el resto de su vida, y por tanto es lógico que dependa de ellos la decisión. Se plantea el problema de cómo determinar el contenido de la beneficencia en el caso de los menores e incapaces. El hecho se vuelve si cabe más significativo en el caso de personas afectas con minusvalías ⁽¹⁴⁾. El beneficio, en la razón riesgo/beneficio, no es algo objetivo; algo que el profesional puede considerar poco beneficioso, para un paciente puede serlo en grado sumo. Cuanto mayor es la incertidumbre del beneficio, más derecho tienen a decidir ⁽⁶⁾. De esta forma, la beneficencia queda a la libre gestión de los individuos particulares y la no maleficencia a criterio técnico profesional.

También es obligación del profesional reflexionar acerca del beneficio que puede suponer una reducción de la talla final. Se podría plantear si el intento de buscar el mayor beneficio de la paciente, definido por sus padres, podría resultar una mala práctica en caso de que los resultados obtenidos no compensasen los riesgos asumidos ^(2,3). La experiencia para prevenir una talla excesivamente alta en adolescentes muestra que la reducción de talla final oscila mucho, dependiendo del momento en que se inicie el tratamiento, siendo mayor el efecto cuando se inicia de forma más precoz ⁽¹³⁾. Ello hace suponer que el beneficio estimado como pérdida de talla, será mayor con un inicio más temprano. La experiencia en el caso 2 nos hace reflexionar acerca de no demorar estos tratamientos, en caso de que su empleo se estime positivo, para que el efecto conseguido sea de la máxima eficacia. También se debe pensar si la omisión de un tratamiento del que pueden derivarse innegables beneficios en

la unidad familiar, no podría considerarse una mala práctica ⁽⁶⁾. Desde el principio de justicia, algunos se preguntarán si deberíamos ofrecer esta posibilidad a otras familias en circunstancias similares y que por diferentes razones no se hayan planteado la cuestión, pero que podrían beneficiarse de una actuación semejante.

Es importante insistir que la atenuación del crecimiento en niños con retraso mental profundo no es algo que se plantee en la práctica habitual. Se trata de algo excepcional, siendo objeto de debate desde consideraciones médicas y también desde el punto de vista ético ⁽¹⁵⁾. La mayor difusión de la información a través de las redes sociales, con información a veces no contrastada, podría suponer un aumento de la demanda de este tipo de medidas terapéuticas.

Casos como los expuestos han saltado a la luz pública en USA como el llamado "caso Ashley" ⁽¹⁷⁾. Se trataba de una niña de 6 años 7 meses con una encefalopatía grave, muy similar a nuestras pacientes. Los padres, también profesionales universitarios, solicitaban atenuar su crecimiento para movilizar mejor a la niña y proseguir su cuidado en el entorno familiar. El caso Ashley, también conocido como "ángel de la almohada", puesto que pasaba la mayor parte del tiempo apoyada y recostada en una almohada, desató gran polémica. El Hasting Center, centro acreditado mundialmente en Bioética, creo un grupo de trabajo que, tras dos años de deliberación, dada la complejidad del tema, emitió un amplio informe sobre la ética de la atenuación deliberada del crecimiento, analizando los aspectos éticos y jurídicos presentes en el citado caso ⁽¹⁸⁾. Alcanzan un compromiso moral, más que un consenso completo que sigue generando preocupación ^(19,20,21). La atenuación de crecimiento puede ser una decisión éticamente aceptable porque los beneficios y riesgos que conlleva son similares a las de otras decisiones que los padres con hijos profundamente discapacitados toman, y acerca de las que existen también desacuerdos razonables. Señalan que los profesionales e instituciones sanitarias no deberían facilitar este tratamiento simplemente porque los padres lo soliciten. Es importante establecer salvaguardas, tales como criterios de selección estrictos, y desarrollar un cuidadoso proceso de toma de decisiones, así como implicar a comités o consultores de ética. En este caso, cabe señalar que además de la administración de estrógenos para atenuar el crecimiento, sometieron a su hija a mastectomía e histerectomía para evitar los sangrados menstruales, lo cual requiere una reflexión y análisis que excede el alcance de nuestro artículo. El Grupo limitó su discusión a las terapias farmacológicas de atenuación del crecimiento y no al "Tratamiento Ashley" completo. La histerectomía fue excluida porque implica la esterilización de una

incapaz, lo que tiene una regulación jurídica muy estricta y clara al igual que sucede en España. El informe analiza la necesidad de ponderar el efecto que la aprobación de este tratamiento puede tener en la comunidad de los niños con discapacidad, en relación con el concepto de "normalidad", con la estigmatización, con el impacto en la disponibilidad de recursos sociales de apoyo o con el posible uso inapropiado de estas terapias. Asimismo insiste en la dificultad de determinar cual es "el mejor interés" de estos niños. Menciona argumentos relacionados con el concepto de identidad, integridad corporal y dignidad. También aparece una reflexión muy interesante acerca del debate entre acción y omisión. Frecuentemente estos niños tienen retraso de crecimiento por una disfunción hipofisaria, sin embargo nadie trata con hormona de crecimiento, porque se considera que el déficit de crecimiento no es un problema añadido, ni siquiera fundamental, aunque pudiera aportar beneficios, al igual que aducen los padres de Ashley en su petición; entonces, se preguntan por qué si eso se considera aceptable, se cuestiona una búsqueda activa y deliberada de ese mismo resultado. Otro punto de análisis es el problema de la toma de decisiones compartidas en situación de incapacidad, es decir, el problema de los criterios de representación. Finalmente, señalan la necesidad de mecanismos de seguridad, incluyendo el papel de los Comités de Ética y la posible consideración de este plan de tratamiento como terapia en proceso de investigación.

Por último, es necesario analizar el marco legal de las actuaciones. Atender a la petición de usar estrógenos para reducir la talla definitiva de una niña en estas circunstancias no parece entrar en contradicción con ninguna norma. Se trataría del uso de una medicación fuera de ficha técnica o en condiciones diferentes de las autorizadas y que está oportunamente detallado en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales ⁽⁶⁾. Como en todo uso de un tratamiento fuera de la ficha técnica se debe realizar un adecuado proceso de consentimiento informado y dejar constancia en la historia clínica de todo el procedimiento que ha llevado a la toma de esta decisión. También se han de notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre, así como respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

Conclusiones

Consideramos de interés suscitar la reflexión sosegada y prudente sobre situaciones como las que plantean los casos expuestos. En ellos, después

de un análisis pormenorizado y valoradas todas las circunstancias, se consideró razonable aceptar la petición de sus padres. Esto no significa que consideremos que dicha actuación sea generalizable a otros casos. Los profesionales e instituciones sanitarias no deberían facilitar este tratamiento simplemente porque unos padres lo soliciten. Reiteramos en la importancia de establecer salvaguardas que garanticen un cuidadoso proceso de toma de decisiones y la oportunidad de solicitar el asesoramiento de los comités de ética asistencial.

Además es preciso promover que se proporcione a las familias las ayudas sociales, económicas y técnicas para que puedan facilitar el mejor cuidado de estos pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Med Clin (Barc)* 2001;117:18-23
2. Gracia D. Problemas éticos en medicina. *Cuestiones morales* 1996:271-290.
3. Gracia Guillén D. De la bioética clínica a la bioética global: treinta años de evolución. *Acta Bioética* 2002;8:27-39
4. Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España. *Med Clin* 2009;133:425-426. http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7032&revistaid=2
5. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio (BOE del 20 de julio de 2009), por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. <http://www.semn.es/pdf/boejulio.pdf>
6. Kerr J, Congeni JA. Esteroides androgénicos anabolizantes: uso y abuso en los pacientes pediátricos. *Clin Ped N Am* 2007;54:771-786
7. Di Luigi L, Romanelli F, Lenzi A. Androgenic-anabolic steroids abuse in males. *J Endocrinol Invest* 2005;28(Suppl 3):81-4.
8. Straus RH, Liggett MT, Lanese RR. Anabolic steroid use and perceived effects in ten weight trained women athletes. *JAMA* 1985;253:2871-3.
9. Miles JW, Grana WA, Egle D, Min KW, Chitwood J. The effect of anabolic steroid use on the biomechanical and histologic properties of rat tendon. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:411-22.
10. Rogol AD, Yesalis CE. Anabolic-androgenic steroids and the adolescent. *Pediatr Ann* 1992;21:175-88.
11. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2012. Estrógenos. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>.(consultado en Marzo 2014)
12. Dickinson BP, Mylonakis E, Strong LL, Rich JD. Potential infections related to anabolic steroid injection in young adolescents. *Pediatrics* 1999;103:694
13. Edouard T, Pienkowski C, Tauber M. Risks and benefits of estrogen treatment for tall stature girls. *Arch Pediatr*. 2009;16:588-90.
14. Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (13 de diciembre de 2006) Disponible en <http://www2.ohchr.org/spanish/law/disabilities-convention.htm> [consultado el 2 de diciembre de 2014]
15. Allen DB, Kappy M, Diekema D, Fost N. Growth-Attenuation Therapy: Principles for Practice. *Pediatrics* 2009;123:1556-1561.
16. Gunther DF, Diekema DS. Attenuating growth in children with profound developmental disability. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1013-7.
17. Gibbs N. "Pillow Angel Ethics." *Time* 07 January, 2007. <http://www.time.com/time/nation/article/0,8599,1574851,00.html>
18. Wilfond BS, Miller PS, Korfiatis C, Diekema DS, Dudzinski DS, Goering S, and the Seattle Growth Attenuation and Ethics Working Group. Navigating Growth Attenuation in Children with Profound Disabilities: Children's Interests, Family Decision-Making, and Community Concerns. *Hastings Center Report* 2010;40:27-40.
19. Diekema DS, Fost N, Ashley revisited: a response to the critics. *Am J Bioeth* 2010;10:30-44.
20. Asch A, Stubblefield A. Growth attenuation: good intentions, bad decision. *Am J Bioeth* 2010;10:46-8.
21. Liao SM, Savulescu J, Sheehan M. The Ashley Treatment: best interests, convenience, and parental decision-making. *Hastings Cent Rep* 2007;37:16-20.