

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Del Artículo al Paciente

Los preparados de arándano, inocuos pero de dudosa eficacia para la infección urinaria en niños

Esparza Olcina MJ¹, Benito Herreros AM²

¹Centro de Salud Barcelona. Móstoles. Madrid. (España).

²EAP Taco - La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. (España).

Correspondencia: María Jesús Esparza Olcina, mjesparza8@gmail.com

Palabras clave en inglés: infecciones urinarias; prevención y control; vaccinium

Palabras clave en español: macrocarpon:urinary tract infections: prevention and control; vaccinium macrocarpon

Fecha de recepción: 23 de mayo de 2012 • **Fecha de aceptación:** 23 de mayo de 2012

Fecha de publicación en Internet: 31 de mayo de 2012

Evid Pediatr. 2012;8:30.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Esparza Olcina MJ, Benito Herreros AM. Los preparados de arándano, inocuos pero de dudosa eficacia para la infección urinaria en niños. Evid Pediatr. 2012;8:30.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:30>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

Los preparados de arándano, inocuos pero de dudosa eficacia para la infección urinaria en niños

Esparza Olcina MJ¹, Benito Herreros AM²

¹Centro de Salud Barcelona. Móstoles. Madrid. (España).

²EAP Taco - La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. (España).

Correspondencia: María Jesús Esparza Olcina, mjesparza8@gmail.com

Resumen

Conclusiones de los autores: los estudios revisados muestran discrepancias en cuanto a la eficacia del jugo de arándanos en la prevención de las recidivas de infecciones urinarias en niños. Un estudio muestra una eficacia similar entre el jugo de arándanos y la profilaxis antibiótica. No aparecen efectos secundarios de importancia, aunque sí rechazo en algunos casos por su sabor.

Comentario de los revisores: el estudio más riguroso muestra una discreta eficacia del jugo de arándanos en cuanto a la disminución global de infecciones urinarias en la muestra pero no disminuye el número de niños con recidivas. Los otros dos estudios presentan problemas metodológicos que obligan a cuestionar la validez de sus resultados. La sustancia parece inocua.

Palabras clave: infecciones urinarias: prevención y control; vaccinium macrocarpon.

Cranberry products, harmless and of uncertain effectivity

Abstract

Authors' conclusions: the reviewed studies show discrepancies on cranberry juice efficacy on urinary tract infections' recurrence in children. One study finds no difference between cranberry juice and prophylactic antibiotics. No relevant adverse effects were found, although there were some drop outs due to its flavour.

Reviewers' commentary: the best conducted study finds a slight efficacy of cranberry juice on reducing the overall number of urinary tract infections in the sample but not in the number of children with recurrences. The other two studies have methodological problems that rise doubts on the validity of their results. The product seems innocuous.

Keywords: urinary tract infections: prevention and control; vaccinium macrocarpon.

ESCENARIO CLÍNICO

Acuden a la consulta los padres de una niña de diez años, que desde los cuatro años presenta infecciones urinarias de repetición (unos tres episodios por año). En las pruebas de imagen no se ha evidenciado reflujo vesicoureteral ni cicatrices renales, pero sí una vejiga inestable con residuo posmiccional en el estudio urodinámico. En el pasado se mantuvo con profilaxis con TMP-SMX durante un año (desde los seis años no toma profilaxis antibiótica) y Oxibutinina (Ditropan®), fármaco que continua tomando en la actualidad. Sigue presentando unos tres episodios de infección del tracto urinario (ITU) cada año.

Dicen que a una amiga los preparados de arándanos le han ido muy bien y le han disminuido las ITUs que sufría. Los

padres han consultado en internet y han encontrado mucha información respecto a este tipo de preparados, pero están confusos y quieren conocer la opinión del pediatra. Están preocupados por las molestias que sufre la niña y por el futuro de su función renal y creen que podrían probar con este producto natural, que por lo menos no le hará daño.

Les cito para la siguiente semana diciéndoles que voy a consultar qué estudios hay en niños con arándano rojo para poder darles una respuesta.

PREGUNTA CLÍNICA

¿Los preparados a base de arándanos disminuyen las recurrencias de ITU en niños?

Tabla 1. ESTUDIOS PRESELECCIONADOS A PARTIR DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Autor	Año	País	Diseño	Comparación	Participantes	N	Aleatorización	Cegamiento
Nishizaki	2009	Japón	Ensayo controlado	Cefaclor	Niños con RVU I,II,III y IV	31	No	No
Super	2005	EE. UU.	Encuesta conocimientos y uso	No	Padres de niños nefrópatas	117	No	No
Salo	2012	Finlandia	ECA	Placebo	Niños 1-16 años con historia ITU	263	Sí	Doble ciego
Kontiokari	2005	Finlandia	ECA sobre afectación flora nasofaríngea y fecal y aceptabilidad	Placebo	Niños escuela	341	Sí	Dudoso
Garat	2011	España	Observacional descriptivo	No	Niños con historia de ITU, bacteriuria, RVU, disfunción vesical	70	No	No
Barbosa	2011	EE. UU.	ECA	Placebo	Mujeres 18-40 años con historia ITU	319	Sí	Doble ciego
Ferrara	2009	Italia	ECA	Dos grupos control: bebida de lactobacillus y no trat	Niñas 3-14 años > 1 ITU año previo	84	Sí	No
Foda	1995	Canadá	Ensayo cruzado	Agua	Niños con vejiga neurógena que requiere sondaje intermitente	40	Dudosa	El investigador
Schlager	1999	EE. UU.	Ensayo cruzado	Placebo	Niños con vejiga neurógena que requiere sondaje intermitente	15	Sí	Doble ciego

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Fecha de la búsqueda: 16/4/2012.

1. Medline: Descriptores: VACCINIUM MACROCARPON [Text Word] "urinary tract infection" AND "children" (Therapy/Broad[filter]) AND (urinary tract infections and children and cranberry).
2. Tripdatabase: (urinary tract infections and child and cranberry).
3. EMBASE: Urinary tract infection and child* and cranberry.

Se seleccionaron los tres artículos siguientes ya que respondían mejor a la pregunta clínica:

1. Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;54:340-6.
2. Nishizaki N, Someya T, Hirano D, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T et al. Can cranberry juice be a substitute for cefaclor prophylaxis in children with vesicoureteral reflux? *Pediatr Int.* 2009;51:433-4.
3. Ferrara P, Romanello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary

tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43:369-72.

RESUMEN ESTRUCTURADO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Estudio 1: Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;54(3):340-6.

Objetivo: evaluar si el zumo de arándanos puede prevenir las ITUs recidivantes en niños.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado.

Emplazamiento: consultas de pediatría de siete hospitales de Finlandia (cuatro universitarios y tres generales) de 2001 a 2008.

Población de estudio: se incluyen 263 niños y niñas de 1 a 16 años derivados por haber sufrido una ITU en los dos meses previos, aunque el análisis se realizó finalmente en 255 ya que ocho fueron excluidos por no cumplir el protocolo. Se

les realizaba el estudio tal como se recomienda en Finlandia (ecografía y cistografía en los menores de dos años, y ecografía en los mayores (cistografía solo si la ecografía es patológica).

Se excluyeron los niños con profilaxis antibiótica por reflujo vesicoureteral (RVU) de grado III-V, o por otra causa.

Se analizaron 126 niños en el grupo de intervención (GI) y 129 en el grupo control (GC), de similares características (91% en cada grupo eran niñas). Durante el estudio se perdieron 16 niños en el GI (13%) y 11 en el GC (9%).

Intervención: los pacientes fueron aleatorizados en bloques de cuatro por un estadístico externo recibiendo 5 ml/kg, máximo 300 ml al día de zumo de arándanos (41 gr/l) o de placebo (en todo similar al zumo), en una o dos dosis diarias durante seis meses. La asignación fue cegada por medio de sobres cerrados antes de la fase de reclutamiento. Se siguió a los niños durante un año, registrando el consumo del zumo y síntomas compatibles con ITU en un diario. Si sufría >3 ITUs se instauraba profilaxis antibiótica seis meses sin suspender el tratamiento con zumo. La cumplimentación del protocolo se comprobó por autodeclaración en diarios y recuento de los envases de zumo vacíos devueltos al final del estudio.

Medición del resultado: variable principal: una primera ITU durante los 12 meses de seguimiento. Variables secundarias: densidad de incidencia de ITU y uso antibiótico. La ITU se definió como fiebre y/o síntomas locales urinarios y crecimiento de una única cepa bacteriana >10⁵ ufc/ml en una muestra de mitad del chorro o bolsa colectora o catéter, o cualquier crecimiento por punción suprapúbica. Durante el ensayo se exigieron dos urocultivos seriados positivos del chorro o de colector y se realizaron dos análisis de orina antes del inicio del estudio y al finalizarlo.

Resultados principales: veinte niños del GI (16%) y 28 del GC (22%) tuvieron por lo menos una ITU durante los 12 meses de seguimiento; reducción absoluta del riesgo (RAR): -6% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -16% a 4%), odds ratio (OR): 0,71 (IC 95%: 0,38-1,36)² P = 0,21. Por lo tanto, la proporción de niños que tuvieron una recidiva fue similar en ambos grupos. Sin embargo la densidad de incidencia por persona-año en riesgo fue significativamente más baja en el GI (GI: 0,25, GC: 0,41; RAR: -0,16 (IC 95%: -0,31 a -0,01) P = 0,03. Los niños del GI usaron menos antibióticos, 11,6 días/año, frente a 17,6 días/año en el GC 17,6 días/año (diferencia: -6 (IC 95%: -7 a -5 días/año; P < 0,001).

Fueron consumidas 64% de las dosis de zumo de arándanos y 80% de las de placebo.

Conclusión de los autores: el zumo de arándanos disminuye el número de episodios totales de ITU en la muestra, aunque no ha demostrado disminuir el número de niños con recidivas de ITU. Hay un importante número de niños que rechazan la ingesta del zumo de arándanos.

Conflicto de intereses: y uno de los autores ha sido conferenciante esponsorizado por Ocean Spray, fabricante en Finlandia de zumo de arándanos.

Fuentes de financiación: la casa comercial Ocean Spray, financió en parte el estudio. Cuatro fundaciones independientes también han colaborado en la financiación de este estudio.

Estudio 2. Nishizaki N, Someya T, Hirano D, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T et al. Can cranberry juice be a substitute for cefaclor prophylaxis in children with vesicoureteral reflux? *Pediatr Int.* 2009;51(3):433-4.

Objetivo: valorar si el zumo de arándanos puede sustituir a la profilaxis antibiótica en la prevención de ITUs en los niños con RVU.

Diseño: ensayo clínico no aleatorizado ni cegado.

Emplazamiento: varios hospitales en Japón.

Población de estudio: entre marzo de 2003 y julio de 2008, se reclutaron 31 niños, 12 para el GI (7 niños y 5 niñas) y 19 para el GC (11 niños y 8 niñas), todos ellos con RVU de grado I a IV diagnosticado por cistografía y con antecedente de ITU en el mes anterior. No consta si hubo pérdidas aunque sí se dice que un niño rechazó la ingesta del zumo.

Intervención: GI: 100 ml de zumo de arándanos al 50% al día con un periodo de observación medio de 17,2 ± 7,9 meses (rango: 3 a 27 meses). GC: 5-10 mg/kg de cefaclor al día con un periodo de observación medio de 10,2 ± 3,3 meses (rango: 5 a 15 meses). En caso de recurrencia de ITU, se sustituía el zumo de arándanos por un tratamiento antibiótico y el niño salía del estudio.

Medición del resultado: se consideró clínicamente importante una reducción en la recurrencia de ITU del 50%. La variable principal fue la recurrencia de ITU, definiendo ésta según criterios clínicos (fiebre > 38 °C) y de laboratorio (PCR > 2 mg/dl y > 1 millón ufc en urocultivo).

Resultados principales: en el GI se dieron 2 ITUs en 206 meses-estudio (1 por cada 103 meses-estudio) y en el GC 2 ITUs en 194 meses-estudio (1 cada 97 meses-estudio), no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos (P > 0,05), riesgo relativo (RR): 1,58 (IC 95%: 0,26-9,79)¹. No se observaron efectos secundarios en el GI.

Conclusiones de los autores: el zumo de arándanos es comparable a la profilaxis antibiótica con cefaclor en la prevención de ITUs recidivantes en niños con RVU.

Conflicto de intereses/financiación: el fabricante del zumo de arándanos proporcionó este producto para el estudio.

Fuentes de financiación: no consta.

Estudio 3. Ferrara P, Romanello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. Scand J Urol Nephrol. 2009;43(5):369-72.

Objetivo: comparar el efecto del zumo de arándanos y *Lactobacillus GG* en la prevención de las ITUs recidivantes en niños.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, no cegado.

Emplazamiento: pacientes derivados a la consulta externa de Nefrología Pediátrica de un hospital de Roma.

Población de estudio: se incluyeron 84 niñas, entre 3 y 14 años derivadas entre junio 2005 y julio 2007, por haber sufrido más de una ITU por *E. Coli* en el año anterior y que no hubieran seguido ninguna profilaxis previa. Se excluyeron los pacientes que presentaran lesiones obstructivas o malformaciones del tracto urinario o alteraciones de la función renal. Se perdió un 4,7% de los participantes de la muestra.

Intervención: las niñas fueron asignadas mediante tablas de números aleatorios a tres grupos. El grupo 1 (G1, n = 28), recibió 7,5 gr de arándano rojo y 1,7 gr de arándano azul en 50 ml/día de concentrado de jugo, durante seis meses. Al grupo 2 (G2, n = 27), se le administró 100 ml de *Lactobacillus GG* (4×10^7 cfu), cinco días al mes, durante seis meses y al tercer grupo (G3, n = 29), que fue el grupo control, en el que se realizó también un seguimiento de seis meses, no consta que se le administrara placebo. Los grupos eran de características similares para el riesgo de ITU. La adherencia se controló mediante un cuestionario trimestral. La ITU se definió por la presentación de síntomas clínicos y urocultivo con crecimiento de $>10^5$ ufc/ml en una muestra de mitad del chorro miccional. Todos los niños con tres o más ITUs en seis meses fueron tratados con profilaxis antibiótica.

Medición del resultado: se consideró clínicamente importante una reducción en la recurrencia de ITU del 10%, teniendo en cuenta que un 30% de las niñas sufrirían una recurrencia. Variable principal: ITU durante los seis meses de seguimiento. Variables secundarias: necesidad de iniciar tratamiento profiláctico.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la infección urinaria es muy frecuente (de tres a siete niñas de cada 100 tendrán una ITU) calculándose que el 18% de los niños y el 26% de las niñas tendrán una recurrencia en los siguientes 12 meses⁴. Existe gran variabilidad en la práctica clínica tanto en su abordaje diagnóstico como terapéutico. En España en 2007 se publicó un Documento de Consenso⁵ y en 2011 se ha editado una Guía de Práctica Clínica⁴ en la que no se recomienda el uso de profilaxis antibiótica en niños con RVU grados I-III, ni en niñas con RVU grados I-II, por no disminuir el riesgo de daño renal y para evitar

la aparición de resistencias a antibióticos. Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane⁶ concluye que “existen algunas pruebas de que el jugo de arándano puede reducir el número de ITUs sintomáticas durante un período de 12 meses, en particular en mujeres con ITU recurrentes”. Parece adecuado aclarar qué pruebas existen de que el zumo de arándano rojo, o sus productos farmacológicos derivados, sean efectivos y seguros en la prevención de ITUs en niños.

Validez o rigor científico: aen los estudios seleccionados no coinciden los criterios de inclusión: en el primero se incluyen niños con ITU recidivante con reflujo grado I y II o sin reflujo; en el segundo, niños con reflujo I-IV y en el tercero solo niñas sin alteraciones renales estructurales.

El primer estudio es un ECA metodológicamente bien realizado (aleatorizado y cegado), que excluye RVU de grados III-V.

El segundo estudio tiene algunos fallos metodológicos: la muestra fue pequeña, produciéndose pérdidas durante el estudio, por el rechazo al sabor del zumo y por la recidiva de ITUs que obligó a iniciar tratamiento antibiótico; no se especifica cuántas pérdidas hubo; no consta que hubiera aleatorización (no ocultamiento de la secuencia de la misma), ni cegamiento; se comparó la intervención con la profilaxis con un antibiótico (cefaclor) que no suele indicarse ni en el tratamiento ni en la profilaxis de las ITU; no se describe el tipo de recogida de la muestra de orina para el diagnóstico de ITU. Para el cálculo muestral el estudio 1 consideró significativa una disminución de las recurrencias de ITU del 50% mientras que para el estudio 3 era suficiente un 10% (en el estudio 2 no consta este dato), y ambos coincidieron en valorar el riesgo de recurrencia de ITU en un 30% en un año.

El tercer estudio aborda el efecto de la intervención en un escenario clínico diferente. Solo estudia niñas con ITUs recurrentes. Es un ensayo aleatorizado, no cegado, con dos grupos de comparación, en los que la intervención fue claramente diferente, y uno de no tratamiento (no consta si se da placebo). No queda claro el protocolo de estudio realizado, aunque se excluyó a los pacientes con deformidades del tracto urinario y obstrucciones estructurales. La adherencia se valoró por cuestionario.

En los dos primeros estudios el fabricante proporcionó el zumo de arándanos, en el tercero no constan los conflictos de intereses.

Otra fuente de heterogeneidad es la concentración del zumo de arándanos administrado.

Importancia clínica

Valoración cuantitativa:

Primer estudio¹: en niños con ITUs recidivante y RVU de grado I-II o sin RVU, el zumo de arándanos disminuye el número de

episodios totales de ITU en 12 meses (densidad de incidencia por persona-año en riesgo) con una RAR: $-0,16$ (IC 95%: $-0,31$ a $-0,01$), aunque no ha demostrado disminuir el número de niños con recidivas de ITU, RAR: -6% (IC 95%: -16% a 4%).

Segundo estudio²: no encuentra diferencias en recidivas de ITUs en niños con RVU grados I-IV entre zumo de arándanos y una cefalosporina de segunda generación (RR 1,58 (IC 95%: 0,26-9,79).

Tercer estudio³: en niñas con ITUs recidivantes el zumo de arándanos, en seis meses, disminuyó la cantidad total de episodios de ITU, RR: 0,29 (IC 95%: 0,12-0,67), RAR: 44,2% (IC 95%: 21,6-66,9); y la cantidad de niñas con tres o más ITUs [RAR: 20,6 (IC 95%: 3,54-37,59), NNT: 5 (IC 95%: 3-28).

Valoración cualitativa

El interés clínico de la medida principal (episodios de ITU) en el primer y tercer estudio es importante; sin embargo hay discrepancia en los resultados, que puede ser explicada en parte por el mayor rigor metodológico del primer estudio, pero también porque el tipo de pacientes es diferente (destacar que el tercer estudio solo incluye niñas de mayor edad, por lo que el efecto de la intervención podría ser mayor ya que la prevalencia de recurrencia sería, a priori, más alta) así como la duración del estudio y la cantidad de principio activo ingerido.

Los estudios presentados no varían las recomendaciones actuales sobre profilaxis antibiótica⁴.

Valoración comparativa

En ninguno de los estudios se notifican efectos secundarios de importancia pero sí rechazo por su sabor. En ninguno de los estudios se han valorado los costes.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los tres estudios analizados están realizados con pacientes de consultas externas hospitalarias, por lo que sus resultados pueden ser aplicados al ámbito de la Atención Primaria.

Como conclusión de las pruebas encontradas, proponemos, con todas las dudas expuestas, que en casos muy seleccionados de ITUs recidivantes frecuentes y sintomáticas, en los que no hay indicación de profilaxis antibiótica, se podría intentar, dada su inocuidad, un tratamiento preventivo con un preparado de arándano rojo, aun teniendo en cuenta que no está clara cuál es la dosis efectiva ni la duración del tratamiento, y que el tamaño del efecto en el único trabajo metodológicamente riguroso hasta el momento, es muy discreto.

Por su sabor, el jugo de arándano es rechazado por los niños con cierta frecuencia. La industria está fabricando preparados en formato jarabe, comprimidos y cápsulas, que haría más fácil su administración.

Sería necesario realizar más estudios de alta calidad metodológica para valorar la eficacia de este tratamiento.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

RESOLUCIÓN DE ESCENARIO

Ante el discreto beneficio encontrado en el mejor estudio obtenido en la búsqueda, la falta de efectos adversos detectados, y la inexistencia de un tratamiento alternativo eficaz para niños con el perfil de nuestra paciente, así como la buena relación beneficio-riesgo, decidimos dejar a la familia la elección de intentar un tratamiento durante algún tiempo con un producto comercial de arándano rojo, y citamos a la paciente periódicamente para seguir su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54:340-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100577>
2. Nishizaki N, Someya T, Hirano D, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T et al. Can cranberry juice be a substitute for cefaclor prophylaxis in children with vesicoureteral reflux? *Pediatr Int*. 2009;51:433-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19438835>
3. Ferrara P, Romanello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43:369-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19921981>
4. Guía de Práctica Clínica sobre Infección del Tracto Urinario en la Población Pediátrica. Guíasalud 2011 [en línea] [fecha de consulta: 12-V-2012]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/ITU/completa/index.html>
5. Ochoa Sangrador C, Málaga Guerrero S. Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso; Grupo Investigador de la Conferencia de Consenso. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso "Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia". *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:517-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991371>
6. Jepson RG, Craig JC. Arándanos para la prevención de infecciones urinarias (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%203501463&DocumentID=CD001321>