

# Glucocorticoides inhalados y sibilancias posbronquiolitis

M. Callén Bleuca, P. Aizpurua Galdeano, I. Ozcoidi Erro, L. Mancisidor Aguinagalde, C. Guedea Adiego, E. Busselo Ortega e I. Ibarrondo Uriarte

CAP de Amara Centro, Beraun, Andoain e Irún. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Gipuzkoa.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 351-355)

## Objetivo

Determinar si el tratamiento con glucocorticoides inhalados durante 3 meses, después de una bronquiolitis leve, disminuye la incidencia y/o la gravedad de los episodios de sibilancias durante los siguientes 12 meses.

## Diseño

Estudio de intervención, multicéntrico, controlado, en grupos paralelos, con asignación aleatoria por bloques.

## Ámbito de estudio

Centros de atención primaria de Lezo, Beraun, Andoain e Irún (Gipuzkoa).

## Sujetos del estudio

Niños menores de 12 meses (n = 94) diagnosticados de bronquiolitis leve.

## Instrumentalización

Se establecieron dos grupos de sujetos: grupo 1 (n = 47), tratados con beclometasona inhalada (250 µg/12 h) con cámara espaciadora Babyhaler®, 8 días después del diagnóstico de bronquiolitis durante 3 meses; grupo 2 (n = 47), sin tratamiento. Se han comparado el número y gravedad de los episodios de sibilancias durante el período de intervención (3 meses) y durante el período de seguimiento (12 meses), mediante las pruebas de la t de Student y la  $\chi^2$ .

## Resultados

Se han estudiado 89 niños (grupo 1, n = 42; grupo 2, n = 47). El 67% presentaron episodios de sibilancias durante el período del estudio (15 meses). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los dos períodos estudiados.

## Conclusiones

El tratamiento con beclometasona durante 3 meses no modifica los episodios de sibilancias durante el tratamiento ni en los 12 meses siguientes.

## Palabras clave

Niños. Bronquiolitis. Sibilancias. Glucocorticoides inhalados.

## INHALED CORTICOSTEROIDS AND WHEEZING POST-BRONCHIOLITIS

### Objective

To determine whether inhaled corticosteroid therapy given for 3 months after mild bronchiolitis decreases the incidence and/or severity of wheezing in the following 12 months.

### Design

Multicentric, single-blind, controlled, randomised intervention study.

### Setting

Primary Health Care Centers in Lezo, Beraun, Andoain and Irún (Gipuzkoa, Spain).

### Patients

Infants less than 12 months old (n = 94) diagnosed with mild bronchiolitis.

### Intervention

We established two groups of patients: group 1 (n = 47) was treated with inhaled beclomethasone (250 µg/12 hours) using a valved holding chamber (Babyhaler®); the

**Correspondencia:** Dra. M. Callén Bleuca. CAP de Amara-Centro. Prim, 61. 20009 San Sebastián.

Trabajo de investigación financiado con una beca FIS 96/1350.

Recibido en septiembre de 1999.

Aceptado para su publicación en febrero de 2000.

**treatment started eight days after diagnosis of bronchiolitis and lasted 3 months. Group 2 (n = 47) received no treatment. We compared the number of wheezing episodes and their severity during the intervention period (3 months) and the follow-up period (12 months) with the Student's t-test and the Chi-squared test.**

### Results

**We studied 89 infants (group 1, n = 42; group 2, n = 47), 67% of whom wheezed during the study period (15 months). There were no significant differences between the treatment and the control group in the study periods.**

### Conclusions

**Inhaled beclomethasone given for 3 months does not significantly modify the occurrence of wheezing episodes during the treatment period or during the following 12 months.**

### Key words:

*Infants. Bronchiolitis. Wheezing. Inhaled corticosteroids.*

## INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad respiratoria aguda de etiología viral, que se caracteriza por obstrucción de la pequeña vía aérea. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el agente responsable del 60-80% de las bronquiolitis en época epidémica. El 10% de los lactantes tiene bronquiolitis, el 1% de los casos requieren hospitalización y la mortalidad de estos últimos es inferior al 3%<sup>1</sup>.

En la mayoría de los casos, la bronquiolitis aguda evoluciona hacia la curación, sin manifestar ninguna sintomatología clínica posterior. De manera excepcional puede evolucionar hacia formas lesionales permanentes, de mayor o menor intensidad, ligadas fundamentalmente a otros virus (adenovirus), lo que constituye la bronquiolitis obliterante o forma crónica evolutiva de la bronquiolitis aguda. Algunos autores han comunicado que entre el 40 y el 70% de los lactantes diagnosticados de bronquiolitis aguda presentan episodios recurrentes de sibilancias en los años siguientes, entendiéndose como tales los episodios de obstrucción bronquial constatados tanto por estudios de la función pulmonar como por la favorable respuesta a agonistas- $\beta_2$  inhalados.

Las razones de esta evolución no están claras. Se ha explicado como el resultado de una situación de hiperrespuesta bronquial, similar en su fisiopatología a la hiperreactividad bronquial que caracteriza al asma. La inflamación y la hiperrespuesta de la vía aérea producida por una infección viral, la reducción de su tamaño y diámetro, la disminución previa de la función pulmonar, la respuesta inmune y la atopía son factores que se han relacionado con la etiopatogenia de estos episodios recurrentes de sibilancias posbronquiolitis<sup>5-11</sup>.

Algunos investigadores han puesto de manifiesto que los glucocorticoides inhalados (GCI) disminuyen los episodios de sibilancias en el lactante<sup>12-14</sup>, motivo por el que el tratamiento con GCI en el lactante con sibilancias está muy difundido en la actualidad, con independencia de su etiología.

En el caso de la bronquiolitis aguda como enfermedad causante de este cuadro, se han publicado varios estudios prospectivos con budesonida como GCI en lactantes que habían sido hospitalizados en el curso de la bronquiolitis, con resultados dispares en cuanto a la eficacia de este tratamiento<sup>15-18</sup>.

El objetivo de este estudio es conocer si el tratamiento temprano posbronquiolitis leve con GCI disminuye el número e intensidad de los episodios de sibilancias.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio prospectivo, multicéntrico, controlado, en grupos paralelos, con asignación aleatoria por bloques, realizado en lactantes diagnosticados de bronquiolitis leve. Todos los casos recibieron tratamiento durante 8 días con salbutamol inhalado (0,2 mg/6 h) con cámara Babyhaler® y mascarilla facial, seguido de un período de intervención de 3 meses (con o sin beclometasona) y un período de observación de otros 12.

### Población de estudio

El estudio se realizó en cuatro centros de salud de Gipuzkoa (Lezo, Beraun, Andoain e Irún) que atienden a una población semiurbana de 6.500 niños menores de 14 años, de los cuales 400 son menores de un año. Se incluyeron los niños con edades comprendidas entre 1 y 12 meses de edad diagnosticados de bronquiolitis, definida según los criterios de McConnochie<sup>1</sup>. Se excluyeron aquellos niños que fueron hospitalizados y tratados con corticoides sistémicos y los que tenían enfermedades crónicas que pudieran modificar la evolución de la bronquiolitis.

Para calcular el tamaño de la muestra, se realizó previamente un estudio piloto de revisión de historias clínicas de lactantes diagnosticados de bronquiolitis entre 1991 y 1992 en los mismos centros de salud, con el fin de calcular la media y la desviación estándar del número de episodios de sibilancias durante el año siguiente a la bronquiolitis. Asumiendo una desviación estándar de 1,79 y una diferencia clínicamente significativa del 45%, se precisaban 43 pacientes en cada grupo para asegurar una potencia del 80% al nivel de significación del 5% unilateral.

### Intervención

Los niños se estratificaron en cuatro subgrupos según la edad (menores y mayores de 6 meses) y el sexo (M/V) y asignados al grupo de tratamiento o un tratamiento de forma aleatoria por bloques. El grupo de tra-

tamiento recibió durante 3 meses 250 µg/12 h de dipropionato de beclometasona inhalada mediante aerosol dosificador presurizado, con cámara espaciadora Babyhaler® y mascarilla facial. El grupo sin tratamiento (control) no recibió beclometasona. En ambos grupos se permitió el tratamiento con agonistas-β<sub>2</sub> inhalados (0,2 mg/6 h) durante los episodios de sibilancias.

### Desarrollo del estudio

En el momento del diagnóstico clínico de bronquiolitis se recogió una muestra de aspirado nasofaríngeo para la detección de VRS y se instauró tratamiento con agonistas-β<sub>2</sub> inhalados (instruyendo a los familiares en la técnica de inhalación) hasta la normalización clínica, entendiendo como tal la auscultación normal.

A los 8 días (segunda visita), se revisaron los criterios de inclusión y exclusión, solicitando el consentimiento informado de los padres. Se recogieron datos sobre sexo, edad, antecedentes familiares de asma y atopia en familiares de primer grado (dermatitis atópica, rinitis y conjuntivitis alérgica, alergia a medicamentos, alimentos, urticaria), tabaquismo gestacional y tabaquismo en el hogar en ese momento. A continuación se asignó aleatoriamente el caso a uno de los dos grupos (tratamiento/sin tratamiento).

Durante el período de intervención (3 meses), se realizaron controles mensuales para comprobar la técnica de administración del aerosol y reforzar el cumplimiento del tratamiento. Durante el período de seguimiento (12 meses) se efectuaron visitas trimestrales de control.

Se indicó a los padres que acudieran a consulta si el niño presentaba tos, ruidos respiratorios, dificultad respiratoria, así como que aportaran el informe médico si eran atendidos en otros centros sanitarios por estos síntomas, con el fin de valorar el número y gravedad de los episodios de sibilancias y el tratamiento con agonistas-β<sub>2</sub> inhalados. Cuando un niño presentó más de 3 episodios, se inició tratamiento continuo con beclometasona.

A los 9 meses de edad se determinó la IgE sérica. Al final del período de seguimiento, se repitió dicha determinación y se estudió la sensibilización a aeroalergenos (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*, *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium* y 12 pólenes prevalentes en la región) mediante la técnica de prick test.

### Medida del efecto

Se valoró la eficacia del tratamiento por el número de episodios de sibilancias durante los 15 meses siguientes a la bronquiolitis, así como por su gravedad, valorada con la escala clínica de Wood-Downes modificada por Ferrés<sup>19</sup> (leve, 0-3; moderada, 4-7; grave, 8-14).

### Análisis estadístico

Se ha utilizado el programa informático Epi-Info 6® para confeccionar el cuestionario, la base de datos y rea-

TABLA 1. Comparación de grupos

	Grupo 1	Grupo 2	p
Edad (meses)	5,0	5,4	NS
Sexo (V/M)	26/16	27/20	NS
Esala Wood-Downes	4,6	4,3	NS
VRS positivo (%)	40,5	40,5	NS
Atopia familiar (%)	21,4	21,2	NS
Atopia personal (%)	33,3	31,9	NS
Tabaquismo gestacional (%)	28,5	46,8	NS
Tabaquismo pasivo (%)	57	68	NS

V/M: varón/mujer; VRS: virus respiratorio sincitial.

lizar el análisis estadístico. Se ha evaluado la homogeneidad de los grupos de estudio. Se ha utilizado la t pareada de Student para comparar la media del número de episodios de sibilancias entre los dos grupos y la χ<sup>2</sup> para comparar la gravedad de los episodios. Se han tenido en cuenta posibles variables de confusión o modificación del efecto por medio del análisis multivariante estratificado. Se ha aplicado la regresión logística con el fin de conocer la aportación independiente de cada variable clínica como factor de riesgo de presentar más de 3 episodios de sibilancias.

### RESULTADOS

Se incluyeron 94 casos, 47 en cada grupo. Se excluyeron 5 niños por no cumplir el tratamiento o no completar el período de seguimiento. Finalizaron el estudio 89 casos, 42 en el grupo de tratamiento y 47 en el grupo sin tratamiento. Cuatro niños (dos de cada grupo) precisaron hospitalización durante la bronquiolitis.

Ambos grupos fueron homogéneos (tabla 1) respecto a la edad, sexo, antecedentes de asma o atopia en familiares de primer grado, atopia personal (definida como IgE > 60 kU/l<sup>20</sup> y/o dermatitis atópica y/o prick test positivo), VRS en moco retrorinal, gravedad de la bronquiolitis, tabaquismo gestacional y exposición al humo de tabaco en el domicilio. La IgE estaba elevada en 20 niños a los 18-24 meses, 5 tuvieron un prick test positivo. Todos los niños que desarrollaron dermatitis atópica (n = 8) tenían una IgE normal a los 9 meses y alta al final del estudio, y 3 de ellos estaban sensibilizados a ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*).

De todos los niños incluidos en el estudio, el 67% (66% del grupo control y 69% del grupo tratado) presentaron uno o más episodios de sibilancias durante los 15 meses posteriores a la bronquiolitis (3 meses del período de intervención y 12 del seguimiento). Durante los 3 meses del período de intervención, no hubo diferencias entre los grupos (tabla 2), y tampoco en el período de seguimiento (tabla 3). En cuanto a la gravedad de los episodios de sibilancias, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos analizan-

**TABLA 2. Episodios de sibilancias durante los 3 meses de tratamiento**

	N.º total de niños	N.º de niños con episodios de sibilancias	$\bar{X}$ episodios	DE
Grupo 1 (tratamiento)	42	16	0,57	0,88
Grupo 2 (control)	47	19	0,59	0,85

Prueba de la t de Student,  $p = 0,89$ .

do los datos de los 15 meses (RR = 1,02; IC del 95%, 0,76-1,37;  $p = 0,2$ ). Los episodios moderados fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento durante el período de intervención (RR = 2,53; IC del 95%, 1,14-5,62;  $p = 0,01$ ) que durante el seguimiento (RR = 0,97; IC del 95%, 0,60-1,57;  $p = 0,9$ ). Sobre el total de los casos estudiados, el 17% (14% del grupo tratado y 21% del grupo sin tratamiento) presentaron más de 3 episodios y, por tanto, recibieron tratamiento con GCI inhalados de continuo.

La bronquiolitis aguda con antecedentes de asma o alergia en familiares de primer grado (OR = 6,3, IC del 95%, 1,7-22,4;  $p = 0,004$ ) y el sexo varón (OR = 2,6; IC del 95%, 1,1-5,9,  $p = 0,02$ ) se comportaron como factores de riesgo para desarrollar más de tres episodios de sibilancias. La edad, el VRS positivo, la exposición al humo de tabaco (gestacional y en el domicilio) y la alergia no se asociaron con mayor número de episodios.

## DISCUSIÓN

La evolución de la bronquiolitis aguda hacia cuadros recurrentes de sibilancias es un hecho frecuente<sup>2-4</sup> que también hemos constatado en nuestros resultados: el 40% de los lactantes del estudio piloto inicial y el 67% de los 89 niños estudiados habían tenido sibilancias durante los 15 meses siguientes a la bronquiolitis.

La prevalencia global de sibilancias en el lactante varía entre el 20 y el 40%. En un estudio previo<sup>21</sup>, nuestro grupo comunicó que el 18% de los niños de entre 7-14 años refería haber tenido sibilancias, por encuesta dirigida a los padres. Con relación a la bronquiolitis aguda, se estima que la prevalencia de episodios recurrentes de sibilancias es entre 2 y 2,5 veces superior a la cifra anterior, tasa que coincide también con nuestros resultados (el 67% del total de la serie).

Los GCI son eficaces en el tratamiento de los episodios recurrentes de obstrucción bronquial secundarios a las infecciones virales (también denominados sibilancias recurrentes, bronquitis espástica, bronquitis sibilante, bronquitis obstructiva, asma del lactante, asma inducida por infecciones, etc.), con independencia del tipo de GCI (budesonida, beclometasona), la dosis administrada, los sistemas de dispensación y los grupos de pobla-

**TABLA 3. Episodios de sibilancias durante los 12 meses de seguimiento sin tratamiento**

	N.º total de niños	N.º de niños con episodios de sibilancias	$\bar{X}$ episodios	DE
Grupo 1 (tratamiento)	42	21	1,14	1,61
Grupo 2 (control)	47	27	1,31	1,50

Prueba de la t de Student,  $p = 0,59$ .

ción (edades mayores y menores de 12 meses) y momento de la intervención farmacológica (después de uno o más episodios de sibilancias)<sup>12-14</sup>. Estos resultados han inducido a utilizar los GCI como tratamiento preventivo de los episodios de sibilancias después de una bronquiolitis aguda.

Los estudios llevados a cabo en este contexto durante los últimos años refieren conclusiones dispares. Los trabajos más representativos que muestran ausencia de eficacia de los GCI son los siguientes: Fox et al<sup>15</sup>, en niños menores de un año hospitalizados por bronquiolitis y tratados durante ocho semanas con 400  $\mu\text{g}/\text{día}$  de budesonida inhalada o placebo con cámara espaciadora y mascarilla facial, no encontraron diferencias en los 12 meses siguientes entre ambos grupos. Richter et al<sup>16</sup>, tras estudiar a lactantes hospitalizados por bronquiolitis secundaria en el 80% de los casos a VRS, y tratados 6 semanas con budesonida nebulizada (una semana 1 mg/12 h y posteriormente 500  $\mu\text{g}/12\text{ h}$ ) o placebo, no observaron diferencias en los 6 meses siguientes entre ambos grupos. Reijonen et al<sup>17,18</sup>, en niños menores de dos años de edad, con uno o más episodios de obstrucción bronquial posbronquiolitis aguda, administran budesonida nebulizada durante 16 semanas (8 semanas a razón de 500  $\mu\text{g}/12\text{ h}$  y 8 semanas más con 250  $\mu\text{g}/12\text{ h}$ ) frente a placebo y no aprecian diferencias entre ambos grupos tras un año de seguimiento.

Por el contrario, Carlsen et al<sup>22</sup> comunicaron que los GCI sí son eficaces en el control de los cuadros de sibilancias recurrentes posbronquiolitis aguda; en lactantes de 6 a 24 meses tratados durante 8 semanas con 200-400  $\mu\text{g}/\text{día}$  de beclometasona nebulizada, obtuvieron una disminución de la tos y de las sibilancias.

En nuestro estudio tampoco hemos encontrado diferencias en el número y en la gravedad de los episodios de sibilancias, aun habiendo tratado tempranamente con GCI durante 3 meses después de la bronquiolitis. Se puede argumentar que la falta de resultados positivos se debe a que se utilizó beclometasona como GCI o durante un período de tiempo demasiado corto. La beclometasona tiene una eficacia clínica similar a otros glucocorticoides, aunque su espectro de seguridad es inferior a la budesonida y la fluticasona. Cuando iniciamos

el estudio, no disponíamos de cámaras de pequeño volumen, bivalvulares y de resistencias bajas, excepto la cámara Babyhaler®, y tampoco disponíamos de fluticasona para dispensar con el mismo sistema, motivo por el que utilizamos beclometasona a dosis medias.

Hemos constatado, al igual que otros autores<sup>21,23,24</sup>, que los niños con antecedentes familiares de asma o atopia en primer grado, así como los varones, tienen más riesgo de presentar episodios recurrentes de sibilancias posbronquiolitis, sin asociarse al tratamiento administrado. Puede ser que los niños sin atopia y con episodios de sibilancias después de una bronquiolitis tengan una alteración en la dinámica de las vías aéreas, distinta de la producida por la inflamación y por la hiperreactividad bronquial de los niños atópicos con asma<sup>25</sup>.

En conclusión, a la luz de nuestros resultados sugerimos que el tratamiento preventivo con beclometasona inhalada posbronquiolitis aguda no es eficaz para el control de los cuadros posteriores de sibilancias recurrentes.

## BIBLIOGRAFÍA

- McConnochie KM, Roghmann KJ. Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: new evidence. *Pediatrics* 1984; 74: 1-10.
- Webb MS, Henry RL, Milner AD, Stokes GM, Swarbrick AS. Continuing respiratory problems three and a half years after acute viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1064-1067.
- Murray M, Webb MS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 482-487.
- Hall CB, Hall WJ, Gala CL, MacGill FB, Leddy JP. Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1984; 105: 358-364.
- Korppi M, Reijonen T, Poysa L, Juntunen-Backman K. A 2- to 3-year outcome after bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1993; 147: 628-631.
- Martínez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112-1117.
- Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H. Airway responsiveness in infants following bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13: 6-10.
- Weiss ST, Tager IB, Munoz A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 573-578.
- Welliver RC, Ogra PL. Respiratory syncytial virus-specific IgE antibody responses at the mucosal surface: predictive value for recurrent wheezing and suppression by ribavirin therapy. *Adv Exp Med Biol* 1987; 216: 1701-1708.
- Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright A, Ray CG, Martínez FD. The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illnesses and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 866-870.
- Landau LI. Bronchiolitis and asthma: are they related? *Thorax* 1994; 49: 293-296.
- Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990; 336: 649-651.
- Maayan C, Itzhaki T, Bar-Yishay E, Gross S, Tal A, Godfrey S. The functional response of infants with persistent wheezing to nebulized beclomethasone dipropionate. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2: 9-14.
- Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1992; 67: 285-288.
- Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999; 80: 343-347.
- Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-853.
- Reijonen TM, Korppi M. One-year follow-up of young children hospitalized for wheezing: the influence of early anti-inflammatory therapy and risk factors for subsequent wheezing and asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 113-119.
- Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 512-517.
- Ferrés J. Comparison of two nebulized treatments in wheezing infants. *European Respir J* 1988; 1 (Supl): 306.
- Saarinen UM, Juntunen K, Kajosaari M, Bjorksten F. Serum immunoglobulin E in atopic and non-atopic children aged 6 months to 5 years. A follow-up study. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 489-494.
- Callén M, Alustiza E, Solórzano C, Aizpurua P, Mancisidor L, Iglesias P et al. Prevalencia y factores de riesgo de asma en Guipuzcoa. Estudio multicéntrico caso-control. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 347-350.
- Carlsen KH, Leegard J, Larsen S, Orstavik I. Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1428-1433.
- Landau LI. Risks of developing asthma. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 314-318.
- Godfrey S. Bronchiolitis and asthma in infancy and early childhood. *Thorax* 1996; 51 (Suppl 2): 60-64.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.