

Bioètica de la TMS en nens i adolescents

Treball Final de Grau

Alumne: Joan Miquel Payeras Crespi

Consultor: David Bartrés Faz

Grau de Psicologia. UOC. Curs 2014/2015 primer semestre

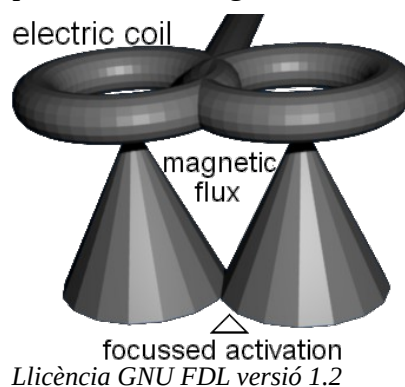
Professor: Diego Redolar Ripoll

Introducció

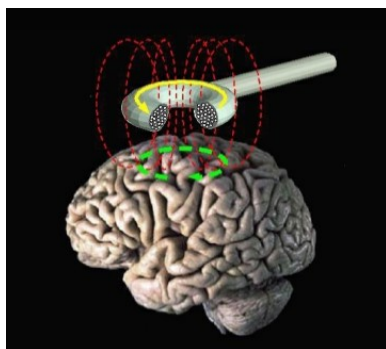
Estimulació magnètica transcranial

L'estimulació magnètica transcranial (abreujat en anglès TMS¹) és una tècnica per a l'estimulació no invasiva del cervell que s'aconsegueix generant un camp magnètic breu però d'alta intensitat fent passar un corrent elèctric instantani a través d'una bobina magnètica (Hallett, 2007). Barkett et al (1985) varen demostrar, resolent una sèrie de qüestions tècniques, que podien estimular el cervell emprant un camp magnètic i que ho podien aconseguir sense gaire dolor. Actualment, la TMS s'usa sovint com a eina de recerca per estudiar la fisiologia del cervell, però també té algunes utilitats clíniques i es desenvolupa com una eina terapèutica.

Per a l'estimulació magnètica, es genera un pols de corrent elèctric de poca durada però d'alta intensitat a través d'una bobina de cable, que s'anomena la bobina magnètica. El camp magnètic pot arribar fins als 2 Tesla i usualment dura uns 100 µs. S'indueix d'aquesta manera un corrent elèctric que és el que permet activar els elements neuronals del cervell. Es poden consultar els detalls tècnics a Hallett (2007). Les bobines magnètiques poden tenir diverses formes: bobines circulars, amb forma de figura-8 o amb forma H.



Font: <https://en.wikipedia.org/wiki/File:TMS-focus.png>



Font: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Transcranial_magnetic_stimulation.jpg

Amb la TMS es poden activar o inhibir zones del cervell i de fet totes dues accions ocorren per a cada estímul amb diferents graus i a diferents moments temporals. Es pot aprofitar aquest efecte per localitzar funcions cerebrals tant a l'espai com en el temps. Per exemple, amb la TMS es poden induir «lesions cerebrals» per estudiar la relació entre comportament i cervell en persones sanes i millorar els resultats de les tècniques de neuroimatge enllaçant l'activitat cerebral amb el desenvolupament de tasques i explorar la connectivitat funcional del cervell (Pascual-Leone, Bartres-Faz, & Keenan, 1999). La TMS també s'ha usat de diverses formes per induir canvis plàstics al cervell i així avaluar la seva capacitat de

1 TMS: Transcranial Magnetic Stimulation

plasticitat (Hallet, 2007; Pascual-Leone et al., 1999). D'altra banda, ha permès establir un conjunt d'utilitats clíniques, aplicacions patofisiològiques i aplicacions terapèutiques (Hallet, 2007).

Segons els paràmetres que s'usen per a la TMS es poden distingir diverses formes: TMS de polsos simples, TMS de polsos aparellats, TMS repetitiva, TMS intermitent, etc.

Bioètica

La viquipèdia defineix la bioètica com l'estudi de les qüestions ètiques que sorgeixen de les noves situacions i possibilitats dels avanços en biologia i medicina ("Bioethics - Wikipedia, the free encyclopedia," n.d.). Abasta qüestions ètiques sobre la vida que sorgeixen a les relacions entre biologia, medicina, política, dret, filosofia, antropologia i teologia ("Bioètica - Viquipèdia, l'enciclopèdia lliure," n.d.). A l'any 1979, Beauchamp i Childress (2001) varen establir els quatre principis de la bioètica:

- **Principi d'autonomia.** És el respecte a les persones que obliga a establir les condicions perquè actuïn de forma autònoma. Implica responsabilitat i és un dret irrenunciable. En l'àmbit mèdic, el consentiment informat és la concreció màxima d'aquesta autonomia.
- **Principi de beneficència.** Imperatiu d'actuar promovent els interessos legítims dels pacients i evitar-los perjudicis.
- **Principi de no maleficència.** Prohibició de realitzar accions que puguin causar danys o perjudicar a altres persones. No perjudicar innecessàriament.
- **Principi de justícia.** Tractar a cadascú com pertoqui de manera que es disminueixin les situacions de desigualtat. Inclou un principi formal (tractar igual als iguals i desigual als desigualts) i un principi material (establir les característiques rellevants per a distribuir els recursos sanitaris).

Aquests principis estan recollits i desenvolupats a la Declaració Universal sobre Bioètica i Drets Humans (2005) de la UNESCO.

Els principis ètics aplicats a la TMS

L'estimulació cerebral és abordada per Cabrera, Evans & Hamilton (2014) des d'un punt de vista ètic, però nosaltres l'aplicarem a la tècnica concreta de la TMS. L'estimulació no invasiva ens mostra una sèrie de reptes que són relativament nous i que emergeixen per l'estat especial del cervell a la vida humana (Farah, 2010; Glannon, 2007; Racine, 2010). Ara bé, la manipulació directa del cervell es veu com una intervenció que, no només pot curar situacions cerebrals desastroses, sinó que també pot tenir conseqüències imprevistes i no desitjades sobre les percepcions complexes, els pensaments, les motivacions i els comportaments que ens confereixen la nostra humanitat i personalitat (Bell et al. 2009; Farah & Wolpe 2004; Hamilton et al. 2011; Heinrichs 2012). Donada la manca de dades extenses sobre l'efectivitat de les tecnologies d'estimulació, cal establir uns marcs ètics per a la presa de decisions en àmbits clínics i de recerca.

La beneficència i la no maleficència són els principis centrals de la bioètica i en el cas de la TMS es focalitzen en els beneficis, la seguretat i els riscos. Aquesta tècnica es considera relativament segura, però no exempta de riscos. Mentre la TMS de polsos simples es considera molt segura, la TMS repetitiva va lligada a un risc d'induir convulsions, a pesar de les guies rigoroses de seguretat que s'han establert per evitar-ho (Rossi et al, 2009; Wasserman, 1998). Un aspecte essencial de la TMS en general és si pot produir canvis en les funcions cerebrals a llarg termini. Per l'elevada complexitat del cervell, és difícil, o potser impossible, predir totes les conseqüències de l'estimulació cerebral (Cabrera, Evans, & Hamilton, 2014). A més, es poden induir «lesions virtuals» per estudiar la relació entre cervell i comportament (Pascual-Leone et al, 1999) però aquest fet també implica que la TMS, almenys a nivell teòric, podria induir efectes deleteris indesitjats a les funcions neurològiques (Cabrera, Evans, & Hamilton, 2014). Per als nens també s'ha considerat una situació similar (Maslen, Earp, Cohen Kadosh, & Savulescu, 2014). No obstant, la naturalesa focalitzada de la TMS millora les probabilitats que els efectes secundaris siguin essencialment cognitius i comportamentals. Combinant els beneficis i els riscos, hi ha la noció de «doble efecte», en què alguns efectes deleteris són acceptats a canvi d'obtenir efectes beneficiosos. La publicació de les dades de seguretat i el registre de les conseqüències no esperades són essencials per a definir els riscos i els beneficis de l'estimulació magnètica (Cabrera, Evans, & Hamilton, 2014). En el cas dels nens, alguns autors parlen de la permissivitat de l'estimulació cerebral no invasiva, establint les condicions en què es podria permetre aquesta tècnica, sempre i quan sigui per a l'interès del nen (Maslen, Earp, Cohen Kadosh, & Savulescu, 2014). També s'ha discutit sobre la dubtosa capacitat de millora que pugui proporcionar (Maslen, Earp, Cohen Kadosh, & Savulescu, 2014).

El principi d'autonomia implica el respecte cap a les persones. En el cas que la TMS pogués induir canvis fisiològics que fossin permanents i significatius, aquests podrien afectar les disposicions generals del comportament i, per tant, faria perillar el principi d'autonomia. Aquest respecte involucra el consentiment informat, la capacitat de presa de decisions, l'acord, la personalitat i la identitat. Pel que fa al consentiment informat, és important que els individus tinguin informació apropiada perquè puguin decidir lliurement. Aquesta decisió pot estar sotmesa a una casuística de situacions coercitives sobre els individus, però els autors també assenyalen que aquesta pressió no és exclusiva de la TMS, sinó que podria ser conseqüència de la societat actual i l'avenç en les tècniques de millora mental. La capacitat de presa de decisions és relativa a les diverses situacions en què pugui trobar-se l'individu. La personalitat i la identitat no semblen alterades per la TMS per l'aparent continuïtat i persistència de l'experiència mental. Aleshores les qüestions teòriques que cal considerar són els efectes reversibles a curt termini de l'estimulació cerebral i els seus efectes a llarg termini. Els arguments sobre identitat i personalitat no es tradueixen automàticament en criteris concrets, pràctics i sistemàtics per guiar la recerca i la presa de decisions clínica (Synofzik & Schlaepfer, 2011) i per això cal impulsar la recerca sobre aquestes qüestions (Cabrera, Evans, & Hamilton, 2014). En el cas dels nens, aquesta autonomia pot ésser limitada (o assumida per adults) i es plantegen grans interrogants sobre l'edat amb que ja poden

consentir (Maslen, Earp, Cohen Kadosh, & Savulescu, 2014).

El principi de justícia aplicada als àmbits clínics i de recerca implica la distribució equitativa dels recursos, les tecnologies i les prioritats de recerca. La TMS involucra components més grossos, feixucs i que requereixen un proveïment elèctric constant. A més, no resulta barata, comparada amb altres tècniques d'estimulació no invasiva i no tothom té els recursos necessaris per beneficiar-se de la TMS. Aquesta desigualtat en realitat reflecteix una situació més generalitzada de la medicina i el món industrialitzat, però això no implica que els esforços per la igualtat siguin erronis ni inútils (Cabrera, Evans, & Hamilton, 2014).

Objectius

Amb els avenços de la TMS, han sorgit una sèrie de qüestions ètiques que la comunitat científica està considerant, sobretot la seguretat i els seus riscos. En el cas dels nens i els adolescents, aquestes qüestions poden agafar unes dimensions especials, ja sigui per motius de desenvolupament maduratiu del cervell, per la seva relativa autonomia o per qualsevol altre punt de vista que es pugui tenir en compte i pugui preocupar. Per tot això ens interessa el següent:

- Revisar l'aplicació de la TMS en nens i adolescents des del punt de vista dels principis de la bioètica, especialment la beneficència i la no-maleficència.
- Recollir l'evolució històrica del coneixement que s'ha adquirit i s'ha aplicat a resoldre aquests principis.
- Mostrar algunes aplicacions concretes de la TMS en nens i en adolescents.
- Finalment, ressaltar les possibles mancances de les aproximacions bioètiques que s'han fet fins a l'actualitat sobre la TMS en nens i adolescents.

Mètode

S'ha fet una cerca de documents que poguessin tenir alguna relació amb els objectius de l'estudi dins la base de dades PubMed.

Cerca per paraules clau

S'ha realitzat una cerca per paraules clau en anglès dins tots els camps de la base de dades (tal com apareix a la taula de resultats per paraules clau). Després s'han eliminat aquells articles que no tenien cap relació clara amb els objectius de l'estudi. Finalment s'han ajuntat tots els resultats en una única llista i s'han eliminat els duplicats.

Cerca per citacions

Només en alguns dels resultats anteriors, s'ha recorregut a l'opció «Cited by», que conté altres articles que inclouen una referència a l'element considerat. D'aquesta manera s'ha pogut aprofundir en alguns aspectes que podien resultar més interessants o rellevants.

Cerca de les fonts

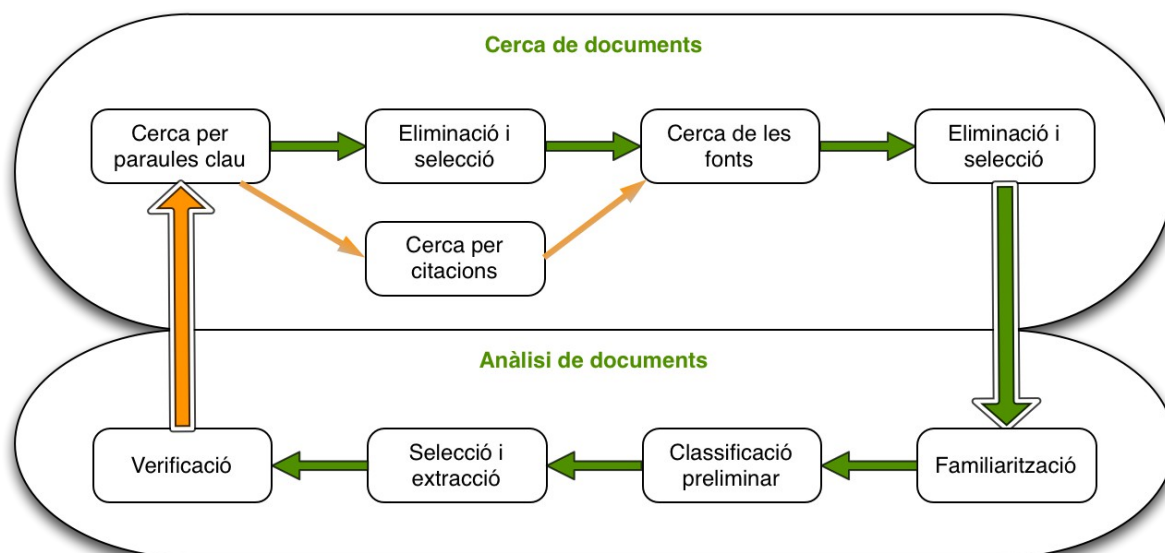
Ha consistit a fer una lectura de tots els articles disponibles i anotar els documents que citen i que poden resultar interessants o rellevants. Després s'ha fet una lectura dels elements d'aquesta llista i s'han descartat aquells que no tenien cap relació amb l'objecte d'estudi.

Anàlisi dels documents

S'han seguit aquestes quatre etapes:

- Familiarització amb el contingut dels documents.
- Classificació preliminar dels documents en base al seu contingut i criteris organitzatius (primera avaluació).
- Selecció i extracció de la informació més rellevant, amb la finalitat d'eliminar tota la que no calia, i d'aquesta manera reduir el volum dels materials que cal manipular.
- Verificació dels conceptes o dades dins documents individuals (segona avaluació).

El procés d'anàlisi ha tornat a començar a la fase de cerca per a alguns dels resultats.



Resultats

Ordenam i classificam els resultats de tres maneres diferents: per paraules clau, per cronologia i per àmbits.

Per paraules clau

Els termes de cerca emprats i els resultats obtinguts s'ofereixen a continuació.

Base de dades	Aspectes	Termes de cerca	Resultats
PubMed	Ètica, TMS	((transcranial magnetic stimulation) OR tms) (ethics OR ethical OR neuroethics) (child OR children OR childhood OR youth OR young OR adolescent OR adolescents OR teenager OR teenagers OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR minors)	8
PubMed	Autonomia, TMS, nens i adolescents	transcranial magnetic stimulation (informed consent) (child OR children OR childhood OR youth OR young OR adolescent OR adolescents OR teenager OR teenagers OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR minors)	2
PubMed	Seguretat, TMS	transcranial magnetic stimulation (safety review) (child OR children OR childhood OR youth OR young OR adolescent OR adolescents OR teenager OR teenagers OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR minors)	20
PubMed	Tol·lerabilitat, TMS	transcranial magnetic stimulation (tolerability) (child OR children OR childhood OR youth OR young OR adolescent OR adolescents OR teenager OR teenagers OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR minors)	15
PubMed	Eficàcia, TMS	transcranial magnetic stimulation (efficacy OR effectiveness) review (child OR children OR childhood OR youth OR young OR adolescent OR adolescents OR teenager OR teenagers OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR minors)	18
PubMed	Limitacions	transcranial magnetic stimulation limitations review (child OR children OR childhood OR youth OR young OR adolescent OR adolescents OR teenager OR teenagers OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR minors)	2
PubMed	Aplicacions, TMS	transcranial magnetic stimulation applications review (child OR children OR childhood OR youth OR young OR adolescent OR adolescents OR teenager OR teenagers OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR minors)	14

Els resultats de les cerques de les paraules clau apareixen a la taula.

Resultats revisats		
• Acosta & Leon-Sarmiento, 2003	• David, Rapoport, & Gogtay, 2013	• Lin & Pascual-Leone, 2002
• Anninos, Kotini, Tamiolakis, & Tsagas, 2006	• Davis, 2014	• Oberman, Pascual-Leone, & Rotenberg, 2014
• Croarkin et al., 2010	• Donaldson, Gordon, Melvin, Barton, & Fitzgerald, 2014	• Rajapakse & Kirton, 2013
• Croarkin, Wall, King, Andrew Kozel, & Daskalakis, 2011	• Frye, Rotenberg, Ousley, & Pascual-Leone, 2008	• Rotenberg et al., 2009
• Croarkin, Wall, & Lee, 2011	• Gilbert et al., 2004	• Rubio-Morell, Rotenberg, Hernández-Expósito, & Pascual-Leone, 2011
• D'Agati, Bloch, Levkovitz, & Reti, 2010	• Hu et al., 2011	• Shahana & Gilbert, 2013
	• Krishnan, Santos, Peterson, & Ehinger, 2015	• Wu, Shahana, Huddleston, & Gilbert, 2012

Alguns resultats de la cerca s'han marcat com de difícil accés perquè no s'ha pogut aconseguir el document complet per cap de les estratègies habituals. Per això s'han hagut de descartar de la revisió.

Resultats de difícil accés	
• Anderson et al., 2006	• Narayana, Papanicolaou, McGregor, Boop, & Wheless, 2014
• Dolle & Schulte-Körne, 2014	• Quintana, 2005
• Lee, Blumberger, Fitzgerald, Daskalakis, & Levinson, 2012	• Termine, Selvini, Rossi, & Balottin, 2013
• Mathon et al., 2014	• Valentí, Morer, Lázaro, Bernardo, & Castro-Fornieles, 2010
• Morales, Henry, Nobler, Wassermann, & Lisanby, 2005	

Resultats per cronologia

Fonts que estudien els aspectes ètics directament. Revisions. S'inclouen només aquelles dades rellevants per als nostres objectius.

Referència	Tip ²	Àmbits ³	TMS	Edats	Abast	Consideracions
Lin & Pascual-Leone, 2002	Rev	Seg	sTMS rTMS	-	-	No efectes adversos de TMS en nens. Recomanacions per millorar seguretat rTMS: avaluacions més sistemàtiques, guies específiques per nens i relació aspectes negatius.

2 T: Tipus de document; Cln: assaig clínic; Rev: article de revisió; Lbr: llibre

3 Àmbits: Seg: seguretat; Auto: autonomia; Tol: tolerabilitat; Efc: eficàcia/efectivitat

Referència	Tip	Àmbits	TMS	Edats	Abast	Consideracions
Acosta & Leon-Sarmiento, 2003	Rev	Seg	rTMS	-	-	Investiga rTMS com una nova teràpia ADHD. Coneixement limitat efectes secundaris en nens i adolescents. Recomana freqüències per davall 50 Hz. Atenció tractaments farmacològics.
Gilbert et al., 2004	Rev	Auto Tol	sTMS ppTMS	0-35 anys	28 estudis 850 nens	Principis de respecte, beneficència i justícia. Categories de risc a la recerca. Possible tendència a no registrar efectes secundaris menors. Alguns estudis ho han avaluat.
Anninos, Kotini, Tamiolakis, & Tsagas, 2006	Rev Cas	Auto Efc	TMS	2 anys	1 cas	Cas d'un sol subjecte, un nen de 2 anys amb una encefalitis per virus Epstein-Barr (EBV), tractat amb TMS durant 3 anys. Millora clínica suggereix que la TMS és eficaç.
Frye, Rotenberg, Ousley, & Pascual-Leone, 2008	Rev	Efc Seg	TMS rTMS	-	84 estudis 1100 nens	Seguretat: TMS s'ha usat en tot tipus de nens, però només 2 estudis comenten alguns efectes negatius. No canvis en les funcions auditives. Calen guies de seguretat per a nens.
Rotenberg et al., 2009	Rev Cas	Seg	rTMS	12-22 anys	5 subjectes	Casos de convulsions en pacients epilèptics que estan sotmesos a sessions amb rTMS. Resultats neurològics no empitjoren amb rTMS.
D'Agati, Bloch, Levkovitz, & Reti, 2010	Rev	Seg Efc	rTMS	8-17 anys (mitjana 9.8)	6 estudis 19 subjectes	Dades insuficients sobre eficàcia. Calen més experiments de rTMS amb adolescents per a la depressió. Efectes adversos més freqüents. Factors que caldria tenir en compte per a la seguretat.
Croarkin, Wall, McClintock, Kozel, Husain, & Sampson, 2010	Rev	Seg Efc Tol	rTMS	16-18 anys	3 estudis 16 subjectes	Revisió rTMS al trastorn depressiu major en nens i adolescents. Falten guies definitives, però alguns paràmetres rTMS òptims. Segura i ben tolerada amb medicació psicotròpica. Millores clíniques i manca efectes adversos, però podria danyar els cervells en desenvolupament. Cal considerar tolerabilitat i paràmetres de protocol, que poden diferir dels adults.
Hu et al., 2011	Rev Cas	Seg	rTMS	15 anys	1 cas	Subjecte que va patir convulsions amb rTMS i com la sertralina pogué causar-ho. Cal reduir dosi antidepressius o ajustar paràmetres rTMS.
Rubio-Morell, Rotenberg, Hernández-Expósito, & Pascual-Leone, 2011	Rev	Seg	rTMS	9-27 anys	8 estudis	Revisa rTMS en nens i adolescents. Hi ha evidències suficients per considerar la TMS segura en nens i adolescents. Però calen més investigacions amb mostres suficients i estudis de seguiment per validar aquests resultats.

Referència	Tip	Àmbits	TMS	Edats	Abast	Consideracions
Croarkin, Wall, & Lee, 2011	Rev	Seg	rTMS, drTMS sTMS ppTMS	9-27 anys	-	Aplicacions de la rTMS en nens i adolescents en diversos trastorns. Recerca neurofisiològica amb TMS en nens i adolescents. Revisa l'abordatge ètic de la TMS.
Croarkin, Wall, King, Andrew Kozel, & Daskalakis, 2011	Rev Cas	Tol	sTMS rTMS	10-17 anys	2 casos	En dos programes de sTMS i rTMS per a nens i adolescents, abandonaren 3,8% i 12,5%, resp., a causa del dolor. Revisió d'altres estudis sobre dolor i intolerabilitat de la TMS.
Wu, Shahana, Huddleston, Lewis, & Gilbert, 2012	Cln	Seg Tol	iTBS cTBS	Mitjana 12 anys	40 subjectes	No efectes adversos greus, només efectes secundaris que remeteren el mateix dia. TBS és segura i ben tolerada en nens. Caldria analitzar perfil de seguretat de TBS i efectes de TBS en nens a diverses edats.
David, Rapoport, & Gogtay, 2013	Rev	Efc	rTMS	-	-	Considera tDCS millor que rTMS per tractar esquizofrènia. Eficàcia equívoca de rTMS per a símptomes negatius de l'esquizofrènia.
Rajapakse & Kirton, 2013	Rev	Seg Tol	rTMS	-	32 estudis	rTMS segura i ben tolerada en nens. Efectes neurobiològics negatius improbables. Amb dades actuals, protocols per adults serveixen per a nens. Millores diagnòstiques i terapèutiques.
Shahana & Gilbert, 2013	Lbr	Seg	sTMS ppTMS rTMS	-	-	Aplicacions recerca TMS a síndrome Tourette. Alguns resultats inconsistents. No es pot donar medicaments a nens sans i, a canvi, es proposa comparar resultats entre nens i adults.
Donaldson, Gordon, Melvin, Barton, & Fitzgerald, 2014	Rev	Seg Tol Efc	rTMS	7-22 anys	7 estudis 56 subjectes	La rTMS per tractar la depressió és efectiva i ben tolerada. Els efectes secundaris majoritaris foren dolor al cap i molèsties al cuir cabellut. Remeten al cap de poc temps.
Davis, 2014	Rev	Seg Auto Tol	TMS	-	-	Llacunes: efectes estimulació, efectes secundaris, guies dosificació clares i estudis traslacionals. Millorar consentiment informat i supervisar efectes adversos durant i després.
Oberman, Pascual-Leone, & Rotenberg, 2014	Cln	Seg Tol	cTBS sTMS	9-18 anys	19 subjectes	Alguns participants amb efectes secundaris molestos. Relació lineal entre edat i durada neuromodulació per cTBS. Manca grup control amb sham TMS. També suggereix usar iTBS.
Krishnan, Santos, Peterson, & Ehinger, 2015	Rev	Seg Tol	rTMS	2.5-33 anys	51 estudis	rTMS té baix risc en nens i adolescents. Efectes adversos més greus foren convulsions, síncope neurocardiogènica i hipomania. A llarg termini rTMS també segura en adolescents.

Resultats per àmbits

Àmbits	TMS	Edats	Tipus d'estudis	Referències
Seguretat	rTMS drTMS sTMS ppTMS iTBS cTBS	2.5-33 anys	Revisió Assaig clínic Llibre	Acosta & Leon-Sarmiento, 2003 Croarkin, Wall, & Lee, 2011 Croarkin, Wall, McClintock, Kozel, Husain, & Sampson, 2010 D'Agati, Bloch, Levkovitz, & Reti, 2010 Davis, 2014 Donaldson, Gordon, Melvin, Barton, & Fitzgerald, 2014 Frye, Rotenberg, Ousley, & Pascual-Leone, 2008 Hu et al., 2011 Krishnan, Santos, Peterson, & Ehinger, 2015 Lin & Pascual-Leone, 2002 Oberman, Pascual-Leone, & Rotenberg, 2014 Rajapakse & Kirton, 2013 Rotenberg et al., 2009 Rubio-Morell, Rotenberg, Hernández-Expósito, & Pascual-Leone, 2011 Shahana & Gilbert, 2013 Wu, Shahana, Huddleston, Lewis, & Gilbert, 2012
Tolerabilitat	sTMS ppTMS rTMS iTBS cTBS	0-35 anys	Revisió Assaig clínic	Croarkin, Wall, King, Andrew Kozel, & Daskalakis, 2011 Croarkin, Wall, McClintock, Kozel, Husain, & Sampson, 2010 Davis, 2014 Donaldson, Gordon, Melvin, Barton, & Fitzgerald, 2014 Gilbert et al., 2004 Krishnan, Santos, Peterson, & Ehinger, 2015 Oberman, Pascual-Leone, & Rotenberg, 2014 Rajapakse & Kirton, 2013 Wu, Shahana, Huddleston, Lewis, & Gilbert, 2012
Eficàcia	TMS rTMS	2-22 anys	Revisió	Anninos, Kotini, Tamiolakis, & Tsagas, 2006 Croarkin, Wall, McClintock, Kozel, Husain, & Sampson, 2010 D'Agati, Bloch, Levkovitz, & Reti, 2010 David, Rapoport, & Gogtay, 2013 Donaldson, Gordon, Melvin, Barton, & Fitzgerald, 2014 Frye, Rotenberg, Ousley, & Pascual-Leone, 2008
Autonomia	TMS sTMS ppTMS	0-35 anys	Revisió	Anninos, Kotini, Tamiolakis, & Tsagas, 2006 Davis, 2014 Gilbert et al., 2004

Discussió

Ens interessa analitzar l'evolució de l'abordatge bioètic de la TMS en nens i adolescents en els resultats trobats. Per això la discussió s'ordenarà segons un criteri temporal, situant els resultats més antics en primer lloc i els més recents en últim.

La seguretat és un aspecte essencial

El resultat més antic que hem recollit és un article de revisió sobre la TMS i les seves aplicacions en nens (Lin & Pascual-Leone, 2002). Basant-se en el fet que la TMS ja s'empra en adults, es proposa traslladar aquests beneficis per trobar insights en la neurofisiologia del cervell del nen i destaca com a qüestions principals de la TMS en nens la seguretat i la metodologia. Començant amb la seguretat, quan es trasllada aquesta tècnica a nens hi pot haver algunes dificultats específiques, com ara aconseguir que els nens romanguin quiets en el moment de l'aplicació (exemple de la paràlisi cerebral). Per un altre costat, la seguretat de la rTMS està limitada i per això l'article destaca la necessitat d'avaluacions més sistemàtiques, que incloguin les funcions neurofisiològiques, neuropsicològiques, audiològiques i hormonals (Walter, Tormos, Israel, & Pascual-Leone, 2001). A més, calen guies per aplicar la rTMS a nens, similars a les publicades per a adults. Pel que fa als efectes negatius que pugui produir la TMS, no s'han fet estudis d'histotoxicitat en nens, però tampoc no s'han registrat efectes adversos (Koh & Eyre, 1988; Müller, Hömberg, & Lenard, 1991; Day, Dick, Marsden & Thompson, 1986; Hess, Mills, & Murray, 1986; Müller, Hömberg, Aulich, & Lenard, 1992; Heinen, Glocker et al., 1998; Heinen, Fietzek et al., 1998; Moll et al., 1999; Eyre, Miller, & Ramesh, 1991). D'altra banda, l'article recull una sèrie de recomanacions metodològiques per aplicar la TMS a nens de manera segura. Alguns aspectes crucials que considera són les convulsions accidentals, els efectes neurofisiològics i motors, els efectes en l'audició, el dolor local i mals de cap, els accidents amb electrodes i el kindling.

Un any després ja trobam un article que situa la rTMS com una eina terapèutica per a tractar trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat, en anglès ADHD (Acosta & Leon-Sarmiento, 2003). Entre les seves fonts, inclou a Lin & Pascual-Leone (2002) per recordar el coneixement limitat de què es disposa sobre els efectes secundaris de la TMS en nens i adolescents i especialment sobre la rTMS. En relació a la seguretat, recomana mantenir les freqüències de la rTMS per davall els 50 Hz (Wassermann, 1998). També ressalta que cal parar esment als possibles tractaments farmacològics simultanis, ja que poden canviar l'excitabilitat cortical i d'aquesta manera augmentar el risc de convulsions.

Els efectes secundaris, la tolerabilitat i el consentiment informat

Més envant un altre article analitza si la TMS s'hauria de considerar de risc mínim en el cas dels nens (Gilbert et al., 2004). En una estructura de 4 seccions, la primera revisa les regulacions de la recerca amb TMS aplicada a nens. Els principis en què es basen són el respecte per les persones, la

beneficència i la justícia (National Commission, for the Protection of Human Subjects, 1978). Els nens tenen una autonomia limitada, per les seves característiques físiques i socials, i per tant cal el consentiment informat dels pares. Pel que fa al principi de beneficència es defineix el concepte de «risc mínim» i allò que implica en l'àmbit de la recerca amb TMS i nens. Exposa les categories de risc i una casuística de dificultats que hi pot haver amb la rTMS i com es podrien superar, fins a cert punt. Pel que fa al principi de justícia, assenyala que es podrien usar nens per estudiar malalties que causen patiment als nens, sempre i quan els protocols tenguessin una probabilitat acceptable de produir coneixement útil. Una altra secció revisa l'evidència empírica dels efectes adversos de la TMS en nens i confirma la seva inexistència, fins i tot en condicions d'epilèpsia i paràlisi cerebral (que tenen un risc més alt de convulsions). Però també assenyala que és possible que els efectes secundaris menors (com ara mal de cap o confusió) tendesquin a no ser registrats. En aquest sentit, un dels estudis avalua les percepcions dels nens sobre la TMS i la tònica general se situava en el terme mig d'un espectre d'experiències habituals en els nens (Garvey, Kaczynski, Becker, & Bartko, 2001). Finalment, a l'última secció, un estudi sobre síndrome de Tourette amb nens del Cincinnati Children Hospital Medical Center va avaluar els efectes adversos: un 32% dels nens va informar d'efectes secundaris febles, entre els quals els majoritaris foren el malestar al crani (12%) i debilitat a les mans (9%), però remetien al dia següent. En definitiva, observem com els principis de la bioètica ja estan explicitats i abordats d'una manera sistemàtica i la creixent conscienciació pels efectes negatius que pugui produir la TMS en els nens, encara que no siguin greus.

Un article de Anninos, Kotini, Tamiolakis, & Tsagas (2006) ens explica el cas d'una encefalitis per virus Epstein-Barr (EBV) i les millores aconseguides aplicant la TMS. Es tracta d'un nen de 2 anys que va patir aquesta malaltia amb símptomes negatius durant 20 dies. Abans de començar el procediment amb TMS, es va demanar el consentiment informat als pares. Es va aplicar l'estimulació 2 vegades per setmana durant 3 anys. La millora clínica suggereix que la TMS és eficaç en les seqüeles relacionades amb el EBV. A més, el cas proporciona insights valuosos per a l'ús neurològic de la TMS.

Una nova revisió de la TMS en nens, aquesta vegada fruit de Frye, Rotenberg, Ousley, & Pascual-Leone (2008), en recull les aplicacions diagnòstiques i terapèutiques, tant les actuals com les futures. Pel que fa a la seguretat, la TMS s'ha usat en més de 800 nens normals i més de 300 nens neurològicament anormals (25 nens amb epilèpsia) i es destaca l'absència d'efectes secundaris en nens (Quintana, 2005; Garvey & Mall, 2008). Es varen revisar 84 estudis de TMS amb nens i la gran majoria no informaren sobre efectes secundaris, excepte dos en què es comenten alguns efectes negatius (Walter, Tormos, Israel, & Pascual-Leone, 2001; Shizukawa, Imai, Kobayashi, Chiba, & Matsumoto, 1994). En els nens no s'han trobat canvis en les funcions auditives, tal com demostren els resultats de diverses mesures específiques, després d'aplicar la TMS sense protecció a les orelles (Collado-Corona et al., 2001). Una de les conclusions, que ja apareixien en articles anteriors, és que les guies de seguretat s'han de desenvolupar per a la TMS en nens.

Els articles analitzats ja adverteixen del risc d'induir convulsions que suposa aplicar TMS,

especialment la rTMS. L'article de Rotenberg et al. (2009) documenta diversos casos de convulsions en pacients epilèptics que han estat sotmesos a sessions amb rTMS. Contràriament al que podria semblar, s'hi observa que les convulsions intrasessió són similars semiològicament a les habituals del pacient, que la durada és igual o fins i tot inferior a la línia base del pacient i que els resultats neurològics no es varen veure empitjorats per aquestes convulsions intrasessió. És a dir, la rTMS no provoca danys neurològics més greus que els que ja hi havia.

L'eficàcia és analitzada

A partir de 2010 trobam un article que, no només revisa la seguretat, sinó també l'eficàcia de la rTMS en els adolescents (D'Agati, Bloch, Levkovitz, & Reti, 2010). Varen cercar estudis en anglès sobre el tractament de la depressió per mitjà de la rTMS en persones menors de 18 anys, però només trobaren 6 estudis, amb un total de 19 subjectes. Aleshores les dades resultaven insuficients per estudiar-ne l'eficàcia i per això calien més experiments de rTMS amb adolescents com a tractament per a la depressió. Calia parar esment a la possibilitat de suïcidi i la mala resposta als antidepressius. Els efectes adversos més freqüents foren els habituals de dolors derivats d'activar els músculs i els nervis davall la bobina d'estimulació. S'assenyalen factors que caldria tenir en compte per a la seguretat: convulsions, medicacions concurrents, hipomania i mania, síncope neurocardiogenica, lllindar auditiu, rendiment neuropsicològic i radiació electromagnètica.

Un estudi del mateix any analitza una temàtica similar (Croarkin, Wall, McClintock, Kozel, Husain, & Sampson, 2010). Revisa les investigacions amb rTMS en casos de trastorn depressiu major en nens i adolescents. Tot i que no hi ha guies definitives per a l'aplicació de la rTMS als adolescents amb aquest trastorn, alguns paràmetres de la rTMS serien òptims per al tractament específic. La rTMS es demostra segura i ben tol·lerada en aquestes mostres conjuntament amb medicació psicotròpica. Altres trastorns psiquiàtrics tractats mostren millores clíniques i manca d'efectes adversos. Es recorda que no hi ha hagut efectes adversos de la sTMS ni de la ppTMS en 75 estudis de TMS que involucren més de 2000 nens (Garvey, 2005; Quintana, 2005). La rTMS és encara menys estudiada en nens que en adults i una preocupació teòrica encara latent és que podria danyar els cervells en desenvolupament. De moment, la rTMS demostra gran eficàcia en els casos d'adolescents amb depressió, però encara cal més recerca. Des del punt de vista de la seguretat, cal procurar la cura òptima dels nens i evitar casos com els existents en investigació amb drogues (Rowell & Zlotkin, 1997). També és essencial considerar la tol·lerabilitat i diversos paràmetres de protocol, que poden ser diferents que per als adults.

Es revisen les potencialitats de la tècnica

L'estudi de Hu et al. (2011) exposa el cas d'una adolescent de 15 anys diagnosticada amb un trastorn depressiu i les convulsions induïdes per la rTMS. L'estudi remarca que el subjecte no tenia trastorns que predisposassin a patir convulsions i que a més el còrtex motor no fou l'objectiu de l'estimulació. Per tant, s'assenyala la sertralina com a substància que pogué causar les convulsions, ja que se sap que baixa el llindar d'estimulació. Es conclou que la dosi d'antidepressius s'hauria de

reduir durant la rTMS o bé caldria ajustar els paràmetres d'aquest tipus d'estimulació.

Una revisió de Rubio-Morell, Rotenberg, Hernández-Expósito, & Pascual-Leone (2011) pretén mostrar les potencialitats de la TMS com a nova eina diagnòstica i terapèutica en els trastorns psiquiàtrics de la infància, relacionats amb la plasticitat cerebral i la neuromodulació. Recull assajos clínics que apliquen rTMS a nens i adolescents. Algunes mostres inclouen subjectes a partir dels 9 anys d'edat (Sokhadze et al., 2009), els protocols rTMS poden arribar als 20 Hz d'intensitat (Walter, Tormos, Israel, & Pascual-Leone, 2001), poden arribar a tenir més de 20 sessions (Loo, McFarquhar, & Walter, 2006) i els efectes secundaris més negatius que hi apareixen són considerats mínims (Bloch et al., 2008). Es conclou que hi ha evidències suficients per considerar la TMS segura en nens i adolescents. Però calen més investigacions amb mostres suficients de pacients i estudis de seguiment per validar aquests resultats. Aquestes conclusions confirmen la tònica general de la necessitat de seguir investigant la seguretat de l'estimulació magnètica en nens i adolescents.

Un nou estudi, de Croarkin, Wall, & Lee, 2011, revisa les aplicacions de la rTMS a la psiquiatria de nens i adolescents. Els trastorns analitzats inclouen trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat, trastorn de l'especte autista, trastorns de l'estat d'ànim, esquizofrènia, síndrome de Tourette. S'explica la recerca neurofisiològica aplicant TMS en nens i adolescents. Revisa l'abordatge ètic de la TMS. Les conclusions són similars a les ja anotades anteriorment: la seguretat, les guies i els protocols resulten essencials. Tal vegada podem destacar com a tret essencial el fet d'insistir en aquestes qüestions ètiques.

La no maleficència es revisa

Seguint l'abordatge ètic, un altre article de Croarkin amb altres investigadors se centra a estudiar el dolor de la TMS a la joventut (Croarkin, Wall, King, Andrew Kozel, & Daskalakis, 2011). En un programa de nens i adolescents amb sTMS, només un 3,8% l'andonaren a causa del dolor. En un altre programa amb rTMS, només un 12,5% l'abandonaren per aquests mateixos motius. S'inclou també revisió d'altres estudis sobre dolor i intolerabilitat de la TMS.

Els paràmetres de la TMS es poden configurar perquè l'estimulació sigui d'alta freqüència però baixa intensitat, és a dir, passa a convertir-se en la Theta-Burst Stimulation (TBS). Aquesta tècnica també ha estat aplicada a nens. La seguretat i la tolerabilitat de la TBS en nens s'ha estudiada a un assig clínic de Wu, Shahana, Huddleston, Lewis, & Gilbert (2012). A la seva investigació, no es registraren efectes adversos greus. Cinc nens tingueren efectes secundaris molestos, dels quals el més freqüent fou el mal de cap. Però remeteren el mateix dia. La ràtio d'efectes adversos fou d'un 11.6%. En conclusió, la TBS es mostra relativament segura i ben tolerada en nens. Caldria, no obstant, analitzar el perfil de seguretat de la TBS i els efectes de la TBS en nens a diverses edats.

Estimulació no-invasiva

Hi ha altres eines d'estimulació cerebral, a banda de la TMS. A més no sembla que la rTMS sigui útil en tots els casos. Per exemple, l'article de David, Rapoport, & Gogtay (2013) ens presenta la

tDCS com una eina millor que la rTMS per tractar l'esquizofrènia. Tot i que la rTMS s'ha usada per a tractar aquest trastorn, la seva eficàcia per a tractar-ne els símptomes negatius és equívoca (Stanford et al., 2008). No hi farem més esment perquè la tDCS cau fora del nostre objecte d'estudi.

Dins el mateix any, disposam d'una revisió de l'estimulació cerebral no-invasiva, les aplicacions i les perspectives futures (Rajapakse & Kirton, 2013). Centrant-nos només en la TMS, aquest estudi torna a confirmar que la rTMS és segura i ben tolerada en nens. Revisa literatura científica amb efectes adversos i observa que els efectes neurobiològics negatius són improbables i manquen efectes adversos greus. Existeixen una sèrie de limitacions i reptes a causa de la maduració del cervell del nen, però les dades actuals recolzen l'adequació dels protocols de TMS aplicats als adults quan es traslladen a poblacions pediàtriques. La TMS permet millores diagnòstiques i terapèutiques en molts de casos.

Traslació i mancances

Un altre resultat de la nostra cerca correspon a un dels capítols d'una obra molt més àmplia (Shahana & Gilbert, 2013). Inclou les aplicacions de la recerca amb TMS a la síndrome de Tourette (TS). Diversos paràmetres fisiològics es veuen reduïts en persones que pateixen aquest trastorn (per exemple el llindar motor), però alguns resultats són inconsistents i falten estudis amb nens que corroborin certs resultats. Per raons ètiques no es pot usar l'opció d'administrar medicaments a persones sanes, tot i que en adults es tracta d'una metodologia molt robusta. Per això, a canvi, es proposa comparar els resultats entre nens i adults.

Una revisió sistemàtica de la rTMS se centra en les necessitats dels adolescents que tenen trastorns depressius resistents a tractaments (Donaldson, Gordon, Melvin, Barton, & Fitzgerald, 2014). A la seva cerca de literatura científica, analitzen la seguretat i l'eficàcia dels tractaments amb rTMS. Com a tractament per a la depressió, la rTMS resulta efectiva i ben tolerada. Els efectes secundaris majoritaris foren dolor al cap i molèsties al cuir cabellut. Però remeten al cap de poc temps.

La revisió que fa Davis sobre la TMS (2014) destaca les llacunes amb què cal parar molt d'esment. Les classifica en quatre apartats. En primer lloc hi ha un coneixement limitat sobre els efectes de l'estimulació, a causa de les diferències estructurals en el teixit cerebral dels nens (Caviness, Kennedy, Richelme, Rademacher, & Filipek, 1996; Klingberg, Vaidya, Gabrieli, Moseley, & Hedehus, 1999; Barnea-Goraly et al., 2005). En segon lloc, el coneixement també és limitat pel que fa als efectes secundaris, en el sentit que estimular o inhibir una zona cerebral són accions que poden provocar un efecte no desitjat a una altra zona cerebral (Brem, Fried, Horvath, Robertson, & Pascual-Leone, 2014; Earp, Sandberg, Kahane, & Savulescu, 2014). En tercer lloc, falten guies de dosificació clares, perquè entre altres coses menys intensitat de TMS produeix els mateixos efectes (Mall et al., 2004). I finalment, falten estudis traslacionalis d'adults a nens. Es critica que hi ha estudis mèdics en nens que s'aproven havent passat una fase de proves en adults però no específicament en nens (Hwang, Kesselheim, & Bourgeois, 2014). Caldria també un mecanisme per establir el consentiment informat i un sistema eficient de supervisar els efectes adversos durant i

després de l'estimulació.

La TMS s'ha aplicat a nens amb trastorn de l'espectre autista. En aquest sentit, un dels resultats trobats estudia la modulació de l'excitabilitat corticospinal a través de la TMS (Oberman, Pascual-Leone, & Rotenberg, 2014). Dins la seva mostra, nens de gènere masculí amb edats compreses entre els 9 i els 18 anys, 3 participants manifestaren efectes secundaris molestos. Infereixen una relació lineal entre l'edat i la durada de la neuromodulació provocada per la cTBS. Però manca un grup de control amb sham TMS. També se suggereix usar iTBS.

Revisió exhaustiva

L'últim resultat de la nostra cerca és una revisió bastant exhaustiva de la seguretat de l'estimulació cerebral no-invasiva en nens i adolescents que tenen alguns tipus de trastorn neurològic o psiquiàtric (Krishnan, Santos, Peterson, & Ehinger, 2015). La seva mostra abraça fins a 51 estudis, que involucren edats entre els 2 anys i mig i els 33 anys. Es confirma que la rTMS és de baix risc per a nens i adolescents. Els efectes adversos més greus foren convulsions, síncope neurocardiogènica (però amb una certa predisposició) i fins i tot hipomania. Hem de destacar que també es confirma la seguretat a llarg termini de la rTMS en adolescents.

Conclusions

Respondrem a cada un dels objectius plantejats per a aquesta revisió. Així, en primer lloc, s'ha revisat l'aplicació de la TMS en nens i adolescents analitzant els principis de la bioètica. La no maleficència s'ha traduït en l'estudi de la seguretat i la tolerabilitat de la TMS. S'ha comprovat que la TMS és relativament segura, fins i tot en nens i adolescents, que també pot provocar efectes secundaris i que aquests són bastant ben tolerats en aquestes edats. Sens dubte, seguretat i tolerabilitat han estat els aspectes més estudiats. La beneficència s'ha contemplada des del punt de vista de les aplicacions i l'eficàcia de la TMS. Així s'ha constatat que la TMS té un gran ventall d'aplicacions a tot tipus d'àmbits i que s'ha pogut determinar la seva eficàcia en algunes situacions. L'autonomia s'ha traduït en el consentiment informat i la justícia pràcticament no l'hem pogut valorar. Aquests dos principis han estat pràcticament absents en el cas concret dels nens i els adolescents. Això no vol dir que no hagin estat objecte de cap estudi científic, sinó que les característiques restrictives de la pròpia cerca o l'existència d'altres abordatges més generals o més concrets ens han limitat molt els resultats.

En segon lloc, s'ha recollit l'evolució històrica dels principis bioètics en el cas concret de la TMS en nens i adolescents. Després de néixer com una tècnica no invasiva per a adults, va començar a aplicar-se en nens i adolescents. Les primeres qüestions ètiques tractades foren la seguretat i l'absència d'efectes adversos. La TMS repetitiva plantejava seriosos dubtes de seguretat. A mesura que es varen publicar nous estudis, s'incorporà la tolerabilitat. D'altra banda, el rang d'aplicacions també ha anat augmentant i una de les tendències ha estat aplicar la TMS a la depressió en nens i

adolescents. El consentiment informat ha anat cobrant importància, però no s'ha observat cap treball que el consideri exhaustivament. S'ha conclòs que falten estudis traslacionalis en nens, que puguin comparar els resultats amb els estudis fets amb adults.

En tercer lloc, hem vist algunes de les aplicacions de la TMS en nens i adolescents. No les repetirem, sinó que remetrem el lector a la secció anterior. Com a cas concret, una de les aplicacions que ha anat agafant protagonisme en els nostres resultats és el tractament de la depressió en adolescents.

Finalment, preteníem ressaltar possibles mancances de les aproximacions bioètiques a la TMS. Les principals qüestions que preocupen de la TMS són la seguretat i la tolerabilitat, però ja hem vist que estan molt ben estudiades, amb resultats bastant positius. Potser faltaria determinar si els canvis induïts en els nens i els adolescents tenen la temporalitat que se'ls suposa i si la complexitat del cervell fa que millores a una zona provoquin pèrdues a una altra o que romanguin ben localitzades. D'altra banda, els principis d'autonomia i de justícia han resultat tan complexos que la nostra revisió no els ha pogut analitzar en profunditat. De fet, totes les qüestions assenyalades, podrien treballar-se des d'una visió bioètica més general, ja que no són exclusives dels nens i els adolescents. Es conclou que cal seguir investigant en seguretat, tolerabilitat, eficàcia, consentiment informat, identitat personal, justícia i altres aspectes que permetin desenvolupar les aproximacions bioètiques de la TMS.

Agraïments

Aquest Treball Final de Grau ha estat possible gràcies a una gran multitud de persones. Sense la intenció d'oblidar a ningú, vull agrair a totes les persones que corresponguin de la UOC (tutors, consultors, professors, coordinadors, etc) que m'hagin oferit el gran privilegi d'observar directament la TMS dins un laboratori amb el professor i investigador Dr. Diego Redolar, juntament amb altres estudiants en pràctiques i de doctorat. Ha estat una gran experiència que m'ha permès conèixer la tècnica de primera mà, el seu funcionament, els protocols de seguretat i les seves potencialitats a la recerca científica dins el camp de la neurociència cognitiva.

Annex – Bibliografia

La bibliografia està ordenada per ordre alfabètic i cada referència inclou el motiu pel qual s'ha usat dins el treball.

- **Cerca paraules clau:** Es tracta d'un dels resultats obtinguts amb la cerca per paraules clau i que s'han analitzats a la revisió.
- **Revisió de resultats:** Ha aparegut dins les referències dels resultats anteriors i, a més, ha resultat interessant per a les anàlisis.
- **Context:** S'ha utilitzat per fer explicacions més generals, fora dels resultats, per exemple a la introducció.
- **Difícil accés:** Són documents que no s'han pogut consultar en el format complet i que per tant han estat exclosos de les anàlisis.

Referència	Motius d'inclusió
Acosta, M. T., & Leon-Sarmiento, F. E. (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): new tool, new therapy and new hope for ADHD. <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 19(2), 125–130. doi:10.1185/030079903125001541	Cerca paraules clau
Anderson, B., Mishory, A., Nahas, Z., Borckardt, J. J., Yamanaka, K., Rastogi, K., & George, M. S. (2006). Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men. <i>The Journal of ECT</i> , 22(1), 49–53.	Difícil accés
Anninos, P., Kotini, A., Tamiolakis, D., & Tsagas, N. (2006). Transcranial magnetic stimulation. A case report and review of the literature. <i>Acta Neurologica Belgica</i> , 106(1), 26–30.	Cerca paraules clau
Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. <i>Lancet</i> , 1(8437), 1106–1107.	Context
Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammner, R., Karchemskiy, A., ... Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. <i>Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)</i> , 15(12), 1848–1854. doi:10.1093/cercor/bhi062	Revisió de resultats
Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (2001). <i>Principles of biomedical ethics</i> . Oxford university press. Disponible en línia a: https://books.google.es/books?id=14H7MOW1o4C&printsec=frontcover&hl=es#v=onepage&q&f=false	Context
Bell, E., Mathieu, G., & Racine, E. (2009). Preparing the ethical future of deep brain stimulation. <i>Surgical neurology</i> , 72(6), 577-586.	Context

Referència	Motius d'inclusió
Bioethics - Wikipedia, the free encyclopedia. (n.d.). Recuperat 28 gener, 2015, des de https://en.wikipedia.org/wiki/Bioethics	Context
Bioètica - Viquipèdia, l'enciclopèdia lliure. (n.d.). Recuperat 28 gener, 2015, des de https://ca.wikipedia.org/wiki/Bio%C3%A8tica	Context
Brem, A.-K., Fried, P. J., Horvath, J. C., Robertson, E. M., & Pascual-Leone, A. (2014). Is neuroenhancement by noninvasive brain stimulation a net zero-sum proposition? <i>NeuroImage</i> , 85 Pt 3, 1058–1068. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.038	Revisió de resultats
Bloch, Y., Grisaru, N., Harel, E. V., Beitler, G., Faivel, N., Ratzoni, G., ... Levkovitz, Y. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression in adolescents: an open-label study. <i>The Journal of ECT</i> , 24(2), 156–159. doi:10.1097/YCT.0b013e318156aa49	Revisió de resultats
Cabrera, L. Y., Evans, E. L., & Hamilton, R. H. (2014). Ethics of the electrified mind: defining issues and perspectives on the principled use of brain stimulation in medical research and clinical care. <i>Brain Topography</i> , 27(1), 33–45. doi:10.1007/s10548-013-0296-8	Context
Caviness, V. S., Kennedy, D. N., Richelme, C., Rademacher, J., & Filipek, P. A. (1996). The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. <i>Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)</i> , 6(5), 726–736.	Revisió de resultats
Collado-Corona, M. A., Mora-Magaña, I., Cordero, G. L., Toral-Martiñón, R., Shkurovich-Zaslavsky, M., Ruiz-Garcia, M., & González-Astiazarán, A. (2001). Transcranial magnetic stimulation and acoustic trauma or hearing loss in children. <i>Neurological Research</i> , 23(4), 343–346. doi:10.1179/016164101101198532	Revisió de resultats
Croarkin, P. E., Wall, C. A., King, J. D., Andrew Kozel, F., & Daskalakis, Z. J. (2011). Pain during transcranial magnetic stimulation in youth. <i>Innovations in Clinical Neuroscience</i> , 8(12), 18–23.	Cerca paraules clau
Croarkin, P. E., Wall, C. A., & Lee, J. (2011). Applications of transcranial magnetic stimulation (TMS) in child and adolescent psychiatry. <i>International Review of Psychiatry (Abingdon, England)</i> , 23(5), 445–453. doi:10.3109/09540261.2011.623688	Cerca paraules clau
Croarkin, P. E., Wall, C. A., McClintock, S. M., Kozel, F. A., Husain, M. M., & Sampson, S. M. (2010). The emerging role for repetitive transcranial magnetic stimulation in optimizing the treatment of adolescent depression. <i>The Journal of ECT</i> , 26(4), 323–329. doi:10.1097/YCT.0b013e3181dd17eb	Cerca paraules clau
D'Agati, D., Bloch, Y., Levkovitz, Y., & Reti, I. (2010). rTMS for adolescents: Safety and efficacy considerations. <i>Psychiatry Research</i> , 177(3), 280–285. doi:10.1016/j.psychres.2010.03.004	Cerca paraules clau
David, C. N., Rapoport, J. L., & Gogtay, N. (2013). Treatments in context: transcranial direct current brain stimulation as a potential treatment in pediatric psychosis. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> , 13(4), 447–458. doi:10.1586/ern.13.29	Cerca paraules clau

Referència	Motius d'inclusió
Davis, N. J. (2014). Transcranial stimulation of the developing brain: a plea for extreme caution. <i>Frontiers in Human Neuroscience</i> , 8, 600. doi:10.3389/fnhum.2014.00600	Cerca paraules clau
Day, B. L., Dick, J. P. R., Marsden, C. D., & Thompson, P. D. (1986). DIFFERENCES BETWEEN ELECTRICAL AND MAGNETIC STIMULATION OF THE HUMAN-BRAIN. <i>J PHYSIOL-LONDON</i> , 378, P36-P36.	Revisió de resultats
Dolle, K., & Schulte-Körne, G. (2014). [Complementary treatment methods for depression in children and adolescents]. <i>Praxis Der Kinderpsychologie Und Kinderpsychiatrie</i> , 63(3), 237–263.	Difícil accés
Donaldson, A. E., Gordon, M. S., Melvin, G. A., Barton, D. A., & Fitzgerald, P. B. (2014). Addressing the needs of adolescents with treatment resistant depressive disorders: a systematic review of rTMS. <i>Brain Stimulation</i> , 7(1), 7–12.	Cerca paraules clau
Earp, B. D., Sandberg, A., Kahane, G., & Savulescu, J. (2014). When is diminishment a form of enhancement? Rethinking the enhancement debate in biomedical ethics. <i>Frontiers in Systems Neuroscience</i> , 8, 12. doi:10.3389/fnsys.2014.00012	Revisió de resultats
Eyre, J. A., Miller, S., & Ramesh, V. (1991). Constancy of central conduction delays during development in man: investigation of motor and somatosensory pathways. <i>The Journal of Physiology</i> , 434, 441–452.	Revisió de resultats
Farah, M. J. (2010). <i>Neuroethics: An introduction with readings</i> . Cambridge, Mass: MIT Press.	Context
Farah, M. J., & Wolpe, P. R. (2004). Monitoring and manipulating brain function: new neuroscience technologies and their ethical implications. <i>The Hastings Center Report</i> , 34(3), 35–45.	Context
Frye, R. E., Rotenberg, A., Ousley, M., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. <i>Journal of Child Neurology</i> , 23(1), 79–96. doi:10.1177/0883073807307972	Cerca paraules clau
Garvey, MA. Transcranial magnetic stimulation studies in children. In: Hallett, M.; Chokroverty, S., editors. <i>Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology</i> . Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2005. p. 429-433	Revisió de resultats
Garvey, M. A., Kaczynski, K. J., Becker, D. A., & Bartko, J. J. (2001). Subjective reactions of children to single-pulse transcranial magnetic stimulation. <i>Journal of Child Neurology</i> , 16(12), 891–894.	Revisió de resultats
Garvey, M. A., & Mall, V. (2008). Transcranial magnetic stimulation in children. <i>Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology</i> , 119(5), 973–984. doi:10.1016/j.clinph.2007.11.048	Revisió de resultats
Gilbert, D. L., Garvey, M. A., Bansal, A. S., Lipps, T., Zhang, J., & Wassermann, E. M. (2004). Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? <i>Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology</i> , 115(8), 1730–1739. doi:10.1016/j.clinph.2003.10.037	Cerca paraules clau
Glannon, W (2007). <i>Bioethics and the Brain</i> , Oxford University Press: Oxford.	Context

Referència	Motius d'inclusió
Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. <i>Neuron</i> , 55(2), 187–199. doi:10.1016/j.neuron.2007.06.026	Context
Hamilton, R., Messing, S., & Chatterjee, A. (2011). Rethinking the thinking cap: ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation. <i>Neurology</i> , 76(2), 187–193. doi:10.1212/WNL.0b013e318205d50d	Context
Heinen, F., Fietzek, U. M., Berweck, S., Hufschmidt, A., Deuschl, G., & Korinthenberg, R. (1998). Fast corticospinal system and motor performance in children: conduction proceeds skill. <i>Pediatric Neurology</i> , 19(3), 217–221.	Revisió de resultats
Heinen, F., Glocker, F. X., Fietzek, U., Meyer, B. U., Lücking, C. H., & Korinthenberg, R. (1998). Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children. <i>Annals of Neurology</i> , 43(5), 608–612. doi:10.1002/ana.410430508	Revisió de resultats
Heinrichs, J.-H. (2012). The promises and perils of non-invasive brain stimulation. <i>International Journal of Law and Psychiatry</i> , 35(2), 121–129. doi:10.1016/j.ijlp.2011.12.006	Context
Hess, C. W., Mills, K. R., & Murray, N. M. F. (1986). Magnetic stimulation of the human brain: Facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. <i>Neuroscience Letters</i> , 71(2), 235–240. doi:10.1016/0304-3940(86)90565-3	Revisió de resultats
Hu, S.-H., Wang, S.-S., Zhang, M.-M., Wang, J.-W., Hu, J.-B., Huang, M.-L., ... Xu, Y. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced seizure of a patient with adolescent-onset depression: a case report and literature review. <i>The Journal of International Medical Research</i> , 39(5), 2039–2044.	Cerca paraules clau
Klingberg, T., Vaidya, C. J., Gabrieli, J. D., Moseley, M. E., & Hedehus, M. (1999). Myelination and organization of the frontal white matter in children: a diffusion tensor MRI study. <i>Neuroreport</i> , 10(13), 2817–2821.	Revisió de resultats
Koh, T. H., & Eyre, J. A. (1988). Maturation of corticospinal tracts assessed by electromagnetic stimulation of the motor cortex. <i>Archives of Disease in Childhood</i> , 63(11), 1347–1352.	Revisió de resultats
Krishnan, C., Santos, L., Peterson, M. D., & Ehinger, M. (2015). Safety of Noninvasive Brain Stimulation in Children and Adolescents. <i>Brain Stimulation</i> , 8(1), 76–87. doi:10.1016/j.brs.2014.10.012	Cerca paraules clau
Lee, J. C., Blumberger, D. M., Fitzgerald, P. B., Daskalakis, Z. J., & Levinson, A. J. (2012). The role of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: a review. <i>Current Pharmaceutical Design</i> , 18(36), 5846–5852.	Difícil accés
Lin, K.-L., & Pascual-Leone, A. (2002). Transcranial magnetic stimulation and its applications in children. <i>Chang Gung Medical Journal</i> , 25(7), 424–436.	Cerca paraules clau
Loo, C., McFarquhar, T., & Walter, G. (2006). Transcranial magnetic stimulation in adolescent depression. <i>Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</i> , 14(1), 81–85. doi:10.1111/j.1440-1665.2006.02251.x	Revisió de resultats

Referència	Motius d'inclusió
Mall, V., Berweck, S., Fietzek, U. M., Glocker, F.-X., Oberhuber, U., Walther, M., ... Heinen, F. (2004). Low level of intracortical inhibition in children shown by transcranial magnetic stimulation. <i>Neuropediatrics</i> , 35(2), 120–125. doi:10.1055/s-2004-815834	Revisió de resultats
Maslen, H., Earp, B. D., Cohen Kadosh, R., & Savulescu, J. (2014). Brain stimulation for treatment and enhancement in children: an ethical analysis. <i>Frontiers in Human Neuroscience</i> , 8. doi:10.3389/fnhum.2014.00953	Context
Mathon, B., Bédos-Ulvin, L., Baulac, M., Dupont, S., Navarro, V., Carpentier, A., ... Clemenceau, S. (2014). [Evolution of ideas and techniques, and future prospects in epilepsy surgery.]. <i>Revue Neurologique</i> . doi:10.1016/j.neurol.2014.09.010	Difícil accés
Moll, G. H., Heinrich, H., Wischer, S., Tergau, F., Paulus, W., & Rothenberger, A. (1999). Motor system excitability in healthy children: developmental aspects from transcranial magnetic stimulation. <i>Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement</i> , 51, 243–249.	Revisió de resultats
Morales, O. G., Henry, M. E., Nobler, M. S., Wassermann, E. M., & Lisanby, S. H. (2005). Electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents: a review and report of two cases of epilepsy partialis continua. <i>Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America</i> , 14(1), 193–210, viii–ix. doi:10.1016/j.chc.2004.07.010	Difícil accés
Müller, K., Hömberg, V., & Lenard, H. G. (1991). Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children. Maturation of cortico-motoneuronal projections. <i>Electroencephalography and Clinical Neurophysiology</i> , 81(1), 63–70.	Revisió de resultats
Müller, K., Hömberg, V., Aulich, A., & Lenard, H. G. (1992). Magneto-electrical stimulation of motor cortex in children with motor disturbances. <i>Electroencephalography and Clinical Neurophysiology</i> , 85(2), 86–94.	Revisió de resultats
Narayana, S., Papanicolaou, A. C., McGregor, A., Boop, F. A., & Wheless, J. W. (2014). Clinical Applications of Transcranial Magnetic Stimulation in Pediatric Neurology. <i>Journal of Child Neurology</i> . doi:10.1177/0883073814553274	Difícil accés
National Commission for the Protection of Human Subjects. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington, DC: DHEW; 1978.	Revisió de resultats
Oberman, L. M., Pascual-Leone, A., & Rotenberg, A. (2014). Modulation of corticospinal excitability by transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with autism spectrum disorder. <i>Frontiers in Human Neuroscience</i> , 8, 627. doi:10.3389/fnhum.2014.00627	Cerca paraules clau
Pascual-Leone, A., Bartres-Faz, D., & Keenan, J. P. (1999). Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of “virtual lesions.” <i>Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences</i> , 354(1387), 1229–1238. doi:10.1098/rstb.1999.0476	Context
Pascual-Leone, A., Tarazona, F., Keenan, J., Tormos, J. M., Hamilton, R., & Catala, M. D. (1999). Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. <i>Neuropsychologia</i> , 37(2), 207–217.	Context

Referència	Motius d'inclusió
Quintana, H. (2005). Transcranial magnetic stimulation in persons younger than the age of 18. <i>The Journal of ECT</i> , 21(2), 88–95.	Difícil accés
Racine, E. (2010). <i>Pragmatic neuroethics: improving treatment and understanding of the mind-brain</i> . MIT Press.	Context
Rajapakse, T., & Kirton, A. (2013). NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION IN CHILDREN: APPLICATIONS AND FUTURE DIRECTIONS. <i>Translational Neuroscience</i> , 4(2). doi:10.2478/s13380-013-0116-3	Cerca paraules clau
Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. <i>Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology</i> , 120(12), 2008–2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016	Context
Rotenberg, A., Bae, E. H., Muller, P. A., Riviello, J. J., Bourgeois, B. F., Blum, A. S., & Pascual-Leone, A. (2009). In-session seizures during low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. <i>Epilepsy & Behavior: E&B</i> , 16(2), 353–355. doi:10.1016/j.yebeh.2009.08.010	Cerca paraules clau
Rowell, M., & Zlotkin, S. (1997). The ethical boundaries of drug research in pediatrics. <i>Pediatric Clinics of North America</i> , 44(1), 27–40.	Revisió de resultats
Rubio-Morell, B., Rotenberg, A., Hernández-Expósito, S., & Pascual-Leone, Á. (2011). [The use of noninvasive brain stimulation in childhood psychiatric disorders: new diagnostic and therapeutic opportunities and challenges]. <i>Revista De Neurologia</i> , 53(4), 209–225.	Cerca paraules clau
Shahana, N., & Gilbert, D. L. (2013). Tourette syndrome. <i>Handbook of Clinical Neurology</i> , 116, 631–642. doi:10.1016/B978-0-444-53497-2.00050-4	Cerca paraules clau
Shizukawa, H., Imai, T., Kobayashi, N., Chiba, S., & Matsumoto, H. (1994). [Cervical flexion-induced changes of motor evoked potentials by transcranial magnetic stimulation in a patient with Hirayama disease--juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity]. <i>Rinshō Shinkeigaku = Clinical Neurology</i> , 34(5), 500–503.	Revisió de resultats
Sokhadze, E. M., El-Baz, A., Baruth, J., Mathai, G., Sears, L., & Casanova, M. F. (2009). Effects of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Gamma Frequency Oscillations and Event-Related Potentials During Processing of Illusory Figures in Autism. <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> , 39(4), 619–634. doi:10.1007/s10803-008-0662-7	Revisió de resultats
Stanford, A. D., Sharif, Z., Corcoran, C., Urban, N., Malaspina, D., & Lisanby, S. H. (2008). rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review. <i>The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)</i> , 11(4), 563–576. doi:10.1017/S1461145707008309	Revisió de resultats
Synofzik, M., & Schlaepfer, T. E. (2011). Electrodes in the brain--ethical criteria for research and treatment with deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. <i>Brain Stimulation</i> , 4(1), 7–16. doi:10.1016/j.brs.2010.03.002	Context

Referència	Motius d'inclusió
Termine, C., Selvini, C., Rossi, G., & Balottin, U. (2013). Emerging treatment strategies in Tourette syndrome: what's in the pipeline? <i>International Review of Neurobiology</i> , 112, 445–480. doi:10.1016/B978-0-12-411546-0.00015-9	Difícil accés
UNESCO (2005): Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. Disponible en línia http://portal.unesco.org/en/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html	Context
Valentí, M., Morer, A., Lázaro, M. L., Bernardo, M., & Castro-Fornieles, J. (2010). [Repeated transcranial magnetic stimulation in children and adolescents]. <i>Revista De Neurologia</i> , 50(4), 230–234.	Difícil accés
Walter, G., Tormos, J. M., Israel, J. A., & Pascual-Leone, A. (2001). Transcranial magnetic stimulation in young persons: a review of known cases. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> , 11(1), 69–75. doi:10.1089/104454601750143483	Revisió de resultats
Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. <i>Electroencephalography and Clinical Neurophysiology</i> , 108(1), 1–16.	Revisió de resultats
Wassermann, E. M., & Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. <i>Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology</i> , 112(8), 1367–1377.	Revisió de resultats
Wu, S. W., Shahana, N., Huddleston, D. A., Lewis, A. N., & Gilbert, D. L. (2012). Safety and tolerability of theta-burst transcranial magnetic stimulation in children. <i>Developmental Medicine and Child Neurology</i> , 54(7), 636–639. doi:10.1111/j.1469-8749.2012.04300.x	Cerca paraules clau