



**IECS**

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD  
CLINICA Y SANITARIA

---

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Estimulación cerebral profunda para  
pacientes con trastorno depresivo,  
trastorno obsesivo compulsivo y  
síndrome de Tourette resistentes al  
tratamiento***

Deep brain stimulation in patients with treatment-resistant  
depressive disorder, obsessive compulsive disorder and Tourette  
syndrome

Informe de Respuesta Rápida N°422

---

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) / [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

Julio de 2015

*El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.*

## **Autores**

Dra. Natalie Soto  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski  
Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz  
Dr. Ariel Bardach  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. Analía López  
Dra. Lucila Rey-Ares

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

*Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.*

*Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

### **Informe de Respuesta Rápida N° 422**

***Estimulación cerebral profunda para pacientes con trastorno depresivo, trastorno obsesivo compulsivo y síndrome de Tourette resistentes al tratamiento.***

**Fecha de realización:** Julio de 2015

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar) / [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar)

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

**Dirección**

Dr. Andrés Pichon-Riviere  
Dr. Federico Augustovski

**Coordinación**

Dr. Sebastián García Martí  
Dra. Andrea Alcaraz

**Investigadores**

Dr. Ariel Bardach  
Dra. Viviana Brito  
Dr. Agustín Ciapponi  
Dra. María Calderón  
Lic. Daniel Comandé  
Dr. Lucas Gonzalez  
Dr. Akram Hernández Vásquez  
Dr. Jorge Lombardo  
Dra. Analía López  
Dra. Dolores Macchiavello  
Dra. Cecilia Mengarelli  
Dr. Martín Oubiña  
Dra. Lucila Rey Ares  
Dra. Ruth Ruano Gandara  
Dra. Anastasia Secco  
Dra. Natalie Soto

**Para Citar este informe:**

Soto N, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Estimulación cerebral profunda para pacientes con trastorno depresivo, trastorno obsesivo compulsivo y síndrome de Tourette resistentes al tratamiento.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 422, Buenos Aires, Argentina. Julio 2015. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

**ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA PARA PACIENTES CON TRASTORNO  
DEPRESIVO, TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO Y SÍNDROME DE TOURETTE  
RESISTENTES AL TRATAMIENTO**

**CONCLUSIONES**

La evidencia de la estimulación cerebral profunda para pacientes con depresión, trastorno obsesivo compulsivo y síndrome de Tourette refractarios al tratamiento es escasa y de baja calidad metodológica. Del análisis de dicha evidencia se concluye que existe mucha incertidumbre acerca de su potencial eficacia, efectividad y seguridad. Los financiadores relevados y las guías de práctica clínica coinciden en estas apreciaciones: no la recomiendan o la consideran experimental para estas indicaciones.

**DEEP BRAIN STIMULATION IN PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT DEPRESSIVE  
DISORDER, OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER AND TOURETTE SYNDROME**

**CONCLUSIONS**

The evidence on deep brain stimulation in patients with treatment-refractory depression, obsessive compulsive disorder and Tourette syndrome is scarce and of low methodological quality. After analyzing such evidence, the conclusion drawn indicates that there is much uncertainty of its potential efficacy, effectiveness and safety. The consulted sponsors and clinical practice guidelines agree on the following: they do not recommend it or consider it experimental in these indications.

## 1. CONTEXTO CLÍNICO

El Instituto para Métricas y Evaluación en Salud (IHME, del inglés *Institute for Health Metrics and Evaluation*) estimó que en el año 2010 se perdieron 183.912.000 años de vida ajustados por discapacidad por trastornos mentales y del comportamiento en el mundo.<sup>1</sup>

El tratamiento habitual para la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y el síndrome de Tourette (ST) incluye psicoterapia, psicofármacos y combinaciones de los mismos. Sin embargo un 20-30% de los pacientes con depresión, un 10% de los pacientes con TOC y un grupo pequeño de pacientes con ST presentan resistencia a estos tratamientos y síntomas incapacitantes.<sup>2-4</sup>

En estos pacientes se han intentado tratamientos físicos que incluyen la terapia electroconvulsiva (TEC) y la cirugía ablativa, aunque su uso se ve limitado por sus efectos adversos, que en el caso de la cirugía pueden ser irreversibles.<sup>5</sup> Adicionalmente, la recidiva es frecuente para pacientes tratados con TEC.<sup>6</sup>

Se postula la Estimulación Cerebral Profunda (ECP) para el tratamiento de pacientes con trastornos depresivos, TOC y ST resistentes al tratamiento habitual, dado que permite la estimulación sostenida, ajustable y reversible de estructuras cerebrales específicas.

## 2. TECNOLOGÍA

La ECP consiste en la estimulación eléctrica de estructuras intracerebrales, mediante electrodos colocados quirúrgicamente con guía por resonancia magnética. Los parámetros de estimulación (carga del electrodo, frecuencia, voltaje y amplitud de pulso) son ajustables manualmente y pueden programarse ciclos de estimulación intermitente. El generador de pulso eléctrico se inserta subcutáneamente en la zona subclavicular. Diversas estructuras intracerebrales han sido estudiadas como focos de estimulación en cada trastorno.<sup>5</sup> El mecanismo de acción es desconocido.<sup>5-7</sup>

Su eficacia se mide con escalas clínicas específicas. En el TOC, se considera una mejoría clínicamente significativa a una reducción de la Escala de Yale-Brown para síntomas Obsesivos Compulsivos (Y-BOCS, su sigla del inglés *Yale-Brown Obsesive Compulsive Scale*) superior al 35% y remisión parcial a una reducción entre 25 y 35%; en la depresión la respuesta clínica se define como un descenso del 50% en las Escala de Depresión de Hamilton (HDRS, su sigla del en inglés *Hamilton Depression Rating Scale*) y remisión como la obtención de puntuación menor a 8 en esta escala.<sup>5-7</sup> La severidad del ST se determina con la Escala Global de Severidad de Tics de Yale (YGTSS, su sigla del inglés *Yale Global Tic Severity Scale*), sin un valor definido para determinar respuesta clínica significativa.<sup>4</sup>

Está contraindicada en personas que recibirán terapia electroconvulsiva, una resonancia magnética nuclear o diatermia.<sup>8</sup>

Los efectos adversos (EA) pueden relacionarse con la cirugía, el dispositivo o la estimulación.<sup>3</sup>

La Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, del inglés Food and Drug Administration) aprobó la ECP para TOC resistente al tratamiento en el 2009 bajo excepción humanitaria para dispositivos.<sup>9</sup> En Europa se encuentra aprobada para esta misma indicación.<sup>10</sup> Esta es la única indicación aprobada para ECP en trastornos psiquiátricos en estas jurisdicciones. En Argentina no ha sido aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para estas indicaciones.

### **3. OBJETIVO**

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la ECP para los pacientes con trastornos depresivos, TOC y ST resistentes al tratamiento.

### **4. MÉTODOS**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Depression[Mesh] OR Depressive Disorder[Mesh] OR Depress\*[tiab] OR Melanchol\*[tiab] OR Obsessive-Compulsive Disorder[Mesh] OR Anankastic\*[tiab] OR Obsessive-Compulsive\*[tiab] OR Bipolar Disorder[Mesh] OR Manic[tiab] OR Bipolar[tiab] OR Mania\*[tiab] OR Tourette Syndrome[Mesh] OR Tourette\*[tiab]) AND (Deep Brain Stimulation[Mesh]OR deep brain[tiab] OR DBS[tiab] OR pallidus stimulat\*[tiab])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

### **5. RESULTADOS**

El número de ECAs identificados para estas indicaciones es escaso y los existentes incluyen, en su mayoría, menos de 20 pacientes. Para el siguiente informe se incluyeron cuatro RS, un informe de respuesta rápida, dos ETS, seis GPC, un consenso de expertos basado en una RS y tres PC.

En el año 2014, Berlim y cols. publicaron una RS de estudios prospectivos de ECP aplicado en la corteza cingulada subgenual en pacientes con depresión resistente (uni o bipolar).<sup>11</sup> Identificaron cuatro estudios observacionales (n=66). Las tasas de respuesta fueron de 36,60% (IC95% 25,8% - 48,9) a los tres meses, 53,90% (IC95 38,1%-69%) a los 6 meses y 39,90% (IC95% 28,4%-52,8%) a los 12 meses. Las tasas de remisión fueron 16,7% (IC95% 6,3%-37,5%) a los 3 meses, 24,1% (IC95% 12,9% to 40,5%) a los 6 meses, y 26,3% (IC95% 13%-45,9%) a los 12 meses.

En el 2014, Morishita y cols. publicaron una RS de publicaciones sin criterio de inclusión metodológico sobre el uso de ECP para el tratamiento de la depresión resistente (uni o bipolar).<sup>2</sup> Identificaron 22 artículos (n=188), de los cuales 3 (n=26) eran estudios controlados con períodos de estimulación simulada. La tasa de respuesta de la ECP sobre distintas estructuras estuvo en el rango del 40-70%. Adicionalmente, se identificaron dos estudios controlados no publicados que fueron suspendidos por falta de respuesta.

Una RS publicada en 2014 por Kisely y cols. sólo incluyó estudios aleatorizados doble ciego, controlados por placebo de ECP en pacientes con TOC resistente al tratamiento.<sup>12</sup> Se incluyeron 5 estudios (n=44) y se vio una reducción de la Y-BOCS de 8,93 puntos (IC95% 13,35–5,76, p<0,001) representando remisión parcial. Sin embargo, un tercio de los pacientes (n=16) presentaron EA relevantes. Los EA más serios fueron una hemorragia cerebral, y dos infecciones que requirieron la remoción del dispositivo. Otros efectos irreversibles incluyeron desmayos post-micción, enuresis y poliuria, aumento de la libido y dificultades cognitivas. Adicionalmente se reportaron efectos transitorios, incluyendo 13 episodios de manía.

Una RS, publicada por Nangunoori y cols. en el año 2013, evaluó el uso de ECP en ST.<sup>5</sup> Se identificaron 10 estudios, 6 de ellos reportes de un caso, y el resto series de casos y estudios controlados de entre 2 y 18 pacientes. Se vio que la ECP producía una reducción de 2,78 desvíos estándar en la escala de YGTSS (IC95% 2,04–3,56).

En un informe de respuesta rápida de la Agencia Canadiense para Drogas y Tecnologías Sanitarias (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies*) se concluyó que la ECP parece segura y efectiva para la depresión resistente al tratamiento, en base a evidencia limitada, pero que debe estudiarse más para saber si este efecto se debe a la intervención y no a otros factores.<sup>13</sup>

En una ETS publicada en el 2013, el Comité Asesor de Tecnologías Sanitarias de Ontario (OHTAC, por sus siglas en inglés *Ontario Health Technology Advisory Committee*) evaluó el uso de ECP para depresión resistente.<sup>14</sup> Se concluyó que, en base a evidencia de muy baja calidad, los pacientes presentan mejoría en la severidad de la depresión, con respuesta en aproximadamente el 50% de los pacientes, presentando un tercio de ellos remisión completa.

También consideraron que la evidencia era de baja calidad en relación al monitoreo del suicidio como EA, aclarando que sólo se reportó en 3 de 7 estudios. No se recomendó la tecnología.

En una ETS publicada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) en el 2010 se evaluó la ECP para el tratamiento de la depresión y del TOC.<sup>6</sup> En base a una RS que identificó tres series de casos se consideró que la evidencia no era concluyente para determinar la efectividad de la ECP por su baja calidad metodológica y heterogeneidad clínica.

La GPC para el uso de ECP en TOC de la Sociedad Estadounidense de Cirugía Estereotáxica y Neurocirugía Funcional del 2014, basada en evidencia ya descrita, consideró la ECP una opción terapéutica en pacientes con TOC severo resistente al tratamiento.<sup>15</sup>

En el 2015 Schrock y cols. publicaron los resultados de un consenso de expertos sobre el uso de ECP en ST.<sup>4</sup> Este consenso se basó en una RS que identificó 48 estudios (n=120), en su mayoría series de casos y el resto con variabilidad metodológica y en las medidas de resultado reportadas. Se consideró que dada la baja calidad y cantidad de la evidencia, la ECP en estos pacientes es experimental.

La GPC para el manejo de TOC del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del 2005, que en el 2014 se consideró que no requería actualización, no hace referencia a la ECP.<sup>16</sup>

El documento de actualización de la GPC de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA, de su sigla del inglés *American Psychiatric Association*) del 2013 para el tratamiento de pacientes con TOC considera que la evidencia para el uso de ECP es escasa.<sup>17</sup>

Las guías europeas para el ST y otros trastornos por tics del año 2011, tiene una sección dedicada a la ECP basada en una RS en la que se identificaron estudios de ECP sobre 63 pacientes.<sup>18</sup> El documento indica que la ECP sólo debe utilizarse en adultos resistentes al tratamiento con afectación severa, recomendando que esto sea en el contexto de estudios controlados.

La guía de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA, de su sigla del inglés *American Psychiatric Association*) del 2010 para el tratamiento de pacientes con depresión sólo menciona que debe compararse contra TEC.<sup>19</sup>

La GPC de depresión del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del 2010 no hace mención a la ECP.<sup>20</sup>

La sección sobre neuroestimulación de la guía de la Asociación Psiquiátrica Canadiense y la Red Canadiense para Tratamientos del Estado de Ánimo y Ansiedad (CANMAT, su sigla del inglés *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) del año 2009 considera la ECP experimental.<sup>21</sup>

Las financiadoras privadas de EE.UU relevadas (Aetna, United Healthcare y Cigna), la financiadora estatal de los Estados Unidos (CMS, su sigla del inglés *Centers for Medicare and Medicaid Services*) y la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías (CONITEC) de Brasil no proveen cobertura para la utilización de ECP en las indicaciones evaluadas.<sup>8,22-25</sup>

La ECP no se encuentra incorporada a los listados del Programa Médico Obligatorio y Sistema Único de Reintegro para estas indicaciones.<sup>26,27</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD Database. IHME, University of Washington; 2014. <http://www.healthdata.org/search-gbd-data?s=%22Mental%20and%20behavioral%20disorders%22>. Accessed 05-28-2015.
2. Morishita T, Fayad SM, Higuchi MA, Nestor KA, Foote KD. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: systematic review of clinical outcomes. *Neurotherapeutics*. 2014;11(3):475-484.
3. Kohl S, Schonherr DM, Luigjes J, et al. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2014;14:214.
4. Schrock LE, Mink JW, Woods DW, et al. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. *Mov Disord*. 2015;30(4):448-471.
5. Nangunoori R, Tomycz ND, Quigley M, Oh MY, Whiting DM. Deep brain stimulation for psychiatric diseases: a pooled analysis of published studies employing disease-specific standardized outcome scales. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2013;91(6):345-354.
6. Roldán Garrido A, Llanos Méndez A. Estimulación cerebral profunda para el tratamiento de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo. In: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, ed. *Informe de síntesis de tecnología emergente*. Sevilla: España: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2010: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_2007-02-13\\_ECP\\_Depresion.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-02-13_ECP_Depresion.pdf).
7. Real E, Antonio Aparicio M, Manuel Menchón J. Terapias físicas en psiquiatría. Estimulación cerebral profunda y trastorno obsesivo compulsivo. *Psiquiatría Biológica*. 2007;14(02):58-66.
8. AETNA. Deep Brain Stimulation. AETNA; 2015: [http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200\\_299/0208.html](http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0208.html).
9. Food and Drug Administration (FDA). Recently Approved Devices - Reclaim™ DBS™ Therapy for OCD H050003. In: FDA, ed. Silver Spring, MD2009: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm125520.htm>.
10. Medtronic. World's First Deep Brain Stimulation Device Approved For Treatment Of Psychiatric Condition In Europe - CE Mark Approval for Medtronic's Reclaim® DBS Therapy for Treatment of Chronic, Severe Obsessive-Compulsive Disorder. *News Release* 2009; [http://wwwp.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1247757697976&lang=en\\_UK](http://wwwp.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1247757697976&lang=en_UK). Accessed 07-07-2015.
11. Berlim MT, McGirr A, Van den Eynde F, Fleck MP, Giacobbe P. Effectiveness and acceptability of deep brain stimulation (DBS) of the subgenual cingulate cortex for treatment-resistant depression: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014;159:31-38.
12. Kisely S, Hall K, Siskind D, Frater J, Olson S, Crompton D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(16):3533-3542.
13. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Deep Brain Stimulation for Post-traumatic Stress Disorder or Treatment-resistant Depression: A Review of the Clinical Effectiveness. *Report Type: Summary with Critical Appraisal* 2014; <https://www.cadth.ca/deep-brain-stimulation-post-traumatic-stress-disorder-or-treatment-resistant-depression-review>. Accessed 07-07-2015.
14. Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC). OHTAC Recommendation: Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. Ontario: Canada: Ontario Health Technology Advisory Committee; 2013: <http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/eds/recommendation-deep-brain-stimulation-130802-en.pdf>.
15. Hamani C, Pilitis J, Rughani AI, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery*. 2014;75(4):327-333; quiz 333.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Obsessive-compulsive disorder. *Core interventions in the treatment of obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder*: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2005: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg31>. Accessed 11-6-2015.
17. Koran LM, Simpson HB. Guideline watch (March 2013): Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arlington, VA: American Psychiatric Association*. 2013.

18. Muller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2011;20(4):209-217.
19. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition. *The American Journal of Psychiatry*. 2010;167(10):1.
20. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). Leicester UK: National Collaborating Centre for Mental Health; 2010.
21. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord*. 2009;117 Suppl 1:S44-53.
22. United Healthcare. Deep Brain Stimulation: Medical Policy. United Healthcare,; 2015: [https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Deep\\_Brain\\_Stimulation%20.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Deep_Brain_Stimulation%20.pdf).
23. CIGNA. Cigna Medical Coverage Policy: Deep Brain, Motor Cortex and Responsive Cortical Stimulation. CIGNA,; 2014: [https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm\\_0184\\_coveragepositioncriteria\\_deep\\_brain\\_stimulation\\_for\\_pd\\_and\\_et.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0184_coveragepositioncriteria_deep_brain_stimulation_for_pd_and_et.pdf). Accessed 23-06-2015.
24. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). Medicare Coverage Database. 2015; <http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/overview-and-quick-search.aspx>. Accessed 03-07-2015.
25. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias No SUS. 2015; <http://conitec.gov.br/>. Accessed 03-07-2015.
26. Programa Médico Obligatorio. *Res 201/2002*. Buenos Aires: Superintendencia de Servicios de Salud; 2002: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=pmo&opc=pmoprincipal>.
27. Resolución 1048/14. *Sistema Único de Reintegro*. Buenos Aires: Superintendencia de servicios de salud; 2014: [http://iiss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048\\_2014-SSSalud-ISSS-Final.pdf](http://iiss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-ISSS-Final.pdf). Accessed Noviembre 2014.