

---

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

### Inmunoterapia Sublingual Como Alternativa al Tratamiento

#### Actual de la Rinitis Alérgica

#### *Sublingual Immunotherapy as an Alternative to the Current Treatment of Allergic Rhinitis*

Maria Jesus Garchitorena Marqués<sup>1</sup>, Karime Sabat Sarras<sup>1</sup>, Cecilia González Almonacid<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

---

### RESUMEN

---

La rinitis es una de las principales patologías alérgicas tanto en niños como adultos y sus síntomas deterioran la calidad de vida de estos pacientes. La principal terapia actual es la farmacológica en base a antihistamínicos y corticoides, sin embargo, son tratamientos usados por periodos prolongados y muchas veces no causan alivio sintomático. Es por esto, que se ha planteado como alternativa la inmunoterapia sublingual, siendo una de las más empleadas la de ácaros de polvo doméstico (HDM), por lo que el objetivo de esta revisión fue estudiar la eficacia de ésta en pacientes de 12 a 85 años con historia de larga data de rinitis alérgica. En base a la literatura, podemos afirmar que esta terapia es efectiva en reducir los principales síntomas como estornudo, prurito nasal, congestión nasal, rinorrea, picazón ocular, lagrimeo e incluso presentar mejoras en calidad de vida y sueño además de ser segura para los pacientes. No obstante, queda en duda su efectividad a largo plazo y su definición como terapia curativa.

**PALABRAS CLAVE:** rhinitis, allergic; desensitization, immunologic; treatment outcome.

---

### ABSTRACT

---

Rhinitis is one of the most important allergic disease both in children and adults, and its symptoms compromise the quality of life of these patients. The main therapy used nowadays is pharmacological based on antihistamines and corticoids, but these treatments are used by long periods and many times they don't help to reduce the symptoms quite enough. This is why sublingual immunotherapy has been thought as an alternative treatment, being one of the most used house dust mite (HDM) so that, the objective of this revision was to study the effectiveness of it on patients age 12 to 85 with long story of allergic rhinitis. Based on literature, we can say that this therapy is effective in reducing the main symptoms, such as sneeze, runny nose, ocular itching, tearing and may even improve quality of life and sleep, also has proven to be safe for the patients. It is still in doubt its effectiveness in long-term and its use as a curative therapy.

**KEYWORDS:** rhinitis, allergic; desensitization, immunologic; treatment outcome.

---

## INTRODUCCIÓN

---

La rinitis es una reacción alérgica que causa inflamación de la mucosa nasal frente a la exposición a sustancias extrañas específicas contenidas en el aire, tales como ácaros, polvo, polen, entre otros (1,2,3). Es la enfermedad alérgica más común en la infancia (4) y la adultez temprana y esto la clasifica como una enfermedad de relevancia en la salud pública de nuestro país en el cual se estima una prevalencia de síntomas de rinitis en niños entre 6 a 7 años de 40,46% y en adolescentes entre 13 y 14 años de un 45,7%. Sin embargo sólo un 22% de cada grupo se encuentra diagnosticado por un médico (5,6), por lo que está subdiagnosticada y subtratada. Los ácaros de polvo doméstico (HDM por sus siglas en inglés) han sido una de las principales fuentes subyacentes de rinitis y asma alérgica en la población a nivel mundial (7,8), siendo uno de los más relevantes alérgenos interiores que se conocen con una prevalencia mundial estimada de personas susceptibles de un 1-2%, lo cual es aproximadamente entre 65 y 130 millones de personas (9). Es por esto, que la mayoría de las investigaciones en inmunoterapia han usado como desensibilizante este ácaro y por tanto fue el seleccionado para esta revisión.

Dentro de los síntomas destacan los de hipersensibilidad como prurito, rinorrea, estornudos, congestión nasal, picazón en garganta, paladar (10) y se asocia además a síntomas oculares como ojos llorosos y/o conjuntivitis (2,11).

### *Relevancia y objetivos*

En la actualidad, los tratamientos más utilizados se basan en antihistamínicos y descongestionantes, corticoides intranasales, estabilizadores de los mastocitos, anticolinérgicos y antileucotrienos (12,13). La inmunoterapia ha mejorado las opciones de resolución de síntomas (3,14) y calidad de vida de los pacientes refractarios a la terapia farmacológica además de disminuir la dosis de medicamentos antialérgicos y ser bien tolerada por los pacientes (15,16,17), por lo que es relevante estudiar su efectividad en esta población (18).

El objetivo principal de este artículo es revisar la literatura actual sobre tratamientos en rinitis alérgica en pacientes entre 12 a 85 años y discutir la efectividad de la inmunoterapia sublingual con extractos de ácaros en mejorar la calidad de vida y resolver los síntomas derivados de la rinitis en esta población.

---

## METODOLOGÍA

---

Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas incluyendo Pubmed, Epistemonikos y The Cochrane

Library con los dominios "rhinitis, allergic", "desensitization, inmunologic" y "treatment outcome".

Se consideró sólo a los estudios clínicos en humanos que hayan sido publicados en los últimos cinco años encontrándonos con 61 resultados. De este grupo de estudios sólo seleccionamos a los que tenían como población objetivo pacientes entre 12 a 85 años con lo que el número de estudios se redujo a 16.

Entre estos 16 seleccionados, se juzgó la calidad de la evidencia a través de la escala MINCIR que le asigna un puntaje derivado de su calidad metodológica, considerando una alta calidad un puntaje mayor o igual a 18 puntos, alcanzado sólo por 10 estudios que fueron los que finalmente formaron el material a analizar.

Como criterio de inclusión se consideró que los estudios utilizaran como inmunoterapia las tabletas sublinguales de ácaros HDM (House Dust Mite) en pacientes hombres y mujeres entre 12 a 85 años con una historia de rinitis alérgica comprobada moderada a severa, y que se les diera la terapia por un periodo mínimo de 2 meses y máximo 2 años.

Para la evaluación de riesgo de sesgo individual por estudio utilizamos la herramienta de la colaboración Cochrane, realizada a nivel de cada estudio en su totalidad.

Los resultados de esta revisión fueron plasmados según el promedio estadístico y los principales outcomes que fueron evidenciados en cada estudio individual.

---

## RESULTADOS

---

En base a lo revisado en la literatura, se puede afirmar que la inmunoterapia sublingual en base a HDM como tratamiento de la rinitis alérgica en adultos es efectiva, ya que en todos los estudios revisados se presentó una reducción considerable de los síntomas cardinales de la patología. Dentro de los síntomas que mostraron respuesta a la terapia destacan los rinosinuales (estornudo, prurito nasal, congestión nasal, rinorrea) y síntomas conjuntivales (picazón ocular y lagrimeo), siendo la respuesta en la sintomatología dependiente de la dosis y tiempo empleados (19,20). El peak de respuesta al tratamiento se demostró en la semana 8-10 (21).

Se debe considerar también que incluso un grupo de los pacientes tratados manifestaron mejoras sustanciales en su calidad de vida y de sueño, lo cual fue evaluado en estudios de duración mayor a 12 meses (21,22,23,24).

Los estudios con menor tiempo de duración (6 meses) (19,20) disminuyeron de igual manera los síntomas

rinosinuales e incluso esto fue logrado en terapias de corta duración (2 meses) (25).

El tratamiento con 12 SQ-HDM demostró una mejoría en los síntomas rinosinuales de un 22% de los pacientes comparado con el placebo (26) y considerando que la Organización Mundial de Alergia señala como clínicamente significativo una mejoría de al menos 20% (27). Este porcentaje lo cumpliría la inmunoterapia sublingual, siendo mayor a la efectividad de los antihistamínicos en la resolución de síntomas de esta patología que alcanza según la literatura un 12% (28) y 15% (29).

Por otra parte, la terapia ha demostrado tener un buen perfil de seguridad, ya que en los reportes revisados se observa que si bien tiene efectos adversos, en su mayor parte son locales (prurito e irritación de garganta) y son lo suficientemente tolerables para no interferir en la adherencia a la terapia. Dentro de los efectos adversos graves reportados se ve que en un trabajo, 1 paciente de 992 requirió adrenalina (22) pero igualmente pudo continuar el tratamiento. Igualmente otro estudio debió utilizar epinefrina en 3 pacientes de los 1482 que participaron (25).

De esta manera se evidencia que no sólo parece ser una terapia eficaz con buena respuesta sintomática a corto plazo, sino además podría considerarse un tratamiento seguro y bien tolerado.

En cuanto al riesgo de sesgo de los estudios en su mayoría presentaban bajo riesgo de sesgo, evidenciando en ciertos ítems riesgo poco claro y sólo en un estudio riesgo alto de sesgo de asignación.

Teniendo esto en consideración, se infiere que es bajo el riesgo de sesgo en la evidencia acumulativa, ya que solo se presentó alto riesgo en sesgo de selección/asignación, que en este punto no tuvo influencia en la evaluación de los resultados, puesto que en general los estudios presentaron bajo riesgo o riesgo incierto en los ítems de sesgo de desgaste. En la tabla 1 se resumen los riesgos de sesgo según cada estudio en particular.

---

## CONCLUSIONES

---

Según lo que evidencia esta revisión se puede concluir que la inmunoterapia sublingual se perfila como una buena opción de tratamiento para la rinitis alérgica refractaria a la terapia farmacológica o en pacientes que por preferencia personal no quieran consumir estos medicamentos de por vida. Esto orientado a la mejoría sintomática eficaz que muestra respuesta a poco tiempo de tratamiento y a su buena tolerancia, que otorgaría a los pacientes una terapia dirigida directamente al agente etiológico de la rinitis con baja tasa de complicaciones.

A pesar de los buenos resultados de la terapia sublingual en los plazos dados por los estudios, la efectividad a largo plazo y la posibilidad de su uso como terapia finalmente curativa sigue en duda y podría ser un tema a estudiar en el futuro.

De todas formas esta nueva alternativa de tratamiento y su impacto en la calidad de vida de los pacientes permite que sea considerada, esto debido a la multiplicidad de medicamentos que a la fecha son utilizados para la rinitis alérgica pero que muchas veces tienen poca efectividad sintomática, lo que lleva a la búsqueda de nuevas terapias que otorguen un mejor perfil de acción y mayor satisfacción de los pacientes.

En cuanto a las limitaciones tanto de los estudios como de esta revisión podemos destacar que aún no hay evidencias de efectividad a largo plazo, puesto que todos los trabajos son investigaciones recientes. Respecto a esta revisión, tenemos como limitación el número acotado de estudios seleccionados y que al ser una revisión de bibliografía se realiza solo un análisis cualitativo de la información. Finalmente el bajo riesgo de sesgo, hace que éste no sea parte de las limitaciones de ésta revisión.



	GENERACIÓN ALEATORIA DE LA SECUENCIA	OCULTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN	CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL	CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DE LOS RESULTADOS	DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS	NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS
Karl-Christian Bergmann, 2013						
Hendrik Nolte, 2014						
Pascal Demoly, 2015						
Michel Roux, 2016						
Hendrik Nolte, 2016						
Kimihiko Okubo, 2016						
Holger Mosbech, 2014						
Tomic-Spiric Vesna, 2016						
Y. Okamoto, 2016						
Tomokazu Matsuoka, 2017						

Tabla 1: Verde: Bajo Riesgo, Amarillo: Riesgo poco claro, Rojo: Alto Riesgo.

---

## Correspondencia

---

Cecilia González Almonacid.

[cigonzalet5@uc.cl](mailto:cigonzalet5@uc.cl)

---

## Financiamiento

---

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

---

## Conflictos de intereses

---

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

---

## Información sobre el artículo

---

Recibido el 13 de junio de 2019.

Aceptado el 29 de noviembre de 2019.

Publicado el 4 de octubre de 2020.

---

## Referencias

---

1. Liu W, Chen H, Zhang D, Wu F, Zhou L. A retrospective study of clinical features of cough variant asthma in Chinese adults. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* [Internet]. 2019 [citado 10 Enero 2019];15(1). Disponible en: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-019-0318-5>
2. Siedman M, Gurgel R, Lin S, Schwartz S, Baroody F, Bonner J et al. Reviewers List. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* [Internet]. 2014 [citado 2 Enero 2019];152(1):1-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644617>
3. Moote W, Kim H, Ellis A. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma and Clinical Immunology* [Internet]. 2018 [citado 11 Noviembre 2018];14(2):53. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157282/#\\_ffn\\_sectitle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157282/#_ffn_sectitle)
4. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Phase III Study Group t. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2008 [citado 15 Diciembre 2018];19(2):110-124. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17651373>
5. Caussade L S, Valdivia C G, Navarro M H, Pérez B E, Aquevedo S A, Sánchez D I. Prevalencia de síntomas de rinitis alérgica y su relación con factores de riesgo en escolares de Santiago, Chile [Internet]. *Scielo*. 2006 [citado el 10 Enero 2019]. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872006000400008](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000400008)
6. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Serón C, Pérez N et al. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2018 [citado 2 Enero 2019];49(1):6-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29900607>
7. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 [citado 1 Octubre 2018];137(2):444-451.e8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26292778>
8. Calderón M, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow J et al. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2015 [citado 10 Enero 2019];3(6):843-855. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26342746>
9. Calderón M, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow J et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2015 [citado 5 Diciembre 2018];136(1):38-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25457152>
10. Scadding G. Optimal management of allergic rhinitis. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2015 [citado 24 Noviembre 2018];100(6):576-582.

Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838332>

11. Skoner D. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *Journal Allergy Clinical Immunology* [Internet]. 2001 [citado 23 Diciembre 2018];108(1):2-8. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449200>

12. Dominguez M, Macias J. Nuevas terapias para la rinitis alérgica. *MoleQla* [Internet]. 2015 [citado 10 Diciembre 2018];17(1):55-57. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5016698>

13. Jang T, Kim Y. Evidences for Local Allergic Rhinitis. *Journal of Rhinology* [Internet]. 2016 [citado 21 Octubre 2018];23(1):1. Disponible en: <https://doi.org/10.18787/jr.2016.23.1.1>

14. Tonnel A, Scherpereel A, Douay B, Mellin B, Leprince D, Goldstein N et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* [Internet]. 2004 [citado 4 Enero 2019];59(5):491-497. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15080829>

15. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello E, Trebas-Pietras E, Andres L et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2014 [citado 5 Diciembre 2018];134(3):568-575.e7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797423>

16. Corzo J, Carrillo T, Pedemonte C, Plaza Martin A, Martin Hurtado S, Dige E et al. Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children. *Journal Investigation Allergology Clinical Immunology* [Internet]. 2014 [citado 3 Enero 2019];24(3):154-161. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25011352>

17. Maloney J, Prenner B, Bernstein D, Lu S, Gawchik S, Berman G et al. Safety of house dust mite sublingual immunotherapy standardized quality tablet in children allergic to house dust mites. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2016 [citado 7 Diciembre 2018];116(1):59-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797423>

18. Purkey M, Smith T, Ferguson B, Luong A, Reisacher W, Pillsbury H et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: an evidence based review of the recent literature with recommendations. *International Forum of Allergy & Rhinology* [Internet]. 2013 [citado 4 Diciembre 2018];3(7):519-531. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315962>

19. Nolte H, Maloney J, Nelson H, Bernstein D, Lu S, Li Z et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2015 [citado 17 Diciembre 2018];135(6):1494-1501.e6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636947>

20. Roux M, Devillier P, Yang W, Montagut A, Abiteboul K, Viatte A et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts: Results of a dose-ranging study in an environmental exposure chamber. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 [citado 12 Diciembre 2018];138(2):451-458.e5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27289490>

21. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy* [Internet]. 2016 [citado 3 Diciembre 2018];72(3):435-443. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471838>

22. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 [citado 5 Enero 2019];137(2):444-451.e8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26292778>

23. Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage B, Seitzberg D et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017 [citado 8 Diciembre 2018];139(6):1840-1848.e10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864024>

24. Mosbech H, Canonica G, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house

- dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 2015 [citado 8 Enero 2019];114(2):134-140.e1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624131>
25. Nolte H, Bernstein D, Nelson H, Kleine-Tebbe J, Sussman G, Seitzberg D et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2016 [citado 2 Diciembre 2018];138(6):1631-1638. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27521719>
26. Matsuoka T, Bernstein D, Masuyama K, Nolte H, Okamiya K, Seitzberg D et al. Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2017 [citado 17 Diciembre 2018];28(7):661-667. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28660739>
27. 14. Canonica G, Baena-Cagnani C, Bousquet J, Bousquet P, Lockey R, Malling H et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* [Internet]. 2007 [citado 11 Noviembre 2018];62(3):317-324. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17417417>
28. Matricardi P, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: A comparison based on meta-analyses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2011 [citado 2 Enero 2019];128(4):791-799.e6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620452>
29. Devillier P, Dreyfus J, Demoly P, Calderón M. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Medicine* [Internet]. 2014 [citado 28 Diciembre 2018];12(1). Disponible en: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-71>
30. Bergmann K, Demoly P, Worm M, Fokkens W, Carrillo T, Tabar A et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2014 [citado 3 Diciembre 2018];133(6):1608-1614.e6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388010>
31. Vesna T, Denisa D, Slavenka J, Lidija B, Aleksandra B, Vojislav D et al. Efficacy of Sublingual Immunotherapy with *Dermatophagoides Pteronyssinus*: A Real-life Study. *Iran Jounal Allergy Asthma Immunology* [Internet]. 2016 [citado 13 Diciembre 2018];15(2):112-121. Disponible en: <http://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/download/629/619>