



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudi prospectiu epidemiològic i socioeconòmic sobre el diagnòstic i el tractament de la rinosinusitis aguda a les consultes d'otorinolaringologia d'Espanya - Estudi PROSINUS

Francesca Jaume Monroig

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

FACULTAT DE MEDICINA
Departament de Cirurgia i
Especialitats Mèdico-quirúrgiques.

**ESTUDI PROSPECTIU EPIDEMIOLÒGIC I SOCIOECONÒMIC
SOBRE EL DIAGNÒSTIC I EL TRACTAMENT DE LA RINOSINUSITIS
AGUDA A LES CONSULTES D'OTORINOLARINGOLOGIA D'ESPANYA -
ESTUDI PROSINUS**

Tesi Doctoral presentada per

FRANCESCA JAUME MONROIG

Per optar al títol de Doctora en Medicina per la Universitat de Barcelona, realitzada a la Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei de Oto-rino-laringologia de l'Hospital Clínic de Barcelona.



Directors: Dr. Joaquim Mullol i Miret i
Dr. Isam Alobid
Tutor: Dr. Isam Alobid

AGRAÏMENTS

En primer lloc agrair al meus Directors de Tesi, Joaquim Mullol i Isam Alobid, per haver-me ofert la possibilitat d'elaborar la meva tesis doctoral amb ells. Al Dr Mullol li vull agrair especialment la seva paciència i guia en les primeres correccions, sense les quals hagués estat impossible la redacció científicament adequada d'aquesta tesi. Al Dr Alobid, li vull agrair especialment la seva amigable insistència per tal de no allargar més del compte el dia del dipòsit d'aquesta tesi doctoral.

Moltes gràcies a la resta d'adjunts de l'Hospital Clínic i a tots els companys que m'acompanyaren durant els meus 4 anys de residència, als que sempre guardaré en un racó molt especial de la meva memòria.

Gràcies als meus pares i germà, que han confiat amb mi des del primer moment, i m'han convençut de la meva capacitat per assolir qualsevol dels meus objectius, entre ells aquesta tesi.

Gràcies també a en Jose, per no deixar de recordar-me les tasques pendents en quant a la tesi, pel seu suport incondicional i per haver-me ajudat a formar la nostra família, sense l'alegria que m'aporten els meus fills, Miquel i Salva, les coses no serien de la mateixa manera.

A tots, moltíssimes gràcies.

ÍNDIX

Llistat de Publicacions	5
Llistat de figures i taules	6
Abreviatures	7
I. Introducció	8
Capítol 1. Generalitats	8
1. Anatomia i funció de les fosses nasals i els sinus paranasals.....	8
1.1 Anatomia del nas i dels sins paranasals.....	8
1.2. La mucosa nasosinusal.....	11
1.3. Funció de les fosses nasals i els sins paranasals.....	13
2. Definició i classificació de la Rinosinusitis.....	17
Capítol 2. Rinosinusitis Aguda.....	21
1. Definició i Classificació.....	21
2. Epidemiologia	22
3. Factors predisponents.....	23
4. Fisiopatologia.....	24
5. Diagnòstic.....	25
6. Tractament	27
7. Complicacions.....	32
8. Impacte socioeconòmic.....	34
II. Hipòtesi i Objectius	35

1. Hipòtesi	35
1.1. Hipòtesi general	35
1.2. Hipòtesis específiques	35
2. Objectius	36
2.1. Objectius generals	36
2.2. Objectius específics	36
III. Metodologia del Treball Experimental	38
1.1. Disseny de l'estudi.....	38
1.2. Criteris de inclusió i exclusió.....	39
1.3. Variables i mesures.....	39
1.3.1. Característiques demogràfiques.....	39
1.3.2. Variables diagnòstiques.....	40
1.3.3. Medicacions.....	40
1.3.4. Gravetat.....	40
1.3.5. Qualitat de vida.....	40
1.3.6. Complicacions.....	40
1.3.7. Costos.....	41
1.4. Anàlisi estadística.....	41
1.5. Aspectes ètics.....	42

2. Estudi 1. PROSINUS – Estudi prospectiu sobre l'evolució i maneig la RSA a Espanya. 43

Overuse of diagnostic tools and medications in Acute Rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study).

Ús excessiu de proves diagnòstiques i medicaments en la Rinossinusitis Aguda a Espanya:

un estudi poblacional (estudi PROSINUS).

Jaume F et al. BMJ Open 2018.

3. Estudi 2. PROSINUS – Costos de la Rinosinusitis Aguda a Espanya.....58

Direct costs of Acute Rhinosinusitis in Spain – a prospective and observational study (PROSINUS).

Costos directes de la Rinosinusitis Aguda a Espanya – un estudi prospectiu i observacional (PROSINUS).

Jaume F et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2021.

IV. Discussió.68

1. Epidemiologia.....69

2. Qualitat de vida en pacients amb RSA.....70

3. Diagnòstic71

4. Tractament72

5. Costos.....75

6. Punts forts i limitacions78

V. Conclusions80

1. Conclusions específiques80

2. Conclusions generals81

3. Implicacions clíniques.....81

VI. Bibliografia83

VII. Annexos93

LLISTAT DE PUBLICACIONS

Estudi 1: PROSINUS – RECURSOS

Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J.

Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open*. 2018 Jan 31;8(1):e018788.

Doi: 10.1136/bmjopen-2017-018788.

Estudi 2: PROSINUS – COSTOS

Jaume F, Alobid I, Mullol J, Quintó L.

Direct Costs of Acute Rhinosinusitis in Spain: A Prospective and Observational Study (PROSINUS). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Dec 21;31(6):481-488.

Doi: 10.18176/jiaci.0525. Epub 2020 Jul 21.

LLISTAT DE FIGURES I TAULES

Figures:

Figura 1: Anatomia de les fosses nasals. (pàg. 09)

Figura 2: Localització anatòmica dels sins paranasals. (pàg. 10)

Figura 3: Fisiopatologia de la rinosinusitis aguda (RSA). (pàg. 21)

Taules:

Taula 1: Recomanacions terapèutiques per a la rinosinusitis aguda (RSA). (pàg. 31-32)

Taula 2: Cost unitari de les visites mèdiques, proves diagnòstiques i tractaments. (pàg. 42)

Taula 3: Percentatge d'ús de les diferents mediacions per al tractament de la rinosinusitis aguda (RSA) en funció dels països. (pàg. 74-75)

Taula 4: Costos de diferents patologies de l'especialitat de oto-rino-laringologia. (pàg. 77)

ABREVIATURES

- TRP: "*Transient Receptor Potential*" : Receptor potencial transitori
- VIP: "*Vasoactive Intestinal Peptide*" : Pèptid vasoactiu intestinal
- INF γ : Interferó gamma
- TNF- α : "*Tumoral Necrosis Factor-alpha*" : Factor de necrosis tumoral alfa.
- IL: Interleucina
- RS: Rinosinusitis
- RSA: Rinosinusitis aguda
- EPOS: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*.
- PCR: Proteïna C Reactiva
- VSG: Velocitat de sedimentació glomerular.
- ICAR: *International Consensus statement on Allergy and Rhinology*
- URTI: "*Upper respiratory tract infections*": Infeccions de les vies respiratòries superiors.
- RSC: Rinosinusitis crònica
- RA: Rinitis al·lèrgica.
- ICAM-1: "*Intercellular adhesion Molecule 1*": Molècul·la d'adhesió intercel·lular 1
- SARS-Cov-2: "*Severe acute respiratory syndrome – coronavirus 2*": Síndrome respiratori agut greu per coronavirus 2"
- COVID: "*Coronavirus infectious disease*": Malaltia infecciosa per coronavirus
- TLR3: "*Toll like Receptor 3*": Receptor de tipus toll 3
- PCR: Prova de reacció en cadena de la polimerasa
- RSAB: Rinosinusitis aguda bacteriana
- AINEs: Antiinflamatoris no esteroïdals
- BNO 1016: Bionorica SE, Neumarkt, Germany. Extracte de 5 herbes: *Gentianeae radix, primulae os, ruminicis herba, sambuci os i verbenae herba*.
- SHA 10: Extracte de *Andrographis paniculata*
- TC: Tomografia computeritzada
- MRSA: "*Meticillin resistant staphylococcus aureus*": Stafilococ Aureus Resistent a la Meticilina
- EVA: Escala visual analògica
- SNOT 16: "*Sinonasal outcome test 16*"
- EUA: Estats Units d'Amèrica
- CEIC: Comité Ètic de Investigació Clínica
- ORL: Oto-rino-laringòleg / oto-rino-laringologia
- AP: Atenció primària
- Rx: Radiografia
- OR: *Odds Ratio*

I. INTRODUCCIÓ

CAPÍTOL 1. Generalitats

1. Anatomia i funció de les fosses nasals i dels sins paranasals.

El nas és un òrgan situat al centre de la cara, amb dos orificis que seran la porta d'entrada preferent d'allò més imprescindible per la vida, l'aire. Diem preferent perquè encara que hom també pot respirar per la boca, a través de traqueotomies o de forma artificial, el nas és l'únic òrgan que realitzarà un correcte condicionament de l'aire, filtrant-lo, escalfant-lo i humidificant-lo. A més a més, amb el nas ensumem, i l'olfacte és un sentit que ens permet gaudir del plaer de les olors i els sabors, amb una connexió neurosensorial amb el sistema límbic i les àrees de la memòria, que ens inunda de records amb cada connexió entre un odorant i els seus receptors olfactius.

1.1 Anatomia del nas i dels sinus paranasals.

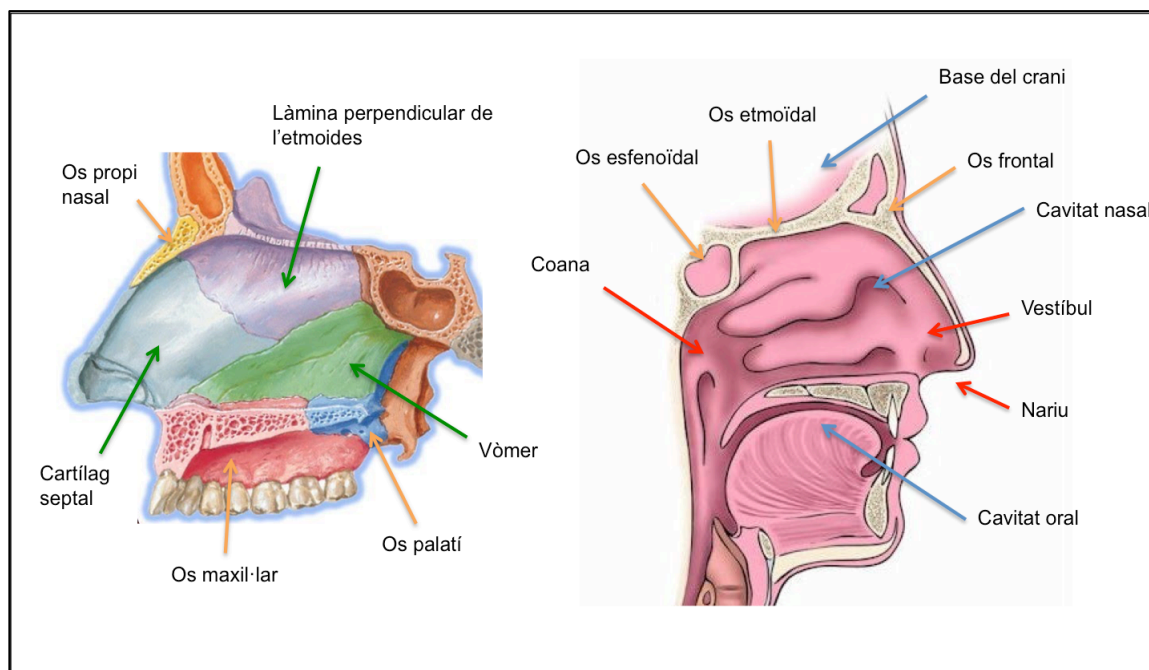
1.1 1. Les fosses nasals

Emmarcades entre la cavitat oral a sota, la base del crani a sobre i les cavitats orbitàries als laterals, trobem dues cavitats longitudinals que comuniquen l'exterior amb la rinofaringe, anomenades fosses nasals. Aquestes cavitats es troben a la línia mitja facial i estan separades entre sí pel septe nasal. La part més externa que contacta amb l'exterior són les narius, segueixen amb el vestíbul i les cavitats nasals mentre que a la part posterior trobem les coanes. (Méndez-Benegassi 2009).

El sostre de les fosses nasals està format per l'espina nasal superior, o porció nasal de l'os frontal, i la làmina cribrosa de l'etmoide separada en dos per la *crista galli*. La porositat d'aquesta làmina permet el pas dels múltiples filets olfactoris, que portaran la informació dels receptors olfactors al bulb olfactori, situat per sobre de l'esmentada làmina. La part més posterior del sostre de les fosses nasals està formada pel cos de l'os esfenoides.

Al límit inferior de les fosses nasals hi trobem les apòfisis palatines del maxil·lar superior anteriorment, i l'os palatí, posteriorment, que s'uneixen a la línia mitjana formant l'espina nasal. Sobre aquesta espina nasal hi trobem les porcions inferiors del septe nasal amb una porció anterior cartilaginosa o septe nasal i una porció posterior òssia o os vàmer. Aquest septe es completarà superiorment amb la làmina perpendicular de l'etmoide, i permetrà sostenir la piràmide nasal, imprescindible per a un correcte funcionament de les fosses nasals (Méndez-Benegassi 2009).

Figura 1. Anatomia de les fosses nasals.



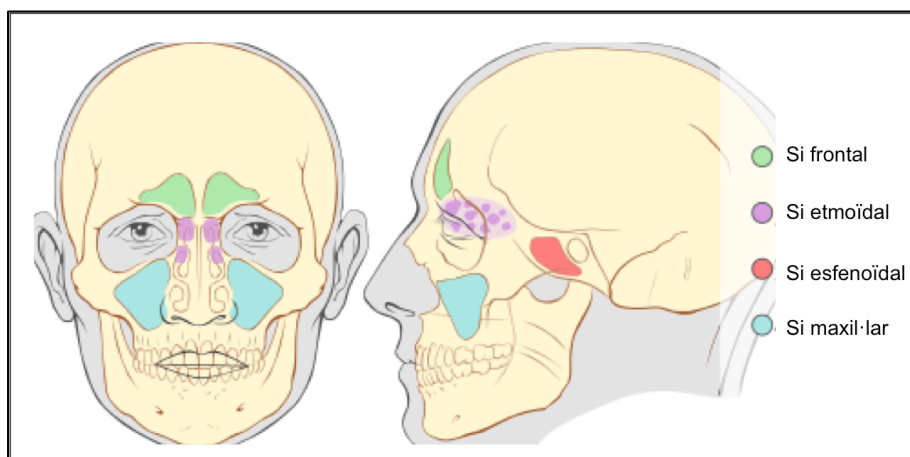
El nas, o piràmide nasal, és la porció visible a la cara. Aquesta piràmide s'origina als ossos propis nasals i es continua amb els cartílags nasals laterals per acabar amb els cartílags alars, que s'uniran medialment a la columel·la, la qual serà la zona d'ancoratge del cartílag septal.

Dins les fosses nasals hi trobem unes estructures altament vascularitzades amb esquelet ossi adherides a la paret lateral i que anomenem cornets. Els cornets inferiors són uns ossos independents, mentre els cornets mitjans i superiors formen part de l'etmoide. Entre aquest cornets hi trobem els meats nasals, espais per on els diferents sinus paranasals es comunicaran a través dels òstiums amb les fosses nasals. El meate inferior es situa per sota del cornet inferior, el meate mitjà, entre aquest i el cornet mitjà, i el meate superior, per sota del cornet superior.

1.1.2. Els sinus paranasals

Quan parlem de sinus paranasals ens referim a aquelles cavitats òssies que es comuniquen amb les fosses nasals. Són els sinus maxil·lars, etmoïdals, frontals i esfenoidal. Cadascun d'aquest sinus es troba dins les estructures òssies del mateix nom (Jones 2001).

Figura 2. Localització anatòmica dels sinus paranasals.



Si maxil·lar: Es tracta d'una cavitat que es troba lateralment a les fosses nasals i inferiorment a les òrbites. El seu òstium natural o lloc de drenatge cap a les fosses nasals es troba al meat mig, amagat darrera de l'anomenada apòfisi unciforme.

Si etmoïdal: Es situa just per sota la base del crani i medialment a la làmina papiràcia (paret medial de la cavitat orbitària). Es distingeix l'etmoide anterior, constituït per múltiples cel·les, algunes d'elles amb nom propi, com la *bulla* etmoïdal o l'*agger nassi*, i amb límit posterior a l'anomenada làmina basal del cornet mitjà. Posteriorment a aquesta làmina basal trobem l'etmoide posterior, amb menys cel·les, que arriba fins la cara anterior de l'esfenoide. L'etmoide anterior drena al meat mig, mentre que l'etmoide posterior ho fa al meat superior.

Si frontal: Situat dins l'os frontal, és el sinus més anterior i superior, i forma part del sostre de l'òrbita, desemboca a les fosses nasals pel meat mig a través del recés frontal. Aquest recés es troba medial a la làmina papiràcia, posterior a l'apòfisi unciforme, lateral al cornet mig i anterior a la *bulla* etmoïdal.

Si esfenoïdal: Es troba al cos de l'esfenoide i és el si més posterior. Drena al meat superior, i el seu òstium de drenatge es visible uns 15 mm per sobre del marge superior de la coana. El seu límit posterior és la cadira turca. Superiorment trobem el pla esfenoïdal i la seva cara inferior és el sostre de la rinofaringe o càvum.

1.2. La mucosa nasosinusal.

Les estructures òssies i cartilaginoses anteriorment descrites que conformen les fosses

nasals i sinus paranasals tenen una primera recoberta de periosti i pericondri respectivament, i una segona capa d'epiteli o mucosa. La mucosa respiratòria és present a la totalitat dels sinus paranasals i a la major part de les fosses nasals, amb dues excepcions, la porció més superior de les fosses nasals on hi trobarem mucosa olfàctòria, i el vestíbul nasal, on a la porció més anterior hi trobarem epidermis, amb gran quantitat de fol·licles pilosos, glàndules sudorípares i glàndules sebàcies. A la zona de transició entre aquesta epidermis i la mucosa respiratòria hi trobarem un epiteli cilíndric però sense cilis. (Brandwein 2016)

1.2.1 Neuroepiteli olfatori

El neuroepiteli olfatori està situat a la part superior de les fosses nasals, concretament a la cara inferior de la làmina cribrosa, cara medial dels cornets superiors, part superior del septe i superfície medial dels cornets mitjans. (Salazar 2019). Les cèl·lules més significatives d'aquest epiteli són les neurones receptores olfàctòries, però també hi podem trobar cèl·lules de sosteniment (sustentaculars), cèl·lules basals (o cèl·lules mare olfàctòries) i la desembocadura de les glàndules de Bowman que s'encarregaran de la producció de moc.

1.2.2 Epiteli respiratori

La mucosa respiratòria o epiteli respiratori està format per quatre tipus de cèl·lules diferents: cilíndriques ciliades, cilíndriques no ciliades, basals i caliciformes (Heffler 2018).

Cèl·lules cilíndriques ciliades: Tenen cilis a la seva superfície amb capacitat de moviment, essencials per mantenir la funció de filtre de les fosses nasals, mantenint el moc en

característiques òptimes per poder atrapar les diferents partícules de l'aire i permetent el desplaçament del moc cap a la rinofaringe (Eifan 2016).

Cèl·lules cilíndriques no ciliades: Permeten augmentar la superfície de l'epiteli i participen en l'intercanvi amb el medi extern.

Cèl·lules basals (cèl·lules mare): Són les més profundes i estan indiferenciades, de manera que podran diferenciar-se en qualsevol dels altres tipus cel·lulars segons les necessitats (de Borja Callejas 2014).

Cèl·lules caliciformes: S'encarreguen de la producció de moc.

1.3. Funció de les fosses nasals i els sins paranasals

1.3.1 Funció de les fosses nasals

Les fosses nasals, a banda de la seva funció en la respiració nasal, són crucials pel correcte condicionament de l'aire, participen en la fonació i contenen els receptors olfactivs, element clau per al sentit de l'olfacte.

a. Respiració nasal i condicionament de l'aire.

Quant a la respiració, pot semblar estrany que l'organisme prefereixi la respiració nasal a la bucal, tenint en compte que la resistència al pas de l'aire de les fosses nasals representa el 50% de la resistència total de la via aèria (Elad 2008). Però és precisament aquesta alta resistència de les fosses nasals la que permet el contacte estret entre l'aire i la mucosa respiratòria, fet essencial per a un bon condicionament de l'aire. Així, l'organisme prioritza un aire de qualitat a una respiració "fàcil". El grau de congestió dels cornets determinarà com d'estret és aquest pas de l'aire i a major congestió, major capacitat d'escalfament de l'aire inspirat. El sistema nerviós autònom

(simpàtic/adrenèrgic, parasimpàtic/colinèrgic i no adrenèrgic/no colinèrgic) és l'encarregat de controlar el grau de congestió dels cornets, regulant el flux sanguini de la xarxa venosa de la submucosa de l'epiteli nasal (Ogle 2012). El sistema simpàtic o adrenèrgic s'associa amb la vasoconstricció i per tant la descongestió nasal, mentre el sistema parasimpàtic o colinèrgic ho fa amb la vasodilatació i per tant la congestió de les fosses nasals (Cole 1998). Així és fàcil d'entendre que fisiològicament com més fred sigui l'aire que respirem, més congestionats estaran els nostres cornets. D'altra banda, la humidificació s'aconseguirà amb la secreció aquosa de les glàndules seroses i mucoses, localitzades sobretot a l'epiteli respiratori del terç anterior de les fosses nasals.

El tercer pilar per a un correcte condicionament de l'aire, a banda de l'escalfament i la humidificació, és la filtració, mecanisme que permet detectar i eliminar partícules de diferents mides. La primera barrera, al vestíbul nasal, està formada per pèls, capaços d'atrapar partícules de 2-3 mm de diàmetre. Una vegada són detectades aquestes partícules, i per facilitar-ne la seva eliminació, es desencadena el reflex de l'esternut, provocant un gran flux d'aire cap a l'exterior capaç d'expulsar aquestes partícules. Les partícules petites capaces d'esquivar aquest primer control, són atrapades en la seva major part pel moc que recobreix la mucosa de les fosses nasals. De fet, la pràctica totalitat de les partícules majors de 5-8 μm , i un 50% de les de 2-4 μm , quedaran adherides a aquest moc. Els cilis que recobreixen l'epiteli mobilitzen el moc cap a la rinofaringe en un viatge que dura aproximadament uns 15 minuts (Elad 2008)

b. La fonació.

Les fosses nasals, i en certa mesura també els sinus paranasals, actuen com a caixa de ressonància, i contribueixen a conferir un timbre i una sonoritat característica a la

nostra veu. La seva absència es detecta fàcilment a l'oïda humana, i es considera un símptoma de obstrucció nasal (Bruno 2001).

c. El sentit de l'olfacte

Els humans som capaços de detectar més d'un bilió d'olors diferents (Bushdid 2014). Això és possible gràcies a que els humans disposem de uns 30 milions de neurones olfàctòries on hi podem trobar més de 350 receptors olfactoris diferents. Així, cada odorant pot estimular un grup de receptors específic, existint moltíssimes possibilitats, que ens permeten discriminar una olor entre milions de substàncies (Mullol 2020). L'olfacte és un sentit molt primitiu, essent la mateixa neurona olfàctòria la que disposa dels receptors olfactoris (un tipus únic de receptor per neurona en els humans, a diferència d'altres mamífers), necessitant una única sinapsis (a nivell dels bulbs olfactoris) per informar de la presència de l'odorant al sistema nerviós central (sobretot al sistema límbic -emocions- i a l'hipotàlem -memòria-). L'olfacte ens permet detectar substàncies químiques amb risc de toxicitat (fum, gas, aliments en mal estat), així com gaudir del menjar i dels aromes agradables, pel que la seva absència es tradueix en una clara afectació de la qualitat de vida (Alobid 2014). A més a més, per a cada individu l'olfacte té una importància diferent depenent de l'ús que en faci i serà cabdal en algunes professions (sommelier, enòleg, perfumista, o bomber) que difícilment es poden exercir sense un sentit de l'olfacte correctament desenvolupat.

d. Sensibilitat

Una altra funció a tenir en compte, és la sensibilitat, no només entesa com a la capacitat de percebre la presència de irritants (com l'amoníac o el picant), sinó també com la capacitat de detectar el simple pas de l'aire o l'aire fred. Una mala sensibilitat, pot fer

que l'individu es queixi de "mala ventilació nasal" de forma subjectiva, malgrat que objectivament el pas d'aire sigui correcte, és el conegut com a "síndrome de nas buit".

Aquesta sensibilitat està regulada per fibres sensibles del cinquè parell cranial o trigemin i del novè parell cranial o glossofaringi (Jones 2001). La innervació de l'epiteli respiratori permet una doble resposta davant la presència de diferents estímuls, reconeguts per diferents receptors de la família TRP. Per una banda, les fibres sensibles o aferents, desencadenaran un reflex a través de l'estimulació del sistema simpàtic o parasimpàtic (eferents), que es traduiran en l'alliberació d'adrenalina o acetilcolina produint vasoconstricció, o vasodilatació i rinorrea, respectivament. Per altra banda, s'ha vist com la simple estimulació de la via aferent, pot resultar en l'alliberació de diferents pèptids a nivell local com el VIP (pèptid intestinal vasoactiu) o la mateixa acetilcolina, produint de forma directa un efecte de vasodilatació y producció de moc. A través d'aquesta via aferent, els irritants com el fum, el picant, o el simple canvi bruscat de temperatura podran desencadenar reflexes en forma de llagimeig, rinorrea o fins i tot esternuts. (Van Gerven 2018). Parlem de hipersensibilitat nasal quan diferents estímuls irritants (com el fum o alguns productes de neteja) produeixen respostes desproporcionades i es tradueixen en l'aparició exagerada de símptomes nasals.

e. Funció immunitària

El nas és la porta d'entrada de múltiples patògens i com a resposta té una funció de defensa important per al nostre organisme. A part de la filtració física gràcies al moc que ja hem comentat, a les fosses nasals disposem d'un sistema defensiu actiu, possible gràcies a la presència de immunoglobulines, enzims, proteïnes del complement, neutròfils i limfòcits, immersos dins el moc nasal, els quals permeten desencadenar una resposta immunitària específica davant la penetració de diferents patògens. Es coneixen tres tipus dominants de resposta immunitària que es poden desencadenar de forma

conjunta o individual i que anomenem tipus 1, tipus 2 o tipus 3. La resposta tipus 1 es caracteritza per l'alliberament d'interferó gamma (INF γ), TNF- α i interleucina 12 (IL-12) entre d'altres, dirigides a la lluita contra els virus. La resposta tipus 2 s'associa a l'alliberament de citocines com IL-4, IL-5 i IL-13, les quals són especialment útils contra els paràsits. La resposta tipus 3 va destinada a protegir-nos contra les bacteries extracel·lulars i els fongs, sobretot gràcies a la producció de IL-17A i IL-22. A més a més, els al·lèrgens responsables de la resposta al·lèrgica desencadenen en general una resposta immunitària de tipus 2 (Fokkens 2020).

1.3.2. Funció dels sins paranasals

El paper dels sins paranasals, ha estat i segueix essent una font de debat important. Mentre que per a uns la seva presència és una mera característica evolutiva (Rae 2004), per a d'altres podrien contribuir de forma important en la ressonància de la veu i el condicionament de l'aire. Aquest últim però es posa en dubte pel fet que la comunicació entre el nas i els sins és a través d'uns òstiums estrets, amb un intercanvi d'aire en general gairebé insignificant amb el nas (Keir 2008). A més a més, s'ha demostrat que els sins paranasals tenen moltes menys glàndules submucoses productores de moc que les fosses nasals (Mygind 1987). L'únic que sembla evident és que els sins paranasals contribueixen en gran mesura a la producció d'òxid nítric, immunoglobulines i enzims lítics, que a través del drenatge mucociliar arribaran al nas, contribuint a la funció immunitària de les fosses nasals en particular i de les vies aèries en general (Keir 2008).

2. Definició i classificació de la rinosinusitis

La rinosinusitis és una malaltia d'alta prevalença i que afecta molt la qualitat de vida dels que la pateixen, suposant un important cost socio-sanitari a nivell global (Fokkens

2020). Entenem com a rinosinusitis la inflamació de les fosses nasals i els sins paranasals. El terme sinusitis, més enllà de les sinusitis odontògenes (on el si maxil·lar es pot afectar de forma aïllada) i algunes altres excepcions, es considera inadequat, entenent que la rinitis i la sinusitis coexisteixen la gran majoria de les vegades. El terme rinitis s'utilitza sobretot per referir-se a la presència de rinorrea aquosa i congestió nasal, secundàries a la inflamació de les fosses nasals, ja sigui en el context de rinitis al·lèrgica o no al·lèrgica (rinitis vasomotora, rinitis intrínseca). Tot i que en molts casos també s'afecten els sins paranasals.

Així doncs, segons el document de posicionament Europeu EPOS-2020 (Fokkens 2020), la rinosinusitis, entesa com la inflamació de la mucosa de les fosses nasals i els sins paranasals, es defineix com la presència de dos o més símptomes, un dels quals ha de ser l'obstrucció/congestió nasal (o insuficiència respiratòria nasal) o la rinorrea anterior/posterior. Els altres símptomes poden ser el dolor o pressió facial, o bé la reducció o pèrdua de l'olfacte. A nivell pediàtric s'empra la mateixa definició clínica, però en comptes de considerar la pèrdua d'olfacte, es considera la tos com a un dels símptomes cardinals.

Aquesta definició es veurà recolzada per la presència de diferents signes, detectables tant per endoscòpia nasal com a partir d'una tomografia computeritzada nasosinusal. La presència de signes, tot i que en recolza el diagnòstic, no és imprescindible per a diagnosticar la rinosinusitis aguda, però sí que ho serà per a diagnosticar la rinosinusitis crònica. A l'endoscòpia nasal la rinosinusitis es defineix per la presència d'un o més dels següents signes: 1) pòlips nasals; 2) rinorrea purulenta provinent del meat mitjà; i/o 3) edema mucós o obstrucció del meat mitjà. D'altra banda la TC nasosinusal ha de mostrar canvis en la mucosa, bé dels sins, o bé del complex ostiomeatal. Cal tenir en compte que, a la TC, només la presència d'un cert engruiximent aïllat a d'una sola paret del si

que no afecti a l'ostium de drenatge, es poc probable que estigui relacionada amb un procés de rinosinusitis (Dietz 2019).

Una vegada tenim clar que estem davant un quadre de rinosinusitis, serà cabdal classificar-la. Les dues classificacions més importants aniran en funció de la durada i de la gravetat.

Segons la durada dels símptomes, classificarem la rinosinusitis en aguda (RSA) o crònica (RSC) (menys o més de 12 setmanes de durada respectivament). El terme de rinosinusitis subaguda, tot i ser considerant per algunes guies (com l'americana ICAR) (Orlandi 2021) per aquells episodis que duren entre 4 i 12 setmanes, no és àmpliament reconeguda, i d'altres guies com la EPOS no la consideren. El terme RSA recurrent es refereix al fet de patir 4 o més episodis de RSA en un any, amb èpoques asimptomàtiques entre cadascun d'ells. Un últim concepte seria la agudització de la RSC, entesa com a un augment sobtat dels símptomes nasals en pacients prèviament diagnosticats de RSC, que retornen a nivells basals amb el tractament.

A part de la classificació temporal, cal considerar la classificació en funció de la gravetat mitjançant una valoració subjectiva a través d'una escala visual analògica (EVA, 0-10 cm). Es consideren episodis lleus, aquells en els que el malalt puntua la intensitat dels seus símptomes entre 0 i 3 cm, moderats quan la puntuació és de >4 a 7 i greus quan la puntuació és de >7 a 10 cm (Lim 2007).

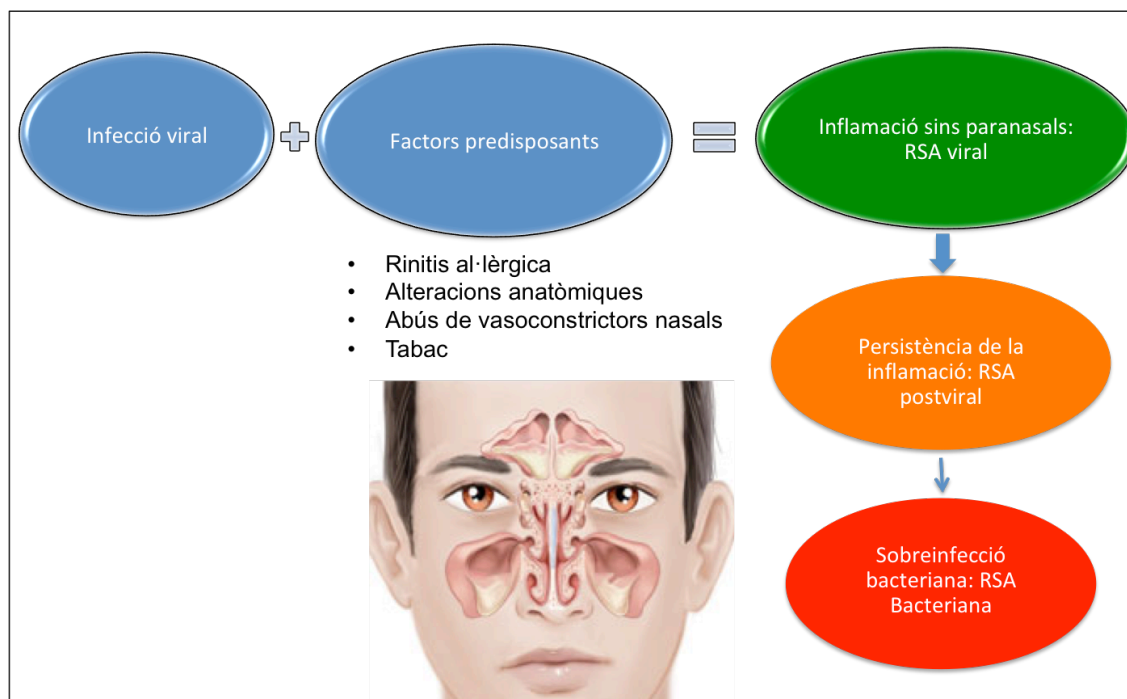
En tercer lloc, aquests dos grans grups de rinosinusitis, l'aguda i la crònica, a la vegada és sub-classificaran en diferents fenotips. La RSA es diferenciarà en RSA viral, quan la durada dels símptomes sigui menor a 10 dies; RSA postviral, quan la durada dels símptomes sigui ≥ 10 dies o quan hi hagi un empitjorament de la intensitat dels

símtomes després del 5è dia del seu inici; i RSA bacteriana quan hi hagi signes o símptomes que ho suggereixin (Fokkens 2020). D'altra banda la RSC es dividirà en 2 fenotips, amb o sense pòlips nasals, en funció de la presència o no dels mateixos en el meat mitjà mitjançant endoscòpia nasal. A més a més, en els darrers anys la classificació de la RSC s'ha anat ampliat diferenciant-se en diferents endotips, entesos com els diferents patrons de resposta inflamatòria que generen. Aquesta classificació ha guanyat importància degut a l'aparició de diferents anticossos monoclonals capaços de bloquejar passos específics de la cadena inflamatòria (Laidlaw 2021). Així doncs, actualment es diferencia la RSC amb resposta inflamatòria tipus T2 i no T2. La RSC tipus T2 ha demostrat estar associada en major mesura a asma i MREA (malaltia respiratòria exacerbada per aspirina/AINEs), i suposen la majoria dels casos de difícil tractament i control, essent diferents biomarcadors de la inflamació T2 les principals dianes dels tractaments biològics autoritzats o en desenvolupament per a la RSC amb pòlips nasals (Fokkens 2020).

Capítol 2. Rinosinusitis aguda.

La RSA és una malaltia inflamatòria que afecta les fosses nasals i els sins paranasals amb una durada màxima de 12 setmanes. La principal causa desencadenant és una infecció vírica (refredat comú) que es pot perllongar a temps (post-viral) i, en un petit nombre de pacients, pot desenvolupar una infecció bacteriana. A pesar de ser una malaltia auto-limitada on la incidència de cronificació o complicacions és molt baix, la RSA té un impacte significatiu en la qualitat de vida dels que la pateixen (Stjärne 2012).

Figura 3. Fisiopatologia de la Rinosinusitis Aguda (RSA).



1. Definició i classificació.

Segons EPOS (Fokkens 2020), s'ha de sospitar que estem davant un quadre de RSA quan hi ha dos o més símptomes nasals, un dels quals ha de ser obligatòriament congestió/bloqueig/obstrucció nasal o rinorrea (rinorrea anterior o post-nasal), mentre que els altres poden ser dolor/pressió facial o reducció/pèrdua d'olfacte, amb una duració de fins a 12 setmanes. En els nens, cal considerar RSA quan hi ha dos o

més dels símptomes següents: bloqueig/congestió nasal, secreció nasal purulenta o tos.

A més a més, s'han descrit diferents fenotips: a) RSA viral o refredat comú quan l'episodi dura fins a 10 dies; b) RSA postviral quan els símptomes persisteixen més de 10 dies o s'agreugen al cap de 5 dies; i c) RSA bacteriana es defineix per la presència de tres o més dels següents signes i símptomes: febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), dolor local greu, agreujament de la malaltia després de una millora inicial, malaltia unilateral amb moc purulent, o elevació de la PCR/VSG en l'anàlisi de sang (Fokkens 2020).

Les guies americanes (ICAR) tenen definicions similars quant als símptomes implicats, però consideren RSA quan els símptomes duren fins a 4 setmanes i rinosinusitis subaguda quan la durada és d'entre 4 i 12 setmanes. D'altra banda, les directrius americanes coincideixen en que s'ha de considerar RSA viral quan la durada de la malaltia és inferior a 10 dies (Orlandi 2021).

2. Epidemiologia.

La prevalença de RSA a la població general és variable segons diferents estudis, però es mou entre el 6% i el 15% (Fokkens 2012, Wang 2011). La RSA viral o refredat comú té una incidència molt elevada, essent de 2-5 episodis per persona adulta i any (Turner 1997). En els nens, aquesta incidència podria ser fins a quatre vegades superior (Bachert 2003), essent els quadres viral aguts respiratoris (en anglés URTI) una de les principals causes de consulta a l'atenció primària (Finley 2018).

La RSA postviral és menys freqüent, essent la incidència, segons un estudi fet a Islàndia, d'uns 3 episodis per cada 100 habitants i any en adults, amb una freqüència més baixa en poblacions pediàtriques, on s'han evidenciat algunes diferències entre els diferents grups d'edat (2 casos / 100.000 en menors de 4 anys , 4-7 casos / 100.000 en nens de 5 a 14 anys i de 18 casos / 100.000 en adolescents de 15 a 17 anys (Uijen 2011). En un estudi recent realitzat a Alemanya, es va trobar que la incidència de RSA era de 18,8 episodis per cada 1.000 habitants i any (Hoffmans 2018). Clàssicament, es calcula que la incidència de la RSA bacteriana és del 0,5% al

2% de totes les RSA virals, tot i que estudis recents han suggerit que podrien ser més elevades. La taxa de cultius positius en pacients amb sospita clínica de RSA bacteriana és del 30% al 60% (Smith 2015, Ebell 2019).

3. Factors predisponents.

S'han descrit molts factors que predisposen a la RSA: factors ambientals com la presència de humitat, factors anatòmics (particularment en els casos de RSA recurrents (Loftus 2016)), el deteriorament mucociliar, el tabaquisme o la ansietat i la depressió (Fokkens 2020). També s'ha demostrat que hi ha una incidència més elevada d'episodis durant els mesos freds (especialment aguditzacions en pacients amb RSC basal (Kuiper 2018)). En canvi, no s'ha demostrat que el reflux faringolaringi en sigui un factor subjacent clar (Fokkens 2020).

Un dels factors que predisposa a desenvolupar RSA més controvertit i sobre el que s'ha generat més interès, és la rinitis al·lèrgica (RA). Alguns estudis descriuen una incidència de RSA en pacients amb RA fins a 4 vegades superior a la de pacients amb rinitis no al·lèrgica (Schatz 2008), però altres autors conclouen que la presència d'al·lèrgia en pacients amb RSA podria ser incidental (Pant 2009). Un estudi recent recolza la idea que tenir un fenotip atòpic és un factor de risc per a desenvolupar RSA en nens (Lin 2019), però altres estudis continuen afirmant que la RA és un factor de risc insignificant (Leo 2018). En una revisió sistemàtica recent, De Corso et al., (De Corso 2020) cercant una relació entra la RA i la RSA en nens, conclouen que malgrat que en alguns estudis, sobretot in vitro, sembla clar que el fet de patir RA es tradueix en un dany a la mucosa nasal i per tant pot predisposar a patir infeccions, no hi ha una major incidència de RSA en pacients amb RA. Una possible explicació seria el fet de que a la pràctica clínica real, els pacients amb RA estan tractats amb antihistamínics. Sabent que aquests fàrmacs redueixen l'expressió d'ICAM-I, un dels receptors necessaris per a que els virus puguin infectar la mucosa nasal, el seu ús podria tenir un cert paper protector contra les diferents infeccions víriques i bacterianes. En resum, les guies EPOS consideren que la presència de RA es pot considerar un factor de risc per presentar RSA, però poc rellevant (Fokkens 2020). Atès que, clínicament, hi ha una clara dificultat per diferenciar una exacerbació de la

RA de la presència de RSA, és de màxima importància fer un bon diagnòstic diferencial a l'anamnesi, demanant per la presència d'esternuts, picor i desencadenants específics, , que ens ajudin a detectar la presència de RA.

Un altre tema en discussió és el paper potencial del dèficit de vitamina D en nens, factor que ja s'ha associat amb un major risc de desenvolupar infeccions agudes com són l'otitis mitjana aguda o la bronquiolitis (Espósito 2015), però calen més estudis per confirmar aquest factor de risc en el cas de la RSA.

4. Fisiopatologia.

La RSA és principalment una malaltia inflamatòria del nas i dels sins paranasals. En el context d'un refredat comú, és habitualment una infecció vírica la que desencadena la cascada inflamatòria responsable de generar els símptomes de RSA. En uns pocs casos aquesta afecció inflamatòria de la mucosa pot facilitar una sobreinfecció bacteriana (Fokkens 2020). Així doncs, es descriuen tres fenotips de RSA diferents: RSA viral, RSA post-viral i RSA bacteriana. No obstant això, s'ha de tenir en compte que aquestes entitats sovint es superposen i que els seus símptomes són molt similars, pel que no sempre és fàcil diferenciar-los.

Pel que fa a la RSA viral, s'ha detectat que el rinovirus és el causant del 50% dels episodis de refredat comú (Heikkinen 2003), encara que altres virus com l'adenovirus, el coronavirus, el virus de la grip i fins i tot el virus SARS-CoV-2 (responsable de la recent pandèmia de la COVID-19) també hi podrien intervenir (Zou 2020). El virus es fagocita dins la cèl·lula de l'epiteli respiratori gràcies a la unió amb diferents receptors (ICAM-1, TLR3, ACE2 i d'altres) i utilitzarà els mecanismes cel·lulars de la mateixa per reproduir-se. Al mateix temps s'iniciarà una resposta immunitària (en la infecció viral sobretot de tipus 1) que es traduirà en la producció d'una sèrie de mediadors inflamatoris (interferons i interleucines) que acabaran provocant la inflamació de la mucosa respiratòria i la sobreproducció de moc.

Normalment, el refredat té una durada de fins a 7 o 10 dies, però la inflamació i l'excés de moc generats amb el virus poden provocar una alteració del transport

mucociliar i debilitar el mecanisme de barrera de l'epiteli més enllà dels 10 dies, provocant una persistència dels símptomes, i originant la RSA postviral (Fokkens 2020). A més a més, en alguns casos (0,5-2% de tots els refredats comuns), a l'estar debilitats els mecanismes de defensa, aquesta condició inflamatòria pot precipitar una infecció bacteriana (Benninger 1997).

5. Diagnòstic

El diagnòstic de RSA és bàsicament un diagnòstic clínic. Els quatre símptomes més prevalents en la RSA són la obstrucció nasal, la rinorrea, la pressió facial i la pèrdua de l'olfacte, però també poden aparèixer altres símptomes tant locals com sistèmics com ara molèsties faríngies, tos, malestar general o febre. Entre els quatre símptomes principals, els més freqüents són la obstrucció nasal i la rinorrea, mentre que la presència de pressió facial i especialment d'afectació de l'olfacte s'associen als casos més greus. Aquí cal fer una menció especial a la pèrdua sobtada i intensa de l'olfacte en pacients amb infecció per SARS-CoV-2. A diferència de la RSA viral clàssica, on la pèrdua d'olfacte s'acostuma a acompanyar d'altres símptomes nasals, a la COVID-19 aquesta pèrdua d'olfacte pot ser greu i presentar-se de forma aïllada, sense altres símptomes nasals o sistèmics (Mullol 2020). Així doncs, cal sospitar i descartar infecció per SARS-CoV-2, davant qualsevol pacient amb hipòsmia o anòsmia sobtada i intensa encara que sigui aïllada. D'altra banda, s'ha vist que la presència d'hipòsmia en la COVID-19 és més freqüent en els pacients joves i en dones, associant-se als casos més lleus de la malaltia (Izquierdo 2020).

Segons les guies EPOS europees i ICAR nord-americanes (Fokkens 2020, Orlandi 2021) el diagnòstic de la RSA es basa estrictament en l'aparició sobtada de 2 o més símptomes nasals (congestió/obstrucció nasal, rinorrea, pressió facial o pèrdua d'olfacte). Aquest diagnòstic es pot recolzar amb les troballes endoscòpiques d'edema de mucosa nasal o rinorrea, malgrat que no és necessari en una consulta d'atenció primària per confirmar el diagnòstic. D'altra banda, no es recomana l'ús de proves d'imatge, excepte en casos complicats (Scadding 2011; Shaikh 2013). Quant als casos de COVID-19, el diagnòstic de la infecció pel virus SARS-CoV-2 es basa actualment en la prova de reacció en cadena de la polimerasa (PCR) (Zou 2020) i/o test d'antígens.

La part més difícil en la RSA és diagnosticar correctament la RSA bacteriana (RSAB), ja que els símptomes són molt similars als de la RSA viral i postviral. Encara avui en dia, tot i ser una tècnica força invasiva, el patró d'or per diagnosticar la RSAB és la punció i el cultiu antral (Benninger 2002), però s'ha demostrat que el cultiu de les secrecions del meat mig, obtingudes sota visualització endoscòpica, té una especificitat i sensibilitat similars (Benninger 2006). Tot i així, obtenir el resultat d'un cultiu trigarà uns dies, i no serà útil per a decidir la necessitat o no d'antibiòtics durant la primera consulta mèdica. Alguns autors han considerat la presència d'opacificació sinusal en la radiografia o la tomografia computada com a predictor de l'origen bacterià, però s'ha demostrat clarament que aquest signe no és específic per a RSAB (Scadding 2011). De fet, la majoria dels pacients amb refredat comú presenten una opacificació dels sins paranasals (Gwaltney 1994).

Per aquest motiu, vàries investigacions recents han treballat en trobar marcadors bioquímics o símptomes específics que puguin ajudar a diferenciar la RSA bacteriana de la no bacteriana. Pel que fa als símptomes, el dolor facial o dental unilateral es va identificar ja fa temps com un bon predictor de RSA bacteriana (Berg 1988) però amb evidències limitades. Recentment, s'ha confirmat que el dolor dental al maxil·lar és el símptoma més fortament relacionat amb la RSA bacteriana (Ebell 2019).

Clàssicament, la purulència de les secrecions nasals també s'han considerat un signe d'infecció bacteriana, però un treball recent (Ebell 2019) ha demostrat que la descàrrega purulenta també pot estar present en casos de RSA postvirals i fins i tot en casos virals, cosa que invalida la correlació anterior d'aquesta purulència amb RSAB. Una temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ també s'ha associat amb un alt risc d'infecció bacteriana (Hansen 2009). Pel que fa als biomarcadors inflamatoris, Hansen et al. (Hansen 2009) i Autio et al. (Autio 2017), en una revisió sistemàtica, han assenyalat que l'elevació de la proteïna C-reactiva (PCR) i/o de la velocitat de sedimentació globular (VSG) donen suport al diagnòstic de RSAB, però amb poca sensibilitat, pel que no els arriben a considerar un marcador diagnòstic de la malaltia. No obstant, en un estudi recent s'ha demostrat com l'elevació de la PCR s'associa no només a una RSAB, sinó també a la presència de un germen concret, l'*Haemophilus influenzae*, amb

una sensibilitat del 80% i una especificitat del 69% (Suwannawong 2020). En aquest sentit, sembla que hi ha prou evidències per afirmar almenys que la presència de nivells baixos de PCR a l'analítica va en contra de l'ús d'antibiòtics (Ebell 2016).

Amb la idea de unificar els diferents criteris per a considerar la RSAB, el consens EPOS (Fokkens 2020) recomana l'ús d'una combinació de signes i símptomes per determinar la probabilitat d'origen bacterià i, tal i com ja s'ha descrit anteriorment, defineix la RSAB quan hi ha 3 o més dels cinc criteris següents: descàrrega purulenta de predomini unilateral, dolor local sever, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, doble malaltia o elevació de PCR/VSG. S'ha demostrat que aquests criteris EPOS tenen una millor especificitat que els criteris IDSA (*Infectious Disease Society of America*) per al diagnòstic de la RSA bacteriana (Seresirikachorn 2018). La IDSA considera el diagnòstic de RSA bacteriana quan hi ha ≥ 1 dels criteris següents: símptomes que duren més de 10 dies sense millora, símptomes greus des de l'inici (febre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ o descàrrega purulenta des del principi i durant 3-4 dies), o doble malaltia (empitjorament després de 5-6 dies) (Chow 2012).

Com a resum, en situacions habituals i exceptuant casos d'epidèmies específiques no hi ha necessitat d'eines complementàries per diagnosticar la RSA viral o postviral, mentre que una anàlisi de sang per determinar la PCR/VSG pot ser de gran utilitat quan es sospita RSAB.

6. Tractament

El primer pas en el tractament del refredat comú i de la RSA és la prevenció de la infecció viral, reforçant principalment l'ús de normes d'higiene com el rentat freqüent de les mans o l'ús de mascareta. En situacions epidèmiques especials, com ara la pandèmia COVID-19 del 2020, poden ser necessàries recomanacions més estrictes, com ara la distància social i el confinament domiciliari (Lotfinejad 2020).

El tractament variarà en funció del fenotip de la RSA, en general serà un tractament simptomàtic (analgèsia i rentats nassals amb sèrum salí), tot i que en els casos postvirals són també útils els corticoides intranasals. Els antibiòtics, malgrat hagin

estat un dels tractaments més emprats durant anys, no han demostrat tenir cap benefici en la RSA no bacteriana i es reserven per a casos amb clínica sospitosa de RSAB i casos complicats o especialment greus (Lemiengre 2012). Així, seguint les principals guies clíniques, el tractament es resumeix a continuació (Fokkens 2020; Orlandi 2021):

a. Refredat comú o RSA viral

A part del tractament del quadre de RSA viral, s'ha vist com la pràctica d'exercici físic moderat de manera regular (Lee 2014), i alguns fàrmacs, com ara els probiòtics (tot i que la evidència és de baixa qualitat i els beneficis potencials són discrets) poden tenir un paper en la seva prevenció (Quick 2015).

La teràpia recomanada (Fokkens 2020) per als casos de RSA viral és principalment simptomàtica, i es basa en l'ús d'analgèsics com paracetamol o antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs), rentats nasals amb sèrum salí (king 2015), i descongestionants nasals (Dekcx 2016). D'altra banda els antihistamínics de segona generació han demostrat una reducció dels símptomes a curt termini (de Sutter 2015), mentre que les combinacions d'analgèsics, antihistamínics i descongestionants sistèmics també han demostrat ser útils (De Sutter 2012).

El bromur d'ipratropi es capaç de reduir la rinorrea (Al Balawi 2013). Els probiòtics, el zinc (especialment quan s'administra les primeres 24 hores després de l'aparició dels símptomes) (Hemila 2017) i alguns medicaments a base d'herbes (BNO 1016, cineol i *Andrographis paniculata* SHA-10), han demostrat també una certa eficàcia.

La vitamina C només està recomanada en pacients seleccionats, amb sospita de dèficit de vitamina C o amb alts nivells d'activitat física (Hemila 2013). D'altra banda, en el tractament de la RSA viral, no es recomana l'ús d'antibiòtics (Kennealy 2013) ni corticoides intranasals (Hayward 2015). Tampoc han demostrat utilitat les inhalacions d'aire humit escalfat (Singh 2017), productes d'*Echinacea* (Karsh-Volk 2014) ni productes d'homeopatia (Hawke 2018).

b. RSA post-viral

En la RSA post-viral, la teràpia més clarament recomanada, a part del tractament simptomàtic, son els corticoides intranasals (Hayward 2012). No obstant, tot i que l'efecte beneficiós dels corticoides intranasals sobre els símptomes és clar, atès que la RSA és una malaltia auto limitada, s'ha de considerar la necessitat del seu ús en funció de la gravetat dels símptomes (Fokkens 2020).

Algun producte d'homeopatia com el Sinfrontal® ha demostrat generar un cert benefici en el tractament de la RSA postviral, tot i que el poder d'evidència és baix (Zabolotnyi 2007). El mateix passa amb alguns compostos d'herbes com el *Cyclamen europaeum* (que millora alguns símptomes però amb evidència baixa) (Pfaar 2012), o el *Pelagorium sidoides* (Timmer 2008) i el BNO 1016, principalment útils per a millorar la congestió nasal (Neubauer 1994).

D'altra banda, no es recomana l'ús d'antibiòtics en la RSA postviral, ni en nens ni en adults, i tampoc els corticoides sistèmics, els descongestionants nasals o els antihistamínics de segona generació (Fokkens 2020, Orlandi 2016).

c. RSA bacteriana

En la RSA bacteriana és on tenen cabuda els antibiòtics. Especialment l'amoxicil·lina i els beta-lactàmics en general són eficaços en pacients adults amb signes i símptomes de RSAB (Fokkens 20). De totes formes, segons un meta-anàlisi de Cochrane (Lemiegre 2012), la gran majoria de pacients es curen en 1 ó 2 setmanes tant si reben com no antibiòtics. En aquest estudi es conclou com l'ús d'antibiòtics escurça el temps de durada de l'episodi de forma estadísticament significativa. No obstant, a l'analitzar la implicació clínica d'aquest benefici, conclouen que només 5 pacients de cada 100 que reben antibiòtic es beneficien realment d'aquest escurçament. D'altra banda, les dades són molt limitades en nens, que no mostren una diferència significativa respecte al placebo en els diferents estudis i sí, en canvi, acumulen més esdeveniments adversos amb l'ús d'antibiòtics (Fokkens 2020).

Recentment, un estudi aleatoritzat ha comparat l'eficàcia de l'amoxicil·lina amb la de l'EPs 7630 (extracte del *Pelargonium sidoides*) a pacients amb RSAB (amb cultiu de secrecions positiu). Aquest estudi conclou que els dos fàrmacs es relacionen amb una millora dels símptomes i els signes de la RSAB, sent aquesta millora significativament més intensa als pacients tractats amb EPS 7630 que amb amoxicil·lina a la majoria dels paràmetres estudiats (Peric 2020)

Alguns fàrmacs, han demostrat com, combinats amb antibiòtics, milloren la seva eficàcia, com ara el hialuronat de sodi (afegit a la solució salina) (Ciofalo 2017) o els corticoides orals, que han mostrat reduir especialment el dolor facial (Klossek 2004, Venekamp 2014). Encara és necessari fer més investigació i de qualitat per valorar la utilitat en la RSA bacteriana de medicacions com els corticoides tòpics i orals, els antihistamínics, els descongestionants nasals i les inhalacions salines de vapor, sobre els que no es disposa d'evidència ni a favor ni en contra en el moment actual.

Cal tenir en compte, que el desafiament que suposa discriminar la RSA bacteriana de la no bacteriana condueix sovint a un diagnòstic excessiu de RSA bacteriana, que comporta un ús excessiu de proves diagnòstiques i la prescripció precoç i innecessària d'antibiòtics. En un estudi realitzat al Regne Unit, el 88% de les consultes sobre rinosinusitis van donar lloc a la prescripció d'antibiòtics, mentre que els experts van considerar que només un 11% foren prescripcions adequades (Powels 2018). El mateix va passar als Països Baixos, on el 34% dels metges d'atenció primària entrevistats van escollir un antibiòtic com a tractament principal per a un pacient amb RSA moderada-greu (Hoffmans 2011).

Les directrius nord-americanes sobre rinosinusitis ressalten el fet que, malgrat que els antibiòtics són efectius en adults, el benefici real dels mateixos és petit, ja que cal tractar entre 11 i 15 pacients per aconseguir que un sol individu millori (Orlandi 2016). L'ús excessiu d'antibiòtics també s'ha associat amb un augment de la resistència als mateixos, fet que està directament relacionat amb l'augment de la morbi-mortalitat a causa d'infeccions bacterianes resistents (de Kraker 2011; Carter 2017). Així doncs, malgrat la sospita clínica de RSA bacteriana, la decisió de tractar un pacient amb antibiòtics s'hauria de prendre de forma individualitzada.

Taula 1. Recomanacions terapèutiques per a la rinosinusitis aguda (RSA).

	RSA viral / refredat comú	RSA post-viral	RSA bacteriana
Antibiòtics	No recomanats en nens ni adults (1a -)	No recomanats en nens ni adults (1a -)	Recomanats en adults (1a). Es recomana però una selecció cautelosa dels pacients per evitar l'ús innecessari. No recomanats en nens (1a -)
Corticoides intranasals	No recomanats (1a -)	Recomanats en adults (1a). Són efectius en reduir els símptomes. Essent la RSA postviral una malaltia autolimitada el seu ús és però opcional. En nens la evidència és de baixa qualitat i no permet arribar a una conclusió.	No hi ha estudis
Corticoides sistèmics	No hi ha estudis	No recomanats en adults (1a -)	Dades insuficients
Antihistamínic	Recomanats en adults (1a). Efecte a curt termini sobre els símptomes.	Estudis amb evidència de baixa qualitat, no afegixen benefici en adults ni en nens.	Estudis amb evidència de baixa qualitat, no afegixen benefici en adults ni en nens.
Descongestionant nasal	Múltiples dosis poden tenir un cert efecte positiu en la congestió nasal en adults (1a), sense augmentar el risc d'efectes adversos.	Poden ser efectius en millorar el drenatge mucociliar en la fase aguda. Absència de dades rellevants.	Dades insuficients
Antihistamínic + descongestionant + analgèsic	Cert benefici general en adults i nens grans (1a). Sense evidència en nens petits.	No hi ha estudis	No hi ha estudis
Bromur d'ipatropi	Millora la rinorrea però no té efecte en la obstrucció nasal (1a).	No hi ha estudis	No hi ha estudis
Irrigacions salines	Lleu benefici en la reducció dels símptomes d'infeccions respiratòries de vies altes.	Evidència de molt baixa qualitat, però pot ser efectiu en adults (1b).	No es pot determinar la seva recomanació.

Zinc	L'acetat o gluconat de Zinc ($\geq 75\text{mg}/\text{dia}$), iniciat a les primeres 24 hores de l'inici dels símptomes, redueix la duració del refredat comú (1a).	No hi ha estudis	No hi ha estudis
Composts d'herbes	El BNO1016, el cineole i l'extracte de <i>Andrographis paniculata</i> SHA-10 milloren significativament els símptomes sense efectes adversos significatius (1b). L' <i>Echinacea</i> no està recomanada (1a -)	En adults, el BNO1016, el <i>Pelargonium sidoides</i> i el Myrtol, milloren significativament els símptomes (1b)	En adults, l'extracte de <i>Pelargonium sidoides</i> EPs 7630 millora significativament els signes i símptomes de RSAB, fins i tot més que l'amoxicil·lina en paràmetres com el dolor facial, l'hipòsmia o la obstrucció nasal(1b)

RSA: Rinosinusitis aguda; 1a: Revisió sistemàtica (amb homogeneïtat) d'estudis controlats aleatoritzats; 1b: Estudi controlat aleatoritzat individual (amb intervals de confiança estrets)

7. Complicacions

S'ha demostrat que la incidència de complicacions de RSA bacteriana és d'aproximadament 3:1.000.000 a l'any, no havent-se vist reduïda aquesta proporció amb l'arribada de la prescripció generalitzada d'antibiòtics (Fokkens 2020). A més a més, s'ha observat que l'ús d'antibiòtics no evita complicacions (Hansen 2012). Les complicacions de la RSAB es classifiquen normalment en orbitals (60-80%), intracranials (15-20%) i rarament òssies (5%) (Fokkens 2020).

Les complicacions orbitàries, les més clarament relacionades amb RSAB, impliquen (en freqüència decreixent) els sins etmoïdals, maxil·lars, frontals i rarament els esenoïdals (Chandler 1970). Les complicacions orbitàries solen afectar més als nens (El Mograbi 2019; Schollin 2017), població en qui els signes i símptomes clínics es manifesten menys, pel que és important tenir un alt nivell de sospita clínica. Segons el consens EPOS, hauríem de descartar una complicació quan un pacient presenta un o més dels següents signes i/o símptomes: edema/eritema periorbital, globus ocular desplaçat, visió doble, oftalmoplegia, agudesa visual reduïda, mal de cap intens,

inflamació frontal, signes de sèpsia o altres signes neurològics (Fokkens 2020). Pel que fa al diagnòstic de complicacions, s'estima que la precisió d'un diagnòstic clínic ronda el 82% mentre que la de la TC és del 91% (Younis 2002). La ressonància magnètica es considera el "patró d'or" ja que és més sensible que la tomografia computeritzada. Així doncs, si hi ha disponibilitat, la ressonància magnètica hauria de ser la tècnica d'imatge d'elecció en la sospita de complicacions ja que té valor diagnòstic addicional per excloure o confirmar la trombosi sinusal cavernosa i l'afectació dels teixits tous (Dankbaar 2015; Germiller 2006).

Segons les guies EPOS, les principals indicacions per a la intervenció quirúrgica en les complicacions orbitals de la RSAB són l'evidència d'abscess subperiòstic o intraorbital a la tomografia computeritzada o en la ressonància magnètica (excepte els abscessos de petit volum). L'abscess subperiòstic en nens, però, no és una indicació absoluta per a la intervenció quirúrgica immediata ja que les mesures conservadores poden ser segures i efectives si s'utilitzen adequadament. El que sí ens indica la necessitat de cirurgia urgent serà la presència d'una agudesa visual reduïda, la pèrdua de visió del color, un reflex pupil·lar afectat o la incapacitat per avaluar la visió.

Quan es tria un tractament conservador, amb antibiòtics per via intravenosa, la progressió o la no millora dels signes orbitals (diplopia, oftalmoplegia, proptosi, inflor, equimosi) o de l'estat general (febre, paràmetres d'infecció), després de 48 hores de tractament, indiquen la necessitat d'una cirurgia d'urgència (Fokkens 2020). Les complicacions endocranials de la RSAB solen associar-se a rinosinusitis fronto-etmoïdals o esfenoïdals (Garin 2015) i inclouen empiema epidural o subdural, abscess cerebral, meningitis, cerebritis i trombosi sagital superior i sinusal cavernosa. Poden presentar símptomes i signes específics d'afectació del sistema nerviós central, com nàusees i/o vòmits, rigidesa del coll i alteració de l'estat mental, o bé símptomes i signes inespecífics (febre alta, mal de cap, disminució de la consciència), i fins i tot poden ser asimptomàtiques (Chaiyasate 2015). Els patògens més comunament aïllats són les espècies de estreptococs i estafilococs, inclosos els resistents a la meticil·lina (MRSA) i els anaerobis (Deutschmann 2013).

8. Impacte socio-econòmic

Tot i que la RSA sol ser una malaltia auto limitada i de baix risc, té una càrrega considerable per a la salut pública (Orlandi 2016) sent una causa important d'absentisme laboral (Bhattacharyya 2009). A més a més, a diferents països, s'ha informat d'un ús significativament excessiu de proves diagnòstiques i de prescripció de fàrmacs no recomanats per les guies (Hoffmans 2011; Wang 2011). Parlant de xifres econòmiques, als anys noranta, el cost de la RSA als Estats Units va arribar als 3.390 milions de dòlars per any (Kennedy 1990). A Europa, concretament a Suècia, es va descriure recentment un cost total d'uns 1.100 € per episodi de RSA, sent la part principal (un 75%) atribuïble als costos indirectes (Stjärne 2012). Quant als costos directes, la major part són atribuïbles a les visites mèdiques (Kou 2018).

Com que els costos econòmics són considerablement elevats, hi ha una clara necessitat de reduir-los. Pel que fa a les visites mèdiques, s'hauria de millorar i fomentar l'educació sanitària, ensenyant a la població que la RSA és una malaltia auto limitada i no complicada que normalment només necessita de tractament simptomàtic, mentre que les consultes mèdiques s'han de restringir a casos greus o complicats. D'altra banda, la disminució dels costos relacionats amb el diagnòstic i el tractament està directament relacionada amb la gestió mèdica. Svensson et al. van demostrar que el cost del tractament de la RSA amb corticoides tòpics era molt inferior en comparació amb el cost de la RSA tractada amb amoxicil·lina (Svenson 2012). Pel que fa als costos relacionats amb l'ús d'antibiòtics, Cramer et al. van informar d'una disminució dràstica dels costos quan es seguien les recomanacions de les guies clíniques, en comparació amb quan no es seguien (352 vs. 166 milions de dòlars anuals) (Crammer 2016).

Per tant, es recomana el coneixement de les pautes i recomanacions científiques actualitzades tant per part dels metges d'atenció primària com dels especialistes, amb la finalitat d'evitar l'ús excessiu de proves diagnòstiques i la prescripció de medicaments innecessaris, especialment antibiòtics, en el maneig de la RSA (Piltcher 2018).

II. HIPÒTESIS DE TREBALL I OBJECTIUS

1. HIPÒTESI:

2.1. Hipòtesi general:

A pesar de la recomanació per part de les guies de pràctica clínica de diagnosticar la RSA únicament a partir de la història clínica i l'exploració física, i de limitar-se al tractament simptomàtic en els casos no complicats, s'empren excessives eines diagnòstiques i es prescriuen massa medicacions tant per part dels metges d'atenció primària com dels especialistes en otorinolaringologia, associant-se tot això a un cost socio-sanitari elevat.

2.2 Hipòtesis específiques:

- Primer estudi (RECURSOS):

La rinosinusitis aguda no bacteriana és una malaltia que es diagnostica fonamentalment amb la història clínica i, tot i afectar significativament la qualitat de vida dels que la pateixen, és en general autolimitada i amb un baix índex de complicacions i de cronificació. Malgrat aquesta afirmació, es realitzen exploracions complementàries excessives i innecessàries per al seu diagnòstic, i es destinen més recursos terapèutics dels necessaris per al seu tractament.

- Segon estudi (COSTOS):

Malgrat ser una malaltia banal i majoritàriament autolimitada, la rinosinusitis aguda genera molts costos directes al sistema sanitari públic en relació a un elevat nombre de visites mèdiques, un excessiu ús d'eines diagnòstiques i un abús de tractaments mèdics.

2. OBJECTIUS:

2.1 Objectius generals:

- Primer estudi (RECURSOS)

Descriure les característiques dels quadres de rinosinusitis aguda tractats en la pràctica clínica diària per part dels metges d'atenció primària i dels especialistes en otorinolaringologia, els procediments diagnòstics, terapèutics i de seguiment clínic que es realitzen, i comparar-los amb els recomanats per les guies de pràctica clínica.

- Segon estudi (COSTOS)

Descriure els costos associats al maneig de la rinosinusitis aguda a Espanya.

2.2 Objectius específics:

- Primer estudi (RECURSOS):

- Descriure les característiques socio-demogràfiques i clíniques dels pacients amb rinosinusitis aguda viral i post-viral.

- Determinar possibles factors de risc a desenvolupar un quadre de rinosinusitis aguda post-viral a partir de un refredat comú.

- Descriure les eines diagnòstiques i terapèutiques emprades en la rinosinusitis aguda tant per part dels metges d'atenció primària com pels especialistes d'otorinolaringologia.

- Avaluar el grau d'aplicació de les guies de consens europees (EPOS) en el nostre entorn sanitari quan a la rinosinusitis aguda.

- Avaluar la prevalença de símptomes suggestius de complicació a la rinosinusitis

aguda .

- Avaluar la qualitat de vida en pacients amb rinosinusitis aguda i en resposta al tractament.

- Determinar si l'ús de diferents medicacions s'associa a canvis en l'evolució de la rinosinusitis aguda.

• Segon estudi (COSTOS):

- Estudiar l'impacte socioeconòmic de la rinosinusitis aguda, analitzant els costos directes associats als recursos emprats en el diagnòstic, tractament i seguiment clínic (consultes mèdiques) .

- Fer una estimació dels costos indirectes, i per tant dels globals, en la rinosinusitis aguda en diferents situacions teòriques.

- Analitzar les possibles dianes estratègiques per reduir el cost optimitzant el maneig de la rinosinusitis aguda.

III. TREBALL EXPERIMENTAL

1. METODOLOGIA

1.1. Disseny de l'estudi

PROSINUS: Estudi PROspectiu del diagnòstic i maneig terapèutic de la rinoSINUitis aguda en les consultes de otorinolaringologia a Espanya. Impacte Socioeconòmic.

Tal i com s'especifica a l'acrònim, es tracta de un estudi prospectiu, en vida real i descriptiu. S'ha analitzat una cohort de pacients amb RSA a Espanya. En la inclusió de pacients, hi han participat 284 especialistes en otorinolaringologia procedents de tot l'Estat Espanyol, distribuïts en cotes de equitat poblacional respecte a la prevalença d'aquesta patologia. Aquests/es especialistes en ORL van incloure $9,19 \pm 1,8$ pacients cadascun (rang 1-11). Hi va haver una inclusió total de 2.610 pacients dels que, un cop aplicats els criteris d'exclusió i eliminant els pacients dels quals es va perdre el seguiment, 1.610 van ser objecte d'estudi. Els pacients es van classificar en funció de si presentaven una RSA viral (refredat comú) o post-viral.

Es va definir i classificar la RSA segons el consens EPOS (*European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) (Fokkens 2007). La RSA es va definir clínicament com l'inici sobtat de dos o més símptomes, un dels quals havia de ser o bé obstrucció/congestió/bloqueig nasal o bé rinorrea (anterior o posterior). Els altres símptomes podien ser dolor/pressió facial o disminució/pèrdua d'olfacte. Es van definir tres fenotips diferents de RSA: a) refredat comú o RSA viral, amb una durada dels símptomes de menys de 10 dies; b) RSA post-viral, amb una durada superior als 10 dies però menor de 12 setmanes; i c) rinosinusitis crònica (RSC) quan els símptomes duraven més de 12 setmanes.

Tots els pacients es van incloure entre el gener del 2007 i el març de 2008. La primera visita fou la d'inclusió, fent-se la segona visita a les 2-4 setmanes de la primera. Si la malaltia no estava resolta a la visita 2, es realitzava una visita 3 a les 12 setmanes de la inclusió.

A la visita 1, es van recollir les característiques sociodemogràfiques i antropomètriques dels pacients, la durada (en dies) dels símptomes al moment de inclusió, la gravetat de la malaltia (per EVA), la qualitat de vida (qüestionari SNOT-16), les eines diagnòstiques emprades i els tractament prescrits prèviament a aquesta primer visita per part dels/de les metges/ses d'atenció primària i el nombre de visites mèdiques realitzades abans de la inclusió.

A la visita 2, es va recollir la durada de l'episodi (en dies), la presència de símptomes suggestius de complicació, les eines diagnòstiques indicades i el tractament prescrit entre les visites 1 i 2 per part dels/de les especialistes ORL, la gravetat de la malaltia (EVA), la qualitat de vida (SNOT-16), i el nombre de visites mèdiques realitzades entre les visites 1 i 2.

Quan la visita 3 fou necessària, es va recollir el temps de durada de la malaltia fins a la resolució o, en cas de no resoldre's la malaltia, s'etiquetà com a cronificació.

1.2. Criteris de inclusió i exclusió:

1.2.1. Criteris de inclusió

Es van incloure pacients d'ambdós sexes, majors de 18 anys, que acudiren a les consultes d'ORL amb símptomes compatibles amb RSA segons els criteris EPOS.

1.2.2. Criteris d'exclusió

Es van excloure els pacients amb diagnòstic previ de RSC que acudien amb una exacerbació de la seva malaltia, els pacients amb sospita clínica de RSA bacteriana (casos greus amb febre $>38^{\circ}\text{C}$ o amb dolor unilateral greu), i els pacients als que no fos possible fer les visites de seguiment o amb un elevat risc d'abandonament.

1.3. Variables i mesures:

1.3.1 Característiques demogràfiques: edat (anys), gènere (home, dona), àrea de residència (rural, <2.000 habitants; semirural, $2.000-10.000$ habitants; i urbana,

>10.000 habitants), nivell d'educació (sense educació o no acabada, educació primària o secundària, estudis universitaris o grau superior), lloc de treball (recinte ben climatitzat, recinte mal climatitzat, a l'aire lliure, no treballa), entorn social i familiar al lloc de residència (amb família o parella, sol, a institució o residència, casa compartida), i característiques de l'habitatge (ben climatitzat, ben ventilat).

1.3.2. Eines diagnòstiques: rinoscòpia anterior o endoscòpia nasal per determinar edema, congestió o secreció mucopurulenta del meat mig, tècniques de imatge (radiografia simple, TC nasosinusal) i cultius microbiològics de secrecions nasals.

1.3.3. Medicacions: tant les recomanades (antibiòtics, corticoides intranasals, irrigació amb sèrum fisiològic, descongestionants nasals, fitoteràpia) com les no recomanades (mucolítics, antihistamínics) per les guies EPOS.

1.3.4. Gravetat: emprant una escala visual analògica (EVA, 0-10 cm) contestant a la pregunta "*Com són de molestos els vostres símptomes de rinosinusitis aguda?*" (0, no són molestos, 10, són els més molestos que em puc imaginar). La RSA es classificà en lleu (EVA 0-3 cm), moderada (EVA >3-7 cm) o greu (EVA >7-10 cm).

1.3.5. Qualitat de vida: Es va emprar el qüestionari "*Sino-nasal Outcome Test 16*" (SNOT-16) per determinar l'impacte de la malaltia en termes de qualitat de vida. Cada un dels 16 ítems es puntua de 0 (no m'afecta) a 5 (m'afecta extremadament). La puntuació final és de 0 (millor qualitat de vida) a 80 (pitjor qualitat de vida). (Veure full d'Annex I)

1.3.6. Complicacions de la malaltia: En comptes de recollir la presència de complicacions, l'estudi va recollir la presència de símptomes associats a complicacions. D'acord amb les guies EPOS es van recollir la presència de símptomes i signes orbitaris (edema palpebral, dolor orbitari, diplopia, exoftàlmia, disminució de l'agudesesa visual), neurològics (signes de meningis, dèficit neurològic) i frontals (edema frontal, dolor frontal greu). A més a més, es va recollir la presència d'altres símptomes i signes d'una potencial malaltia diferent (símptomes unilaterals, sagnat, crostes, llagrima i hiperèmia conjuntival, cacòsmia).

1.3.7. Costos: Es van analitzar els costos directes en Euros (cost de cada eina diagnòstica, de cada medicació i de cada visita mèdica realitzada). El cost dels test diagnòstics i de les visites mèdiques es va obtenir de la base de dades de l'Hospital Clínic de Barcelona corresponent a l'any 2017. El cost de les medicacions es va obtenir de la base de dades del col·legi oficial de farmacèutics corresponent a l'any 2010.

Taula 2: Cost unitari de les visites mèdiques, proves diagnòstiques i tractaments.

Ítem	Cost
VISITES AL METGE (per visita)	
Visites de urgència	223.00 €
Visites programades	137.00 €
Proves diagnòstiques (per procediment)	
Radiografia de sins	23.00 €
TC de sins	127.00 €
Cultiu bacterià	23.00 €
Rinomanometria anterior	90.00 €
Rinomanometria acústica	16.00 €
PNIF	16.00 €
Olfactometria	227.00 €
Test d'al·lèrgia	35.00 €
Tractament mèdic (per paquet)	
Antibiòtics	16.30 €
Corticoides intranasals	14.59 €
Antihistamínics	9.48 €
Descongestionant nasal	4.56 €
Mucolítics	4.31 €
Solucions salines	2.20 €
Fitoteràpia	26.00 €

TC: Tomografia Computeritzada. PNIF: Peak Nasal Inspiratory flow (pic de flux nasal inspiratori)

1.4. Anàlisi estadística:

Es van comparar les característiques sociodemogràfiques, els símptomes nasals, l'ús d'eines diagnòstiques i de medicació, la gravetat de la malaltia i la qualitat de vida, entre pacients amb RSA viral i post-viral. Les diferències en mesures quantitatives es van avaluar amb el test t d'Student per als grups independents. Les diferències en mesures qualitatives es van analitzar amb el test Chi-quadrat o de Fisher. La millora

de la qualitat de vida entre la visita 1 i 2 es va avaluar amb la t d'Student per a grups aparellats. Es van estimar models de regressió logística per determinar les variables associades amb RSA post-viral emprant la RSA viral com a grup de referència. La relació entre els diferents tractaments (medicació) i la durada, qualitat de vida a la visita 2, i risc de complicacions es van estimar utilitzant tècniques de regressió lineal (emprant la duració i la puntuació total de SNOT-16 en escala logarítmica) i de regressió logística (per valorar les complicacions). També es van emprar models de regressió multivariada emprant una $p < 0,05$ com a nivell de significança, per valorar l'associació entre medicació i durada i complicacions (ajustant segons la gravetat a la inclusió) i entre medicació i qualitat de vida a la visita 2 (ajustant segons qualitat de vida a la visita 1). L'anàlisi estadística es va fer emprant la versió 14 del programa Stata (Stata Corp., Texas, EUA). Al ser un estudi observacional, els pacients no es van aleatoritzar, motiu pel qual els resultats s'han interpretat en termes d'associació, evitant la interpretació en termes de causalitat.

1.5. Aspectes Ètics

El Comitè d'Ètica de la nostra institució (Comitè Ètic i d'Investigació Clínica de l'Hospital Clínic de Barcelona: CEIC) va aprovar l'estudi (referència 2006/3305, veure full d'Annex II). Tots els pacients van signar el consentiment informat de participació

2. Estudi 1. Estudi prospectiu sobre l'evolució i maneig la RSA a Espanya (estudi PROSINUS).

Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open*. 2018 Jan 31;8(1)

Resum de l'estudi 1:

Ús excessiu de proves diagnòstiques i medicaments en la Rinossinusitis Aguda a Espanya: un estudi poblacional (estudi PROSINUS).

Overuse of diagnostic tools and medications in Acute Rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study).

Objectius. El refredat comú i la rinossinusitis aguda (RSA) moderada tenen una alta incidència en la població general. Tot i que el diagnòstic és clínic i l'evolució és majoritàriament auto-limitada, els metges semblen emprar excessives proves diagnòstiques i medicaments. L'objectiu de l'estudi PROSINUS va ser descriure les característiques sociodemogràfiques i l'ús d'eines de diagnòstic i de medicaments prescrits en pacients amb RSA.

Disseny. Estudi observacional prospectiu. Es van incloure 1.610 pacients amb diagnòstic clínic de RSA procedents de consultes d'ORL arreu d'Espanya. Es van fer dues visites principals, a la inclusió i 2-4 setmanes després.

Participants. Segons la durada dels símptomes, els pacients es van classificar com a RSA viral (<10 dies) o post-viral (≥10 dies, ≤12 setmanes) o malaltia cronicada (> 12 setmanes).

Variabls d'estudi. Es van avaluar les característiques sociodemogràfiques, els símptomes, la gravetat, la qualitat de vida (SNOT-16), les eines de diagnòstic i els medicaments utilitzats. Es va comparar el maneig realitzat abans de la inclusió (pels metges generals) i entre visites (per l'otorinolaringòleg).

Resultats. El 36% tenia RSA viral, el 63% RSA post-viral i l'1% es cronificaven. En la RSA post-viral es van sol·licitar un nombre més elevat ($p<0,05$) de proves de diagnòstic que en la RSA viral: rinoscòpia/endoscòpia nasal (80% vs 70%), radiografia simple (70% vs 55%) y TC (22% vs 12%). Els metges d'atenció primària van realitzar més radiografies (45% vs 36%, $p<0,0001$) que els especialistes ORL, que van realitzar més rinoscòpies/endoscòpies (68% vs 27%, $p<0,0001$) i TC (15% vs 5%, $p<0,0001$). Els pacients amb RSA post-viral van rebre més medicaments que els amb RSA viral: antibiòtics orals (76% vs 62%), corticoides intranasals (54% vs 38%), antihistamínics (46% vs 31%), mucolítics (48% vs 60%), fitoteràpia (46% vs 41%). Els metges de família van receptar més antibiòtics orals (53% vs 39%, $p<0,0001$), antihistamínics (26% vs 22%, $p=0,0068$) i mucolítics (45% vs 21%, $p<0,0001$) que els especialistes ORL. Tanmateix, els especialistes ORL van prescriure més fitoteràpia nasal (39% vs 9%, $p<0,0001$) i més corticoides intranasals (30% vs 26%, $p=0,0721$) que els metges d'atenció primària. Independentment de la medicació emprada, la qualitat de vida (SNOT-16) es va veure més afectada en la RSA post-viral ($38,7\pm 14,2$, $p<0,05$) que en RSA viral ($36,0\pm 15,3$), mentre que la proporció de pacients amb símptomes suggestius de complicacions va ser superior a la RSA post-viral (2,8%, $p<0,05$) que a la RSA viral (0,4%).

Conclusions. Aquest estudi suggereix un ús excessiu d'eines diagnòstiques i de prescripcions de medicaments en la RSA, tant per part dels metges d'atenció primària com dels especialistes ORL.

PARAULES CLAU: rinosinusitis aguda, refredat comú, viral, post-viral, eines de diagnòstic, medicacions prescrites, antibiòtics, corticoides intranasals, EPOS, SNOT-16, fitoteràpia, PROSINUS.

BMJ Open Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study)

Francesca Jaume,^{1,2} Llorenç Quintó,^{3,4} Isam Alobid,^{1,2,5} Joaquim Mullaol^{1,2,5}

To cite: Jaume F, Quintó L, Alobid I, et al. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open* 2018;8:e018788. doi:10.1136/bmjopen-2017-018788

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018788>).

Received 7 August 2017
Revised 16 October 2017
Accepted 23 November 2017



¹Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei d'Otorinolaringologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

²Immunol·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

³Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal) de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB), Barcelona, Spain

⁴Centro de Investigación Biomédica En Red en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

⁵Centro de Investigación Biomédica En Red en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, Spain

Correspondence to Professor Joaquim Mullaol; jmullaol@clinic.cat

ABSTRACT

Objectives Acute rhinosinusitis (ARS) has a high incidence. Diagnosis is clinical, and evolution is mostly self-limited. The aim of this study was to describe the sociodemographic characteristics and use of diagnostic tools and medications in patients with ARS.

Design This is a prospective observational study in real-life clinical practice.

Setting Patients with clinical diagnosis of ARS (n=2610) were included from ear, nose and throat clinics in Spain. A second visit at resolution was done.

Participants Patients were classified according to the duration of symptoms: viral ARS (<10 days), postviral ARS (>10 days, <12 weeks) and chronic rhinosinusitis (>12 weeks).

Main outcome measures Sociodemographic characteristics, symptoms, disease severity, quality of life (Sino-Nasal Outcome Test-16), used diagnostic tools and medications, and the management performed by primary care physicians (PCPs) and by otorhinolaryngologists (ORLs) were assessed.

Results Of the patients 36% were classified as having viral ARS, 63% postviral ARS and 1% as chronic rhinosinusitis. Working in a poorly air-conditioned environment was a risk factor (OR: 2.26, 95% CI 1.27 to 4.04) in developing postviral ARS. A higher number of diagnostic tools (rhinoscopy/endoscopy: 80% vs 70%; plain X-ray: 70% vs 55%; CT scan: 22% vs 12%; P<0.0001) were performed in postviral than viral cases. PCPs performed more X-rays than ORLs (P<0.0001). Patients, more those with postviral than viral ARS, received a high number of medications (oral antibiotics: 76% vs 62%; intranasal corticosteroids: 54% vs 38%; antihistamines: 46% vs 31%; mucolytic: 48% vs 60%; P<0.0001). PCPs prescribed more antibiotics, antihistamines and mucolytics than ORLs (P<0.0068). More patients with postviral than viral ARS reported symptoms of potential complications (1.5% vs 0.4%; P=0.0603). Independently of prescribed medications, quality of life was more affected in patients with postviral (38.7±14.2 vs 36.0±15.3; P=0.0031) than those with viral ARS. ARS resolution was obtained after 6.04 (viral) and 16.55 (postviral) days, with intranasal corticosteroids being associated with longer (OR: 1.07, 95% CI 1.02 to 1.12) and phytotherapy with shorter (OR: 0.95, 95% CI 0.91 to 1.00) duration.

Strengths and limitations of this study

- This is a real-life prospective study that provides physicians' real approach to the management of acute rhinosinusitis in their daily practice in Spain.
- The high number of patients included in the study makes the results highly extensible to the general population.
- Following the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps classification criteria makes this study adequate for international guidelines.
- The study population cannot be considered a random sample, so the results have been interpreted in terms of association, avoiding any interpretation in terms of causality.
- The management performed by primary care physicians and otorhinolaryngologists cannot directly be compared as they treat the same patients but in different time of disease.

Conclusions There is a significant overuse of diagnostic tools and prescribed medications, predominantly oral antibiotics, by PCPs and ORLs, for viral and postviral ARS.

INTRODUCTION

Rhinosinusitis is an inflammatory process of the paranasal sinuses with high prevalence in clinical practice¹ and a significant impact on quality of life (QoL).²⁻⁵ Acute rhinosinusitis (ARS) is mainly an inflammatory disease, usually caused by a viral infection, although other processes such allergic rhinitis, anatomical abnormalities, nasal polyps, tobacco smoke or nasal decongestant abuse can constitute predisposing factors.¹ Viral ARS (common cold) is usually self-resolved and accounts for most of ARS cases.⁴ Postviral ARS occurs as a perpetuation of the inflammatory condition, even when the viral agent has gone.⁵ Only a small percentage of the latter (0.5%–2%) actually leads to acute

bacterial rhinosinusitis.^{6,7} The incidence of ARS is very high, with adults having between two and five common cold episodes per year,⁸ while the incidence of postviral ARS has been reported to be 3.4 cases per 100 inhabitants/year.⁹ Orbital, osseous or intracranial complications may occur, but their incidence is very low (about three cases per million people).¹⁰

The diagnosis of ARS is based on the clinical history of a sudden onset of nasal symptoms (nasal congestion/obstruction/blockage, rhinorrhoea/postnasal drip, facial pain/pressure, and/or reduction/loss of smell) supported by physical examination.¹ Microbiological or imaging studies are not required,^{11,12} with imaging being indicated when symptoms that suggest complications appear.¹

The goals of ARS treatment are to provide symptomatic relief, accelerate time of remission and prevent complications. Although antibiotics have traditionally been the treatment most often indicated for ARS, there is no evidence that antibiotics are significantly better than placebo in viral (common cold) and postviral ARS.¹³ In fact, a number of bacterial ARS cases have been resolved without antibiotics at all.^{14,15} Furthermore, the use of antibiotics does not prevent complications.¹⁰ Indeed, their overuse can lead to a number of side effects and to an increase of antibiotic resistance.¹⁶ In the last two decades several studies have demonstrated that the addition of intranasal corticosteroids (INS) to antibiotics, or even INS in monotherapy, may provide an excellent option to treat postviral ARS.^{17,18} Accordingly, the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012 recommended symptomatic relievers (analgesics, saline serum and decongestants) for viral/common cold cases, INS for postviral cases, and the addition of oral antibiotic for bacterial/complicated cases or well-established complications.^{19,20} Recent studies have shown that selected herbal medicines (phytotherapy) may constitute an additional medical option to treat viral/postviral ARS.^{21–24} However, a number of very commonly used medications such as mucolytics, antihistamines, probiotics or vitamin C have not shown any evidence of efficacy in ARS.¹

The objectives of the PROSINUS study (*PROspective epidemiological study about the diagnosis and therapeutic management of Acute RhinoSINUSitis in otorhinolaryngology clinics in Spain*) were (1) to describe and compare the diagnostic tools and therapeutic medications used by primary care physicians (PCPs) and otorhinolaryngologists (ORLs) to manage viral or postviral ARS in Spain; (2) to assess the risk factors leading to postviral ARS; and (3) to assess the evidence of the efficacy of those medications most often used to decrease disease duration and prevent complications in patients with viral or postviral ARS.

METHODOLOGY

Study design, participants and setting

The PROSINUS study was a prospective, real-life and descriptive study that analysed a cohort of patients

(n=2610) with acute ARS in Spain. Patients were recruited by ORLs (n=284) throughout Spain and classified as suffering from viral (common cold) or postviral ARS based on the EPOS criteria. Each ORL represented 9.2±1.8 patients (range 1–11).

To define and classify rhinosinusitis, we used the definitions provided by the EPOS consensus.²⁵ ARS was clinically defined by a sudden onset of two or more symptoms, one of which should be either nasal blockage/obstruction/congestion or anterior/posterior nasal discharge. Additional symptoms could be facial pain/pressure and/or reduction/loss of smell. Three different phenotypes of ARS were defined. Viral ARS (common cold) was defined as the presence of symptoms of rhinosinusitis for less than 10 days, postviral ARS was defined as symptoms lasting for >10 days and <12 weeks, and chronicity when symptoms lasted for ≥12 weeks.

Inclusion criteria

Patients of both gender, ≥18 years old, and those who come to see the ORL with symptoms consistent with the clinical diagnosis of viral/postviral ARS according to the EPOS criteria were included in the study.²⁵

Exclusion criteria

Patients with exacerbations of diagnosed chronic rhinosinusitis (CRS), with clinical suspicion of bacterial ARS (severe cases with fever >38°C or unilateral severe pain), or patients not able to do follow-up visits or with a high risk of dropout were excluded.

Study visits

Patients were included between January 2007 and March 2008. Visit 1 was done at inclusion, while visit 2 was done after 2–4 weeks of inclusion. Where patients still had symptoms at visit 2, visit 3 was performed after 12 weeks of inclusion.

Patients' involvement

Participants were involved in the study on the basis of daily clinical practice. Patients did not participate in the design of the study.

Ethics

All patients signed the informed consent.

Measurements and outcomes

At visit 1, the sociodemographic and anthropometric characteristics, duration of symptoms (days), severity of disease, QoL (Sino-Nasal Outcome Test-16 (SNOT-16)), diagnostic tools used, and medications prescribed before inclusion by PCPs were recorded. The general health status prior to and during the disease was also recorded. At visit 2, the duration of episode (number of days), symptoms addressing potential complications, diagnostic tools used and medications prescribed between visits 1 and 2 by ORLs, severity of disease, and QoL (SNOT-16) were also recorded. Where visit 3 was required (based on no

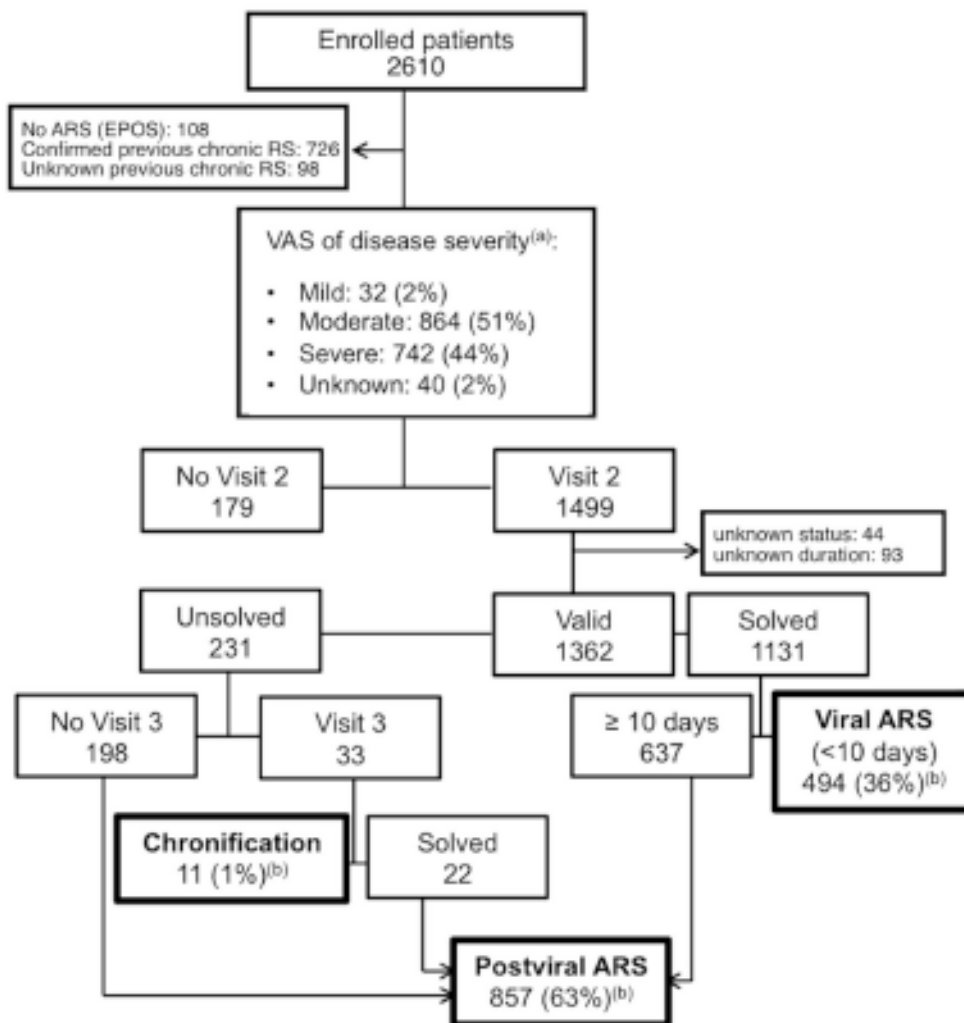


Figure 1 Flow chart of participants in the PROSINUS study (*PROspective epidemiological study about the diagnosis and therapeutic management of Acute RhinoSINUsitis in otorhinolaryngology clinics in Spain*). Two phenotypes for ARS and one for CRS were analysed: patients with viral ARS/common cold (36%), postviral ARS (63%) and CRS (1%). VAS, visual analogue scale. ^a% refers to patients selected at visit 1 (n=1678); ^b% refers to patients considered valid at visit 2 (n=1362). ARS, acute rhinosinusitis; CRS, chronic rhinosinusitis; EPOS, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps; RS, rhinosinusitis; VAS, visual analogue scale.

resolution at visit 2), the time of disease resolution or chronification was recorded.

Demographic characteristics

At visit 1 the following characteristics were recorded: age (years), gender, area of residence (rural, <2000 inhabitants; semirural, 2000–10 000 inhabitants; and urban, >10000 inhabitants), education level (no education or unfinished, primary or secondary education, and higher education or college), workplace environment (proper air-conditioned, poorly air-conditioned, outdoor work, unemployed), social and family circumstances (living as part of a family or in a partnership, single, living in an institution or residence, or living in shared housing), and home environment (well air-conditioned, airy).

Use of diagnostic tools

We recorded the use of anterior rhinoscopy or nasal endoscopy (to assess oedema, congestion or mucopurulent secretion from the middle meatus), imaging techniques (X-ray, CT scan) and microbiological cultures (culture of nasal secretions). This information was recorded at visits 1 and 2 in order to know the tests performed before (by PCPs) and after (by ORLs) the inclusion in the study.

Prescription of medications

Prescribed medications, either recommended (antibiotics, INS, nasal saline irrigation, nasal decongestants, phytotherapy) or non-recommended (antibiotics, antihistamines, mucolytics) by the EPOS consensus to treat ARS, were recorded at visits 1 and 2.

Table 1 Sociodemographic characteristics of acute rhinosinusitis (ARS) study population

Demographic characteristics	Viral ARS (n=494)	Postviral ARS (n=857)	Total ARS (n=1351)	P value
Age*	42.2±14.3 (424)	42.6±14.0 (761)	42.4±14.1 (1185)	0.6871†
Gender‡				
Men	234/471 (50)	375/821 (46)	609/1292 (47)	0.1651§
Area of residence‡				
Rural	23 (5)	52 (6)	75 (6)	0.1094§
Semirural	52 (11)	120 (15)	172 (13)	
Urban	392 (84)	653 (79)	1045 (81)	
Total	467 (100)	825 (100)	1292 (100)	
Place of residence‡				
With family/couple	440 (89)	748 (88)	1188 (88)	0.4976¶
Single	44 (9)	91 (11)	135 (10)	
Institution/residence	4 (1)	3 (0)	7 (1)	
Shared housing	6 (1)	11 (1)	17 (1)	
Total	494 (100)	853 (100)	1347 (100)	
Education level‡				
No/unfinished education	45 (9)	84 (10)	129 (10)	0.2855§
Primary/secondary education	219 (45)	415 (49)	634 (47)	
College/higher education	225 (46)	355 (42)	580 (43)	
Total	489 (100)	854 (100)	1343 (100)	
Daily activity‡				
Well air-conditioned enclosure	332 (68)	534 (63)	866 (65)	0.0092§
Poorly air-conditioned enclosure	37 (8)	113 (13)	150 (11)	
Outdoors	38 (8)	54 (6)	92 (7)	
Unemployed	78 (16)	146 (17)	224 (17)	
Total	485 (100)	847 (100)	1332 (100)	
Well air-conditioned home‡	449/477 (94)	751/823 (91)	1200/1300 (92)	0.0605§
Airy home‡	395/415 (95)	731/757 (97)	1126/1172 (96)	0.2430§

*Arithmetic mean±SD (n).

†Student's t-test.

‡n (%).

§ χ^2 test.

¶Fisher's exact test.

Episode duration and disease severity

Duration of symptoms (days) was recorded at visits 1 and 2, and at visit 3 when needed. Severity was assessed at visits 1 and 2 using a visual analogue scale (VAS, 0–10 cm)¹ after answering the question 'how troublesome are your symptoms of rhinosinusitis?' (0, not troublesome, to 10, worst imaginable). Disease severity was assessed using a VAS (0–10 cm) and classified as mild (VAS 0–3 cm), moderate (VAS >3–7 cm) or severe (VAS >7–10 cm).^{1,26}

QoL and health status

The SNOT-16 questionnaire was used to assess the impact of disease and its treatment on the QoL at both visits 1 and 2. Each of the 16 items was scored from 0 (not affected) to 5 (extremely affected). The overall score runs from 0 (better QoL) to 80 (worst QoL). The general health

status prior to and during the disease was recorded using a VAS (0–10 cm).

Disease complications

Instead of recording the presence of complications, the study recorded the presence of symptoms linked to complications, as stated by the EPOS guidelines.²⁵ Orbital symptoms (palpebral oedema, orbital pain, diplopia, exophthalmos, decrease in visual acuity), neurological symptoms (meningeal symptoms, neurological deficit) and frontal symptoms (frontal oedema, severe frontal pain) were assessed. In addition, other sinonasal signs and symptoms of a potentially different disease involved were also recorded (unilateral symptoms, bleeding, crusts, lacrimation and conjunctiva hyperaemia, or cacosmia).

Table 2 Frequency of symptoms in viral/postviral acute rhinosinusitis (ARS)

	Viral ARS (n=494)	Postviral ARS (n=857)	P value
Total, N (%)	494 (100)	857 (100)	
Nasal obstruction*	481/493 (98)	829/857 (97)	0.3847†
Rhinorrhoea*	464/490 (95)	800/854 (94)	0.4482†
Facial pressure/pain*	370/485 (76)	653/848 (77)	0.7659†
Loss of smell*	275/470 (59)	533/847 (63)	0.1148†

*Number of cases and proportion within group (%).
† χ^2 test.

Data management and statistical analysis

Study size

This was an observational study without a specific hypothesis as the main objective. Therefore, the sample size was determined by logistical and cost reasons rather than by analytical criteria.

The sociodemographic characteristics, nasal symptoms, use of diagnostic tools, prescribed medications, disease severity and QoL were compared between patients with viral (common cold) and postviral ARS. Differences in quantitative measures were evaluated by Student's t-test for independent groups, and differences in qualitative measures were assessed with the χ^2 or Fisher's exact test as appropriate. The improvement in patient's QoL (SNOT-16) between visits 1 and 2 was evaluated by Student's t-test for paired groups.

Logistic regression models were estimated to assess the associations with postviral ARS using viral ARS as the reference group. The relationships between treatments (medication) and disease duration, QoL at visit 2 and the risk of complications were also assessed. These associations were evaluated by linear regression using the duration and the total score of SNOT-16 in logarithmic scale, and by logistic regression for the complications assessment. Multivariate regression models were estimated by a backward selection procedure using 0.05 as significance level for removal from the model. All regression models were adjusted for the study group (viral and postviral ARS). Additionally, regression models to evaluate associations between medication and duration, or medication and complications, were also adjusted for severity at recruitment, whereas models to evaluate associations between medication and QoL at visit 2 were adjusted for QoL at visit 1. Interactions between treatments were also assessed. Statistical analysis was performed using Stata V.14.

RESULTS

Demographic characteristics

From the initial 1678 patients included at visit 1, 1499 (89%) completed visit 2, with 1362 patients being considered valid for the study (figure 1). Patients were classified into three groups according to the duration of symptoms of rhinosinusitis: 36% (n=494) had viral ARS (common cold) with a mean duration of 6.0 days (95% CI 5.9 to 6.2), 63% (n=857) had postviral ARS with a mean duration of 16.5 days (95% CI 15.8 to 17.3), and 1% (n=11)

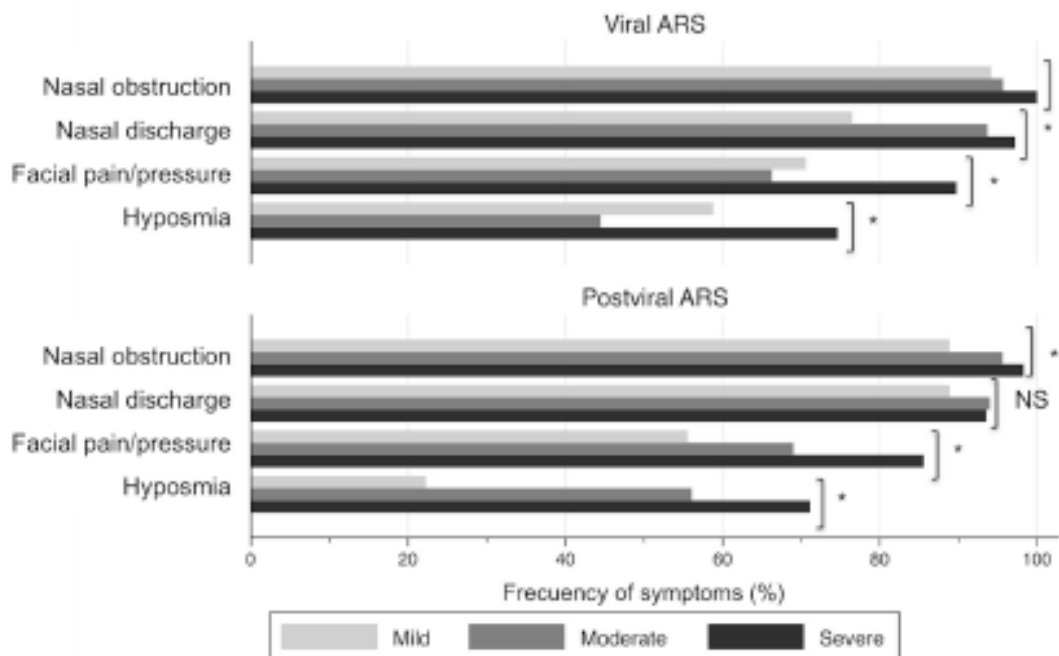


Figure 2 Frequency of symptoms in patients with acute rhinosinusitis (ARS). Bars represent the frequency (%) of individual sinonasal symptoms in each level of severity for both viral and postviral ARS. Reported frequency of symptoms was always higher in the highest severity level. *P<0.05; NS, not significant.

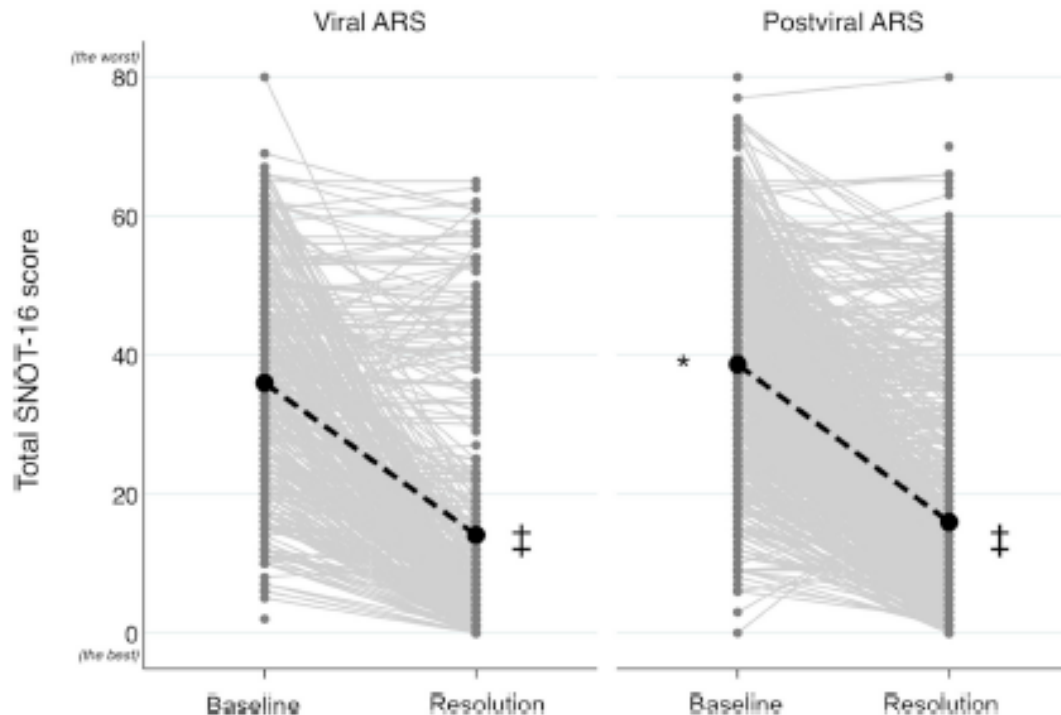


Figure 3 Quality of life (SNOT-16) in patients with ARS. Changes in the individual values (solid lines) and in the average values of each group (dashed lines). At baseline, SNOT-16 score was more affected ($*P<0.05$) in postviral than in viral ARS. SNOT-16 score significantly improved ($‡P<0.05$) after disease resolution, with no differences between both ARS phenotypes. ARS, acute rhinosinusitis; SNOT-16, Sino-Nasal Outcome Test 16.

had chronic symptoms (CRS). Patients with CRS were excluded from this analysis, and therefore the sample size for analysis was 1351 patients (36% with viral and 63% with postviral ARS). By definition, all patients with viral ARS were cured before 10 days. From those with postviral ARS, 74.3% of episodes were resolved before visit 2, and 25.7% in the time between visits 2 and 3 (figure 1).

More women (53%) than men participated in the study, with a similar ratio applying to both viral and postviral ARS sample groups. Both groups were also homogeneous with regard to weight, height or ethnicity. Most patients (81%) lived in an urban environment, with no differences between disease groups (table 1). With regard to workplace, most patients with either viral (68%) or postviral (63%) ARS worked in a well air-conditioned environment. Patients working in a poorly air-conditioned environment were significantly higher in postviral (13%) than viral (8%) ARS ($P=0.0092$). Half of the patients (46%) reported a history of ARS episodes, without differences between groups.

Nasal symptoms

Nasal congestion/obstruction/blockage (98%) and anterior/posterior nasal discharge (95%) were the most frequent symptoms of ARS, followed by facial pressure/pain (77%) and reduction/loss of smell (60%). No differences were found between patients with viral and postviral ARS (table 2). By excluding nasal discharge in the postviral ARS group, the frequency of symptoms was however

significantly higher ($P<0.05$) when disease severity increased, and this was more relevant for hyposmia and facial pressure/pain in postviral ARS (figure 2).

Disease severity

Severity by VAS for postviral ARS was slightly higher (7.13 ± 1.48 cm) than for viral ARS (6.98 ± 1.60 cm), although this was not statistically significant. The general health status (VAS) during the disease episode was also similar in viral (5.45 ± 1.89 cm) and in postviral (5.59 ± 1.89 cm) ARS, but significantly affected when compared with the general health status they had retrospectively, before the episode (8.85 ± 1.40 cm and 8.67 ± 1.76 cm, respectively).

When comparing viral and postviral ARS, all three levels of severity were similar (mild: 2.65 ± 0.57 cm vs 2.72 ± 0.57 cm; moderate: 6.11 ± 0.97 cm vs 6.09 ± 1.00 cm; and severe: 8.36 ± 0.60 vs 8.35 ± 0.64). In addition, no differences were found between viral and postviral ARS in general health status (VAS) in the three severity levels, either before (retrospective) or during the disease.

QoL (SNOT-16)

At visit 1, the SNOT-16 global score was worse in postviral (38.7 ± 14.2 ; $P=0.0031$) than in viral ARS (36.0 ± 15.3). In addition, a higher SNOT-16 score was strongly related to a higher disease severity degree in both viral and postviral ARS ($P<0.0001$). At visit 2, the SNOT-16 global score significantly improved compared with visit 1 for both postviral (15.9 ± 15.9 ; $P<0.0001$) and viral (14.1 ± 17.2 ;

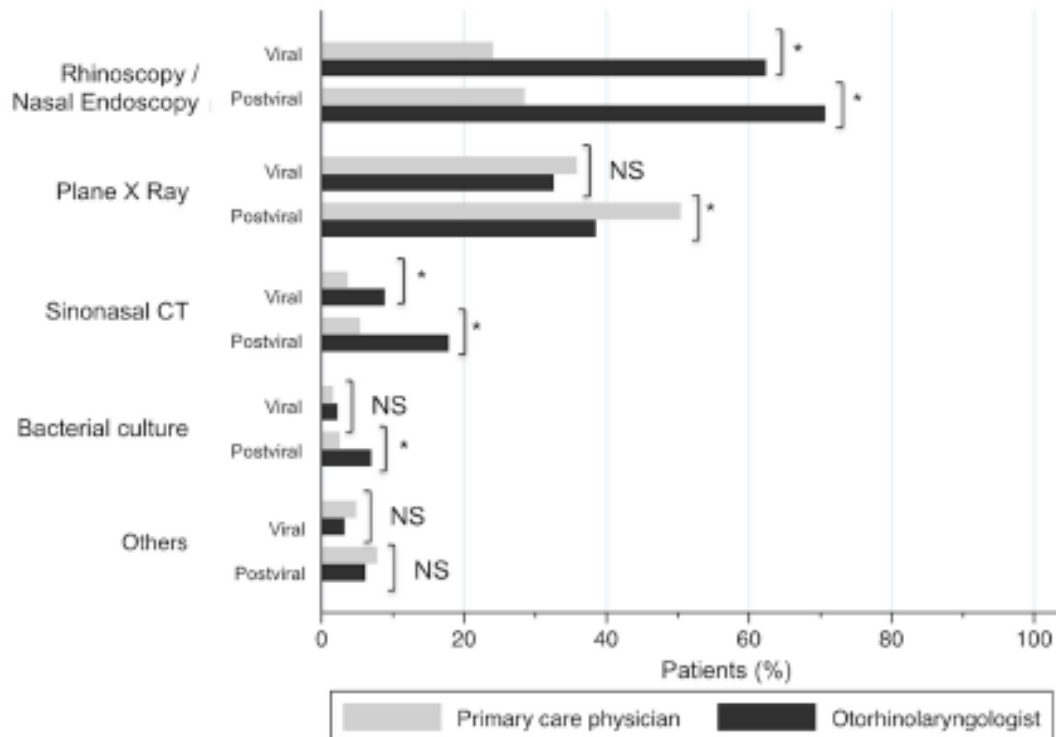


Figure 4 Diagnostic tools performed in patients with acute rhinosinusitis. Percentage of patients undergoing different diagnostic tools, for both viral and postviral acute rhinosinusitis, recommended by either primary care physicians or otorhinolaryngologists. * $P < 0.05$; NS, not significant.

$P < 0.0001$) ARS. No significant differences ($P = 0.0726$) between viral and postviral groups were found for the SNOT-16 score (figure 3).

Diagnostic tools

Overall, including all tests conducted before and after patients were recruited for the study, the diagnostic tools most frequently performed were anterior rhinoscopy/nasal endoscopy (76%), X-ray (64%), CT scan (18%) and microbiology cultures (7%), with all of them being more frequent ($P < 0.0002$) in postviral than in viral ARS (figure 4). PCPs performed more X-ray (45% vs 36%; $P < 0.0001$) than ORLs, who performed more rhinoscopy/endoscopy (68% vs 27%; $P < 0.0001$), CT scans (15% vs 5%; $P < 0.0001$) and microbiology cultures (5% vs 2%; $P < 0.0001$). With regard to disease severity, the performance of X-ray increased with higher levels of severity in postviral ($P = 0.0045$) but not in viral ($P = 0.0606$) ARS. In contrast, the performance of CT scan increased with higher severity levels in viral ($P = 0.0024$) but not in postviral ARS ($P = 0.2631$).

Medications

In viral and postviral ARS, the most frequently prescribed medications were oral antibiotic (62% vs 76%), topical steroids (38% vs 54%), antihistamines (31% vs 46%), nasal decongestants (38% vs 48%), mucolytics (48% vs 60%), nasal saline (40% vs 54%) and nasal phytotherapy (41% vs 46%). All drugs were more frequently prescribed in patients

with postviral than with viral ARS ($P < 0.0006$ for all comparisons), except for nasal phytotherapy ($P = 0.1413$) (figure 5).

There were only a few patients (3%) who did not receive any treatment, while most of the patients with ARS received more than one medication. Based on the EPOS recommendations, oral antibiotics were incorrectly prescribed in 62% of patients with viral ARS (common cold), while only 54% of patients with postviral ARS were treated with INS (table 3).

In addition, PCPs prescribed more oral antibiotics (53% vs 39%; $P < 0.0001$), antihistamines (26% vs 22%; $P = 0.0068$), nasal decongestants (34% vs 18%; $P < 0.0001$), mucolytics (45% vs 21%; $P < 0.0001$) and intranasal saline (34% vs 25%; $P < 0.0001$) than ORLs. However, ORLs prescribed more nasal phytotherapy (39% vs 9%; $P < 0.0001$) and showed a tendency to prescribe more INS (30% vs 26%; $P = 0.0721$) than PCPs (figure 5).

With regard to disease severity, antibiotics and mucolytics were more frequently prescribed in severe cases of both viral and postviral ARS ($P < 0.0225$ for all comparisons), while antihistamines were more prescribed in severe viral ARS ($P = 0.0040$), and nasal decongestants ($P = 0.0408$) in severe postviral ARS.

No significant association was found between medication and QoL (SNOT-16 score) or the risk of complications at visit 2. Interactions between treatments were also assessed, although none of them showed a statistically significant difference.

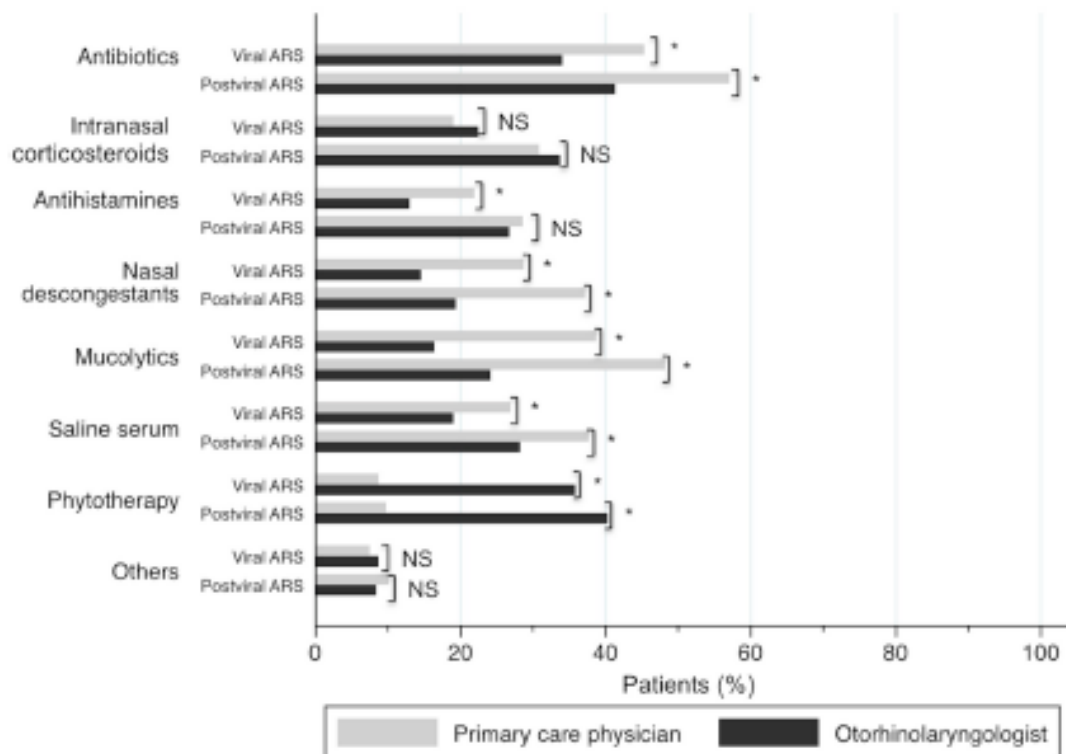


Figure 5 Prescribed medications in patients with acute rhinosinusitis (ARS). Percentage of patients being treated with different medications, for both viral and postviral ARS, prescribed by either primary care physicians or otorhinolaryngologists. * $P < 0.05$; NS, not significant.

Disease complications

More patients with postviral (1.5%) than viral ARS (0.4%) had signs or reported symptoms potentially linked to rhinosinusitis complications, such as ophthalmic, neurological or frontal ($P = 0.0603$) complications. In addition, there were patients who reported other unusual signs and symptoms (5.6% in postviral and 3% in viral ARS) that could potentially be linked to a different diagnosis (table 4). No differences were found when comparing the degree of disease severity.

Factors associated with disease duration

All population characteristics were analysed to identify factors associated with postviral ARS development. Table 5 shows the crude estimates for ORs using viral ARS as a reference group. In the multivariate analysis we found that working in a poorly air-conditioned enclosure was the only factor significantly associated with developing postviral ARS (OR: 2.26, 95% CI 1.27 to 4.04).

The analysis of associations between medication and duration, adjusted for type of ARS (viral/postviral) and severity at baseline, showed a longer duration of the episode in patients who took nasal decongestants, saline solutions, antibiotics or INS than in those who did not. According to multivariate analysis, phytotherapy (mainly *Cyclamen europaeum*, CE) was related to shorter duration (OR: 0.95, 95% CI 0.91 to 1.00, $P = 0.0480$), while INS was related to longer duration (OR: 1.07, 95% CI 1.02 to 1.12, $P = 0.0048$).

DISCUSSION

The following were the most significant findings of the PROSINUS study: (1) ARS is mostly a self-limited disease, with only 1% of chronification; (2) working in a poorly air-conditioned environment was a risk factor for common cold to develop into postviral ARS; (3) both PCPs and ORLs performed a high number of non-indicated diagnostic tools, mainly plain X-ray; (4) ORLs and especially PCPs prescribed a large number of non-recommended medications, with antibiotics being the most significant, followed by mucolytics and antihistamines; (5) INS was less frequently prescribed by ORLs and even less so by PCPs; and (6) there was an association between prescribed INS and a longer duration of ARS, and prescribed phytotherapy (CE) and shorter episodes of disease.

In the present study only 1% of chronification was found, suggesting that most ARS cases tend to be cured independently of the prescribed treatment. Spontaneous cure with no treatment has been identified in 80% of patients with ARS.²⁷ Working in a poorly air-conditioned environment was the only identified risk factor (OR: 2.26) in developing postviral ARS. Previous studies have suggested the importance of other factors such as contact with people with upper respiratory complaints,²⁸ winter months (January to March) having a risk factor (OR: 2.9) to develop ARS compared with July to September,²⁹ allergic rhinitis developing in postviral ARS (OR: 4.4) compared with healthy controls,³⁰ and active³¹ and passive³² smoking. In our study the most prevalent symptoms,

**Table 3** Frequency of recommended combined medications in ARS

Recommended medications	Viral ARS (n=494)	Postviral ARS (n=857)	Total ARS (n=1351)	Postviral ARS (n=857)
No treatment*	27 (5)	20 (2)	47 (3)	0.0025†
Antibiotic*				
AB (total)	308 (62)	648 (76)	956 (71)	<0.0001†
AB alone	13 (3)	6 (1)	19 (1)	0.0037†
AB in combination (except with CS)	137 (28)	261 (30)	398 (29)	0.2905†
Intranasal CS*				
Topical CS (total)	188 (38)	463 (54)	651 (48)	<0.0001†
Topical CS alone	1 (0)	1 (0)	2 (0)	1.0000‡
Topical CS in combination (except with Ab)	29 (6)	81 (9)	110 (8)	0.0204†
Phytotherapy*				
Phytotherapy (total)	205 (41)	391 (46)	596 (44)	0.1413†
Phytotherapy alone	20 (4)	9 (1)	29 (2)	0.0002†
Phytotherapy in combination (except with AB or CS)	39 (8)	46 (5)	85 (6)	0.0654†
Antibiotic + intranasal CS*				
AB+topical CS alone	12 (2)	4 (0)	16 (1)	0.0013†
AB+topical CS in combination	146 (30)	377 (44)	523 (39)	<0.0001†
Saline solutions *				
Saline solutions (total)	197 (40)	462 (54)	659 (49)	<0.0001†
Saline solutions alone	9 (2)	4 (0)	13 (1)	0.0193‡
Saline solutions in combination	188 (38)	458 (53)	646 (48)	<0.0001†
Other combinations without AB, intranasal CS or phytotherapy*	70 (14)	52 (6)	122 (9)	<0.0001†
Mucolytics*	235 (48)	515 (60)	750 (56)	<0.0001†
Antihistamines*	154 (31)	396 (46)	550 (41)	<0.0001†
Nasal decongestants*	190 (38)	412 (48)	602 (45)	0.0006†

*Number of cases and proportion within group (%).

† χ^2 test.

‡Fisher's exact test.

AB, antibiotic; ARS, acute rhinosinusitis; CS, corticosteroids.

in both common cold and postviral ARS, were nasal congestion (98%) and discharge (95%), followed by facial pressure/pain (77%) and smell loss (60%). Although the presence of nasal symptoms was biased by inclusion criteria, facial pressure/pain and smell loss were highly associated with severe ARS. In a French study done by PCPs, similar findings were reported in patients with acute maxillary sinusitis.² Despite the EPOS guidelines¹ stating that the diagnosis of ARS is mainly clinical (based on symptoms) and supported by nasal examination (anterior rhinoscopy or nasal endoscopy), in our study, many ORLs and especially PCPs did not perform nasal examination (68% and 27%, respectively) in patients with ARS. Plain X-ray has proven to have poor sensitivity and specificity^{33,34} and is not recommended in the diagnosis of ARS.³⁵ Since Gwaltney *et al*³⁶ reported that CT scans show sinus opacity in most patients (87%) with common cold, this imaging technique is only recommended in complicated

cases.¹¹ The present study shows however that physicians from Spain performed a high number of plain X-ray and CT scan in postviral ARS (70% and 22%, respectively) but also in common cold (55% and 12%, respectively), with plain X-ray predominantly being carried out by PCPs, and CT scan by ORLs. These practices were not related to suspected complications since the frequency of symptoms suggesting complications was very low (0.4% in common cold and 1.5% in postviral ARS).

Although VAS has been validated to assess CRS severity,^{12,26} our study has been the first to use it to assess ARS severity. Interestingly, VAS score was similar in both viral and postviral ARS, suggesting that disease severity is not associated with the duration of disease. Patients with severe ARS have more smell loss, more facial pain and more impact on QoL than patients with moderate and mild ARS. Moreover, plain X-ray was more often indicated and antibiotics more generally

Table 4 Frequency of unusual symptoms and symptoms suggesting a complication of acute rhinosinusitis (ARS)

		Total ARS (n=1351)	Viral ARS (n=494)	Postviral ARS (n=857)	P value
Unusual symptoms (consider different diagnosis)*	Total	49 (3.6)	12 (2.4)	37 (4.3)	0.0738†
	Unilateral symptoms	8 (0.6)	2 (0.4)	6 (0.7)	0.7179
	Bleeding	30 (2.2)	8 (1.6)	22 (2.6)	0.2549
	Crusts	10 (0.7)	2 (0.4)	8 (0.9)	0.3419
	Lacrimation and conjunctiva hyperaemia	13 (1)	3 (0.6)	10 (1.2)	0.3950
	Cacosmia	2 (0.1)	0 (0)	2 (0.2)	0.5358
Symptoms suggesting a complication*	Total	15 (1.1)	2 (0.4)	13 (1.5)	0.0603†
	Orbital symptoms				
	Total	9 (0.7)	1 (0.2)	8 (0.9)	0.1673‡
	Palpebral oedema	6 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.6)	0.4246
	Exophthalmos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
	Diplopia	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	1.0000
	Ocular pain	5 (0.4)	0 (0)	5 (0.6)	0.1652
	Decrease of visual acuity	2 (0.1)	0 (0)	2 (0.2)	0.5358
	Other orbital symptoms	2 (0.1)	0 (0)	2 (0.2)	0.5358
	Frontal symptoms				
	Total	9 (1.1)	1 (0.2)	8 (0.9)	0.1673‡
	Intense frontal pain	9 (0.7)	1 (0.2)	8 (0.9)	0.1673
	Frontal oedema	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	1.0000
	Neurological symptoms	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
	Systemic symptoms	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–

*Number of cases and proportion within group (%).

† χ^2 test.

‡Fisher's exact test

prescribed in patients with severe ARS. On the other hand, the presence of symptoms linked to complications was not different between severity groups. Previous studies have reported the impact of ARS on QoL and its improvement with INS³⁷ or antibiotics¹⁴ using SNOT-20 and SNOT-16, respectively. In our study, postviral ARS had a higher impact on QoL than common cold but, in both groups, QoL improved and reached normal values no matter the treatment used for 2–4 weeks.

Although guidelines suggest that a diagnosis of bacterial ARS should be considered in patients with fever, severe unilateral pain, purulent rhinorrhoea and double sickening,³⁸ there are real difficulties to differentiate between postviral and bacterial ARS. Several studies have reported an overuse of antibiotic prescriptions by PCPs. Dutch PCPs prescribed antibiotics in 34% of patients with moderate ARS,³⁹ while US PCPs did so in 82.3% of ARS cases.⁴⁰ In addition, ARS was behind 3.9% of all diagnoses with antibiotic prescription performed by PCPs.⁴¹ In our study, Spanish physicians prescribed antibiotics in most of the ARS cases either in common cold (62%) or in postviral ARS (76%). However, PCPs and ORLs overused the antibiotic prescription (53% and 39%, respectively). A potential explanation for this could be that PCPs may

consider the term 'sinusitis' as a synonym of bacterial ARS, instead of being considered as an inflammatory condition.⁴²

Current guidelines^{1,37} and recent systematic reviews^{20,43} recommend the use of oral antibiotics in combination with INS only in severe bacterial ARS or in complications, yet there are no indications for cases of mild to moderate non-complicated ARS. The potential benefit of antibiotics in treating ARS should be contrasted with the potential of inducing antibiotic resistance and the very low incidence of serious complications.^{19,20} Many recent studies have addressed the high costs of antibiotic resistance.⁴¹ de Kraker *et al*⁴⁴ calculated the cost related to *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* infections and their antibiotic resistance in Europe resulting in 8000 deaths and €62 million for 2007. Surprisingly, the incidence of infections by resistant bacteria was higher in countries with high use (ie, Portugal) compared with those with lower use (ie, Iceland or Norway) of antibiotics. Similarly, Carter *et al*⁴⁵ calculated the cost of infections produced by pandrug-resistant Gram-negative bacteria in the UK in an estimated 79000 deaths over a 20-year period. With regard to the role of antibiotics on preventing complications, Babar-Craig *et al*⁴⁶ reported that complications requiring surgical intervention were

Table 5 Risk factors for a viral rhinosinusitis leading to a postviral acute rhinosinusitis (ARS)

	Viral ARS (n=237)	Postviral ARS (n=452)	Total ARS (n=689)	OR	95% CI	P
Age*	42.3±14.3 (237)	42.2±13.7 (452)	42.3±13.9 (689)	1.00	0.99 to 1.01	0.9104
Gender†						
Men	111 (47)	208 (46)	319 (46)	1		0.8380
Women	126 (53)	244 (54)	370 (54)	1.03	0.75 to 1.42	
Total	237 (100)	452 (100)	689 (100)			
Area of residence†						
Rural	12 (5)	20 (4)	32 (5)	1		0.5672
Semirural	26 (11)	62 (14)	88 (13)	1.43	0.61 to 3.35	
Urban	199 (84)	370 (82)	569 (83)	1.12	0.53 to 2.33	
Total	237 (100)	452 (100)	689 (100)			
Place of residence†						
With family/couple	210 (89)	399 (88)	609 (88)	1		
Alone	23 (10)	48 (11)	71 (10)	1.10	0.65 to 1.86	0.9064
Institution/residence	1 (0)	1 (0)	2 (0)	0.53	0.03 to 8.46	
Shared housing	3 (1)	4 (1)	7 (1%)	0.70	0.16 to 3.16	
Total	237 (100)	452 (100)	689 (100)			
Education level†						
No/unfinished education	13 (5)	30 (7)	43 (6)	1		0.4829
Primary/secondary education	106 (4)	218 (48)	324 (47)	0.89	0.45 to 1.78	
College/higher education	118 (50)	204 (45)	322 (47)	0.75	0.38 to 1.49	
Total	237 (100)	452 (100)	689 (100)			
Daily activity†						
Well air-conditioned enclosure	171 (72)	302 (67)	473 (69)	1		0.0323
Bad air-conditioned enclosure	16 (7)	64 (14)	80 (12)	2.26	1.27 to 4.04	
Outdoors	17 (7)	23 (5)	40 (6)	0.77	0.40 to 1.47	
Unemployed	33 (14)	63 (14)	96 (14)	1.08	0.68 to 1.71	
Total	237 (100)	452 (100)	689 (100)			
Well-heated home†	221/237 (93)	407/452 (90)	628/689 (91)	0.65	0.36 to 1.19	0.1620
Airy home†	229/237 (97)	440/452 (97)	669/689 (97)	1.28	0.52 to 3.18	0.5933

*Arithmetic mean±SD (n).

†Number of cases and proportion within group (%).

similar in patients receiving antibiotic treatment or not. In the Netherlands, Hansen *et al*¹⁰ reported a very low rate of ARS complications in both children (1:12 000) and adult (1:32 000) patients, which suggested antibiotic treatment did not prevent complications. In our study, the frequency of symptoms suggesting complications was totally independent of the prescribed medication.

Although the efficacy of INS in ARS remains controversial, current guidelines¹ and systematic reviews^{18 47} recommend the use of INS in moderate (monotherapy) and severe (in combination with antibiotics) ARS. Dolor *et al*¹⁷ first described that the addition of INS (fluticasone propionate) to antibiotic treatment improved clinical success rates and accelerated recovery. Further studies demonstrated the superiority of INS (mometasone furoate) in monotherapy over placebo and even over amoxicillin to improve nasal

symptoms^{48 49} and QoL⁵⁷ in patients with moderate non-complicated ARS. However these benefits are only clear when INS is used in high doses and during almost 3 weeks.^{18 48} In common cold however INS is not related to better cure rates or symptom relief.⁵⁰ In our study, Spanish physicians prescribe INS in two out of five (38%) patients with common cold and in one out of two (54%) patients with postviral ARS, with INS prescription being associated with a longer duration of the disease. As long as the present study is a real-life study, a cause-effect relationship cannot be stated (see the limitations of the study at the end of this section), since physicians may reserve INS treatment for cases with more prolonged disease. Some studies have described the efficacy of herbal medicines such as Myrtol,⁵¹ *Pelargonium sidoides*,⁵² and recently BNO 1016.⁵³ In 2012, Pfaar *et al*⁵⁴ reported that CE added on to antibiotics reached a better symptom control

of ARS compared with placebo. In consequence, the EPOS guidelines recommended their use in adult ARS.¹ A recent meta-analysis by Kock *et al.*²⁸ has confirmed the efficacy of some herbal compounds such as EPs 7630, Myrtol, BNO 101, BNO 1016, CE and Esberitox. In the present study, an association was found between the use of CE and a shorter disease duration, suggesting CE be accepted by physicians as a treatment choice for ARS. In 2011 Wang *et al.*²⁷ published a study reporting a huge amount of medications prescribed in Asia to treat mild ARS (common cold). Over 80% of the general practitioners and ear, nose and throat (ENT) specialists prescribed at least one medication in ARS, with antihistamines (39.2%) and nasal decongestants (33.6%) being among the medications most frequently prescribed. Despite the fact that antihistamines and mucolytics have not shown any benefit on treating ARS, and are not recommended by international guidelines,¹ physicians, and especially PCPs but also ENT specialists, in our study regularly prescribed antihistamines (26%) and mucolytics (45%) to patients with ARS.

In summary, the management of mild to moderate ARS is quite similar as for severe/bacterial ARS (apart from the need of antibiotics in specific cases) as disease can be expected to resolve even when moderate or severe symptoms are present. The use of INS appears to help resolution of the disease.

Weaknesses and strengths

As with all epidemiological studies, the PROSINUS survey may have some weaknesses and limitations. (1) The study population cannot be considered a random sample since there was no control over which patients received specific medications, or in which patients diagnostic tools were performed. We have attempted to address this by estimating regression models adjusted for the ARS type and severity level at visit 1. In addition, the results have been interpreted in terms of association, avoiding any interpretation in terms of causality. (2) The management performed by PCPs (retrospective) and ORLs (prospective) cannot directly be compared since they were not parallel but consecutive groups with the same patients but assessed at different times. In addition, some unmet needs were identified in the study: clear validated criteria to define bacterial ARS and physicians' criteria to prescribing antibiotics.

On the other hand the following are the strengths of the study: (1) the high number of included patients, and that EPOS criteria were followed for inclusion criteria and to classify our patients' population; and (2) this is a real-life and prospective study providing physicians' real approach to the management of the disease in their daily clinical practice.

Although this study is based on data collected in 2007, ARS has not suffered significant changes in either available diagnostic tools or therapeutic options since then in Spain. In addition, overuse of antibiotics remains a significant burden for many diseases in our society. In consequence, we consider these findings very relevant for the current clinical practice.

CONCLUSIONS

To summarise our findings, despite the fact that consensus guidelines on ARS management have existed for more than a decade, a lot of diagnostic tools are still performed unnecessarily, and a lot of non-recommended medications are prescribed to treat a disease that is mostly self-limited. There is an important unmet need to educate physicians as much as policymakers to manage ARS following evidence-based clinical practice guideline recommendations. It has been proven that education is effective in reducing antibiotic prescriptions for respiratory tract infections²⁵ and ARS.²⁶ We found an overuse of diagnostic tools and prescribed medications but, in addition to the burden and mortality induced by antibiotic resistance due to antibiotic overuse, the associated direct and indirect costs remain to be analysed.

Acknowledgements The authors would like to thank all centres and specialists in otolaryngology from Spain who participated in the PROSINUS study.

Contributors FJM is the guarantor of the study, and has contributed to the conception and design of the study, literature search, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and writing the manuscript. LG has contributed to study design, acquisition of data, statistical analysis and interpretation of data, and drafting the manuscript and approving its final version. IA has contributed to literature research, interpretation of data, and drafting the manuscript and approving its final version. JM has contributed to the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and critical reading of the manuscript and approving its final version.

Funding The PROSINUS study was partially sponsored by an unrestricted research grant from Hartington Pharmaceuticals.

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval The ethics committee of our institution (Comitè Ètic de Investigació Clínica de l'Hospital Clínic de Barcelona: CEIC) approved the study (2006/3305).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement The data sets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, *et al.* The European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012;50(Suppl 23):1-299.
2. Klossak JM, Mosbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology* 2011;49:84-9.
3. Stjärne P, Odobäck P, Stållborg B, *et al.* High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Respir J* 2012;21:174-9.
4. Passioli M, Maggini P, Magramis S, *et al.* The common cold: potential for future prevention or cure. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:413.

5. van Kempen M, Bachert C, Van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology* 1999;37:97–103.
6. Berg O, Carénfelt C, Rystedt G, et al. Occurrence of asymptomatic sinusitis in common cold and other acute ENT-infections. *Rhinology* 1986;24:223–5.
7. Smith SS, Forance EH, Evans CT, et al. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015;125:67–69.
8. Epidemiology TRB. pathogenesis and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1987;78:531–40.
9. Oskarsson JP, Halldórsson S. [An evaluation of diagnosis and treatment of acute sinusitis at three health care centers]. *Laeknablaedid* 2010;96:531–5.
10. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, et al. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract* 2012;29:147–53.
11. Scadding G, Hellings P, Alobid I, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy* 2011;1:2.
12. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, et al. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. *Br J Gen Pract* 2016;66:e612–e632.
13. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanon N, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD000243.
14. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, et al. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:585–92.
15. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD000243.
16. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2006;365:579–87.
17. Dolor RJ, Witsell DL, Hallkamp AS, et al. Cefixime and Flunase for Sinusitis (CAFFS) Investigators. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:3097–105.
18. Hayward G, Heneghan C, Perera R, et al. Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2012;10:241–9.
19. Smith SR, Montgomery LG, Williams JW. Treatment of mild to moderate sinusitis. *Arch Intern Med* 2012;172:510–3.
20. Lemongre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD006089.
21. Passali D, Loggisci M, Passali GC, et al. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2015;77:27–32.
22. Mullol J, Cerezo C, Carré C, et al. Pharmacoeconomics of Cyclamen europaeum in the management of acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013;123:2620–5.
23. Ponikau JU, Hamilos DL, Barreto A, et al. An exploratory trial of Cyclamen europaeum extract for acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2012;122:1887–92.
24. Koch AK, Klose P, Lauche R, et al. [A systematic review of phytotherapy for acute rhinosinusitis]. *Forsch Komplementmed* 2016;23:165–9.
25. Folkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. *Rhinology* 2007;20:1–136.
26. Lim M, Low-Gor S, Darby Y, et al. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:144–7.
27. Wang DY, Wardani RS, Singh K, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology* 2011;49:264–71.
28. van Gageldonk-Lafeber AB, van der Sande MA, Heijnen ML, et al. Risk factors for acute respiratory tract infections in general practitioner patients in The Netherlands: a case-control study. *BMC Infect Dis* 2007;7:35.
29. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen M-LA, Bartelds AIM, et al. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:480–7.
30. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, et al. The burden of rhinitis in a managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:240–7.
31. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory findings in mail carriers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:136–43.
32. Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. *Am J Public Health* 1981;71:290–3.
33. Jonas I, Mann W. [Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetrias (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol* 1976;55:905–13.
34. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol* 1988;153:1259–64.
35. Bird J, Biggs TC, Thomas M, et al. Adult acute rhinosinusitis. *BMJ* 2013;346:f2687.
36. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994;330:25–30.
37. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:190–6.
38. Folkens WJ, Hoffmans R, Thomas M. Avoid prescribing antibiotics in acute rhinosinusitis. *BMJ* 2014;349:g5703.
39. Hoffmans R, Schermer T, van Weel C, van WC, et al. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. *Prim Care Respir J* 2011;20:64–70.
40. Smith SS, Kern RC, Chandra RK, et al. Variations in antibiotic prescribing of acute rhinosinusitis in United States ambulatory settings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148:852–9.
41. Smith SS, Evans CT, Tan BK, et al. National burden of antibiotic use for adult rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1230–2.
42. Steurer J, Held U, Bachmann LM, et al. Clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis, typical of experts. *J Eval Clin Pract* 2009;15:614–9.
43. Sng WJ, Wang DY. Efficacy and side effects of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Rhinology* 2015;53:3–9.
44. de Kraker ME, Davoy PG, Grundmann H. BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 2011;8:e1001104.
45. Carter D, Charlatt A, Conti S, et al. A risk assessment of antibiotic pan-drug-resistance in the UK: Bayesian analysis of an expert elicitation study. *Antibiotics* 2017;6:9.
46. Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology* 2010;48:344–7.
47. Zalmanovici A, Yaphé J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD005149.
48. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2006;116:1289–95.
49. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, et al. Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: a randomised placebo-controlled study. *Prim Care Respir J* 2012;21:267–75.
50. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15:CD008116.
51. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. [Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis—results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngorhinootologie* 1997;76:23–7.
52. Timmer A, Günther J, Röcker G, et al. Palargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD006323.
53. Jund R, Mondigler M, Stammer H, et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2015;135:42–50.
54. Pfaar O, Mullol J, Anders C, et al. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2012;50:37–44.
55. Little P, Stuart B, Francis N, et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet* 2013;382:1175–82.
56. Gjelstad S, Høye S, Straand J, et al. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ* 2013;347:f4403.

3. Estudi 2. Costos de la Rinosinusitis Aguda a Espanya (estudi PROSINUS)

Jaume F, Alobid I, Mullol J, Quintó L. Direct Costs of Acute Rhinosinusitis in Spain: A Prospective and Observational Study (PROSINUS). J Investig Allergol Clin Immunol. 2021 Dec 21;31(6):481-488.

Resum de l'estudi 2:

Costos directes de la Rinosinusitis Aguda a Espanya – un estudi prospectiu i observacional (PROSINUS).

Direct costs of Acute Rhinosinusitis in Spain – a prospective and observational study (PROSINUS).

Introducció. La rinosinusitis aguda (RSA) té una alta incidència en la població general. Tot i que el diagnòstic és clínic i l'evolució és auto-limitada, hi ha un ús excessiu d'eines de diagnòstic i de prescripció de medicaments per part dels metges que augmenta els costos directes de la malaltia. L'objectiu de l'estudi PROSINUS va ser quantificar els costos directes i fer una estimació dels indirectes en la gestió de la RSA a l'Estat Espanyol.

Metodologia: En aquest estudi observacional prospectiu, es van incloure 1.610 pacients amb diagnòstic clínic de RSA no bacteriana i no complicada a Espanya. Segons la durada dels símptomes (classificació EPOS), els pacients amb RSA van ser classificats com a viral (refredat comú) o post-viral i amb diferents nivells de gravetat. Els costos directes es van calcular segons les visites mèdiques, l'ús d'eines de diagnòstic i prescripció de medicaments, i per nivells de gravetat.

Resultats: En global, els costos directes per episodi van ser superiors a la RSA post-viral que a la viral (441,1±344,3€ vs 322,3±301,2€, p<0,001). En la RSA post-viral els costos van ser també superiors a la viral per a les visites mèdiques (328,4±301,9€ vs 245,0±265,4€, p<0,001), eines de diagnòstic (61,9±78,8 vs 38,1±64,0€, p<0,001) i medicaments prescrits (50,8±25,3€ vs 39,2±25,9€, p<0,001).

Conclusions: Els costos directes dels episodis post-virals de RSA van ser superiors

als virals (refredat comú). La RSA, no bacteriana i no complicada, representa una càrrega socio-econòmica important a causa del nombre excessiu de visites mèdiques, i de l'ús excessiu d'eines de diagnòstic i de prescripció de medicaments.

Paraules clau: rinosinusitis aguda, viral, post-viral, EPOS, costos directes, PROSINUS.

Direct Costs of Acute Rhinosinusitis in Spain: A Prospective and Observational Study (PROSINUS)

Jaume F¹, Alobid I^{2,3,4}, Mullol J^{2,3,4}, Quintó L^{5,6,7}

¹Servei de Otorrinolaringologia, Hospital Comarcal d'Inca, Inca, Balears, Spain

²Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei d'Otorrinolaringologia, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

³Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Catalonia, Spain

⁴Centro de Investigación Biomédica En Red en Enfermedades Respiratorias (CIBERES)

⁵Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal) de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB), Barcelona, Catalonia, Spain

⁶Centro de Investigación Biomédica En Red en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

⁷Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Maputo, Mozambique

J Investig Allergol Clin Immunol 2021; Vol. 31(6): 481-488

doi: 10.18176/jiaci.0525

Abstract

Background: The incidence of acute rhinosinusitis (ARS) is high throughout the world. Although diagnosis is clinical and disease course is mostly self-limiting, diagnostic tools and medications are overused by physicians, thus increasing the direct medical costs of the disease. **Objective:** The aim of the PROSINUS study was to quantify the direct medical costs of management of ARS in Spain.

Methods: We performed a prospective observational study of 1610 patients with a clinical diagnosis of nonbacterial, uncomplicated ARS. According to the duration of symptoms by the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, patients were classified as having viral or postviral ARS with different levels of severity. Direct medical costs were calculated based on medical visits, use of diagnostic tools, and medications prescribed.

Results: Overall, the mean (SD) direct medical costs per episode were €322.3 (301.2) vs €441.1 (344.3) for viral and postviral ARS episodes, respectively ($P < .001$). When viral and postviral disease were compared, the medical costs per episode were €245.0 (265.4) vs €328.4 (301.9) for medical visits ($P < .001$), €38.1 (64.0) vs €61.9 (78.8) for diagnostic tools ($P < .001$), and €39.2 (25.9) vs €50.8 (25.3) for medications prescribed ($P < .001$).

Conclusions: The direct medical costs of postviral ARS episodes were higher than those of viral episodes (common cold). Uncomplicated nonbacterial ARS represents an important socioeconomic burden owing to the excessive number of medical visits, use of diagnostic tools, and medications prescribed.

Key words: Acute rhinosinusitis. Common cold. EPOS. Direct costs. PROSINUS.

Resumen

Antecedentes: La rinosinusitis aguda (RSA) tiene una alta incidencia en la población general. Aunque el diagnóstico es clínico y la evolución es principalmente autolimitada, existe un uso excesivo de herramientas diagnósticas y medicamentos por parte de los médicos, lo que aumenta los costes médicos directos de la enfermedad.

Objetivo: El objetivo del estudio PROSINUS fue cuantificar los costes médicos directos del manejo de la RSA en España.

Métodos: En un estudio observacional prospectivo, se incluyeron 1.610 pacientes con diagnóstico clínico de RSA no bacteriana y no complicada en España. De acuerdo con la duración de los síntomas según EPOS, los pacientes con RSA se clasificaron como RSA viral o postviral en función de los diferentes niveles de gravedad. Los costes médicos directos se calcularon según las visitas médicas realizadas, el uso de herramientas diagnósticas y los medicamentos recetados.

Resultados: En general, los costes médicos directos por episodio fueron de 322,3€ ± 301,2€ y de 441,1€ ± 344,3€ para los episodios de RSA viral y postviral respectivamente ($p < 0,001$). Al comparar viral versus postviral, los costes médicos por episodio de RSA fueron de 245,0€ ± 265,4€ vs. 328,4€ ± 301,9€ ($p < 0,001$) para las visitas médicas, de 38,1€ ± 64,0€ vs. 61,9€ ± 78,8€ ($p < 0,001$) para las herramientas diagnósticas, y de 39,2€ ± 25,9€ vs. 50,8€ ± 25,3€ ($p < 0,001$) para los medicamentos recetados.

Conclusiones: Los costes médicos directos de los episodios de RSA postviral fueron más altos que los virales (resfriado común). La RSA no bacteriana no complicada representa una carga socioeconómica importante debido a un número excesivo de visitas médicas, de herramientas diagnósticas y de medicamentos recetados.

Palabras clave: Rinosinusitis aguda. Resfriado común. EPOS. Costes directos. PROSINUS.

Introduction

Acute rhinosinusitis (ARS) is an inflammatory process that affects the paranasal sinuses and causes sinonasal symptoms lasting for <12 weeks [1]. ARS is caused mainly by viral infection/upper respiratory tract infection, although associated processes such as allergic rhinitis and smoking may act as predisposing factors [1-3]. The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) [1] defines ARS as a "sudden upset of two or more sinonasal symptoms, one of them being either nasal congestion/obstruction/blockage or nasal discharge (anterior or postnasal drip), and/or facial pain/pressure or reduction/loss of smell".

EPOS classifies ARS as viral (common cold, upper respiratory tract infection), postviral, and bacterial, suggesting that they progress as a continuum [1]. Viral infection (common cold) accounts for most ARS cases [4,5], with a duration of up to 7-10 days. The disease is usually self-limiting. ARS is considered postviral when symptoms last more than 10 days or worsen after 5 days. Only a small percentage of the latter (0.5%-2%) progress to acute bacterial rhinosinusitis [6], which should be clinically suspected when patients present 3 out of the following 5 criteria: fever >38°C, severe unilateral pain, unilateral purulent rhinorrhea, worsening after initial recovery, and elevated erythrocyte sedimentation rate/C-reactive protein values [1,7,8]. Chronic rhinosinusitis (CRS) is clinically defined as rhinosinusitis in which symptoms persist without resolution for >12 weeks [1].

The incidence of viral ARS (common cold) is estimated to be 2-5 episodes per person per year [9], with that of postviral ARS being about 3-4 per 100 inhabitants per year [10]. The diagnosis of ARS is based on the clinical history and supported by examination of the ear, nose, and throat (ENT). Microbiology and imaging studies are not recommended in uncomplicated cases [1,11-13]. The treatment for ARS recommended by EPOS is based on symptomatic relief in mild/viral cases (analgesics, saline solution, short courses of nasal decongestants, and phytotherapy), intranasal corticosteroids in moderate/postviral cases, and intranasal corticosteroids plus oral antibiotics in severe/bacterial cases. Short courses (3 days) of oral corticosteroids are also recommended when severe unilateral facial pain is present [1,14,15]. There is no scientific evidence to recommend mucolytics or antihistamines for ARS, except in the case of allergic patients [1]. Although ARS is usually self-limiting and considered a low-risk disease, considerable economic resources are devoted to its management, thus creating a heavy burden for public health [2,16-20].

The PROSINUS study (PROspective epidemiological study about the diagnosis and therapeutic management of Acute RhinosINUSitis in otorhinolaryngology clinics in Spain) analyses different aspects of treating ARS in Spain. The results are published in 2 manuscripts. In a recent publication [21], we reported overuse of diagnostic tools and medications prescribed by primary care physicians and ENT specialist in nonbacterial and uncomplicated ARS. Based on the EPOS recommendations, we identified a clear overuse of diagnostic tools, especially plain radiograph (64% of patients), and medications prescribed (71% antibiotics, 56% mucolytics, and 41% antihistamines).

The aim of the present study, the second manuscript resulting from the PROSINUS study, was to quantify the direct medical costs of nonbacterial uncomplicated ARS in Spain. We assessed health care burden according to medical visits, diagnostic tools used, and medications prescribed.

Material and Methods

Study Population and Design

We performed an epidemiological, prospective, real-life, descriptive study of a cohort of patients (N=2610) with acute nonbacterial, uncomplicated ARS in Spain. Patients were classified following the EPOS clinical diagnosis criteria as having viral ARS (common cold, duration <10 days) or postviral ARS (duration ≥10 days and <12 weeks). ENT specialists (N=284) from throughout Spain participated in the study. Each specialist included a mean (SD) of 9.1 (1.8) patients (range, 1-11).

Inclusion criteria: The study population comprised patients of both sexes aged ≥18 years who visited the ENT clinic with ARS symptoms according to the EPOS Consensus, namely, "acute onset of two or more sinonasal symptoms, one of which should be either nasal congestion/obstruction/blockage or nasal discharge/postnasal drip, as well as facial pain/pressure and/or reduction/loss of smell".

Exclusion criteria: We excluded patients already diagnosed with chronic rhinosinusitis (CRS) who experienced an exacerbation, patients with ≥3 criteria for acute bacterial rhinosinusitis according to EPOS, and patients who were not able to attend follow-up visits or had a high risk of dropout.

Patients attended 2 visits, Visit 1 at inclusion and Visit 2 after 2-4 weeks. The items recorded at Visit 1 were diagnostic tools used and medications prescribed (by general practitioners), as well as the number of medical visits (scheduled visits to primary and secondary care and emergency visits) before the inclusion date. All patients had symptoms at Visit 1. The items recorded at Visit 2 were duration of the episode (in days), when the episode resolved, and classification as viral or postviral ARS. We also recorded diagnostic tools used and medications prescribed (by ENT specialists) between Visits 1 and 2, as well as the number of medical visits between Visit 1 and Visit 2. If the episode had not resolved at Visit 2, patients attended a third visit to establish the exact duration of the episode and were classified as having postviral ARS (up to 12 weeks) or CRS (more than 12 weeks).

The Ethics Committee of our institution (Hospital Clinic, Barcelona, Spain) approved the study, and all patients provided their signed informed consent.

Outcomes

Demographic characteristics, such as age and sex, were recorded at Visit 1. Disease severity was recorded using a visual analog scale (VAS, 0-10 cm), with patients classified as having mild ARS (VAS 0-3 cm), moderate ARS (VAS >3-7 cm), or severe ARS (VAS >7-10 cm). The duration of the episode (in days) using EPOS criteria was also recorded, with patients classified as having viral ARS (≤10 days) or postviral ARS

(>10 days). A number of additional outcomes were assessed and reported in our previous publication [21].

Diagnostic tools: Rhinoscopy and nasal endoscopy were considered as being included in the medical visit with no additional cost. At Visit 1 (before inclusion) and at Visit 2 (during the study), the use of different diagnostic tests (sinus x-ray, sinus computed tomography [CT], bacterial culture, anterior rhinomanometry, acoustic rhinometry, peak nasal inspiratory flow, subjective olfactometry [Barcelona Smell Test–24 Odors]), and skin prick test results were also recorded. The unit cost of each diagnostic test was obtained from the cost database of Hospital Clinic de Barcelona (2017 Rate Cost), the total cost of diagnostic tests per episode being calculated accordingly.

Medications prescribed: The medications prescribed (nasal corticosteroids, nasal saline irrigation, phytotherapy, antibiotics, nasal decongestants, antihistamines, and mucolytics) and over-the-counter medications were recorded at Visit 1 and Visit 2. For the cost analysis, it was assumed that a patient would consume only 1 pack of each type of drug per episode. The unit cost of each medication was obtained from the Medicine Database of the General Council of the Spanish Official College of Pharmacists [22], the total cost of medications prescribed per episode being calculated accordingly. We also performed a comparison between the cost of correct and incorrect treatment, following the EPOS consensus, considering correct treatment for viral ARS to be nasal decongestants, nasal saline and/or phytotherapy, and, potentially, antihistamines (for allergic rhinitis), while antibiotics and nasal corticosteroids are not recommended. For postviral ARS, the treatments considered correct were nasal corticosteroids and, eventually, nasal decongestants, nasal saline, phytotherapy, and/or antihistamines (for allergic rhinitis). Since the disease studied was nonbacterial uncomplicated postviral ARS, antibiotics are not recommended.

Medical visits (scheduled with the primary care physician or ENT specialist and emergency visits) were also recorded during the ARS episode, while “study visits” were excluded from the costs. The unit cost of each visit was obtained from the database of the Hospital Clinic de Barcelona (2017 Rate Cost), the total cost of visits per episode being calculated accordingly.

Only direct medical costs were included in this analysis. Other direct costs, such as transport to the office, and indirect costs (absenteeism and presenteeism) were not assessed owing to the low number of patients reporting data. Unit costs (in euros) applied to specific health care resources (medical visits, diagnostic tools, and medications prescribed) are reported in Table 1.

Extrapolated outcomes: Given that Spain has a population of 46.7 million inhabitants [23], and according to epidemiological data (considering 2 viral episodes per person and year and 3 postviral episodes per 100 inhabitants per year), more than 90 million episodes of viral ARS (common cold) and 1.4 million episodes of postviral ARS are recorded each year. To extrapolate the results of the PROSINUS study to the total cost of ARS in the Spanish Health System, we considered different percentages of ARS patients consulting with their doctor: 3 for viral ARS (10%, 25%, and 33%) and 2 for postviral ARS (50% and 100%).

Table 1. Direct Costs of Acute Rhinosinusitis Used in the PROSINUS Study Analysis

Items	Cost, €
Visits to the doctor (per visit)^a	
Emergency visit	223.00
Outpatient visit	137.00
Diagnostic tests (per procedure)	
Sinus x-ray	23.00
Sinus computed tomography scan	127.00
Microbiological culture	23.00
Anterior rhinomanometry	90.00
Acoustic rhinometry	16.00
Peak nasal inspiratory flow	16.00
Olfactometry (BAST-24)	227.00
Skin prick test	35.00
Drug therapy (per package)^b	
Antibiotic	16.30
Intranasal corticosteroid	14.59
Oral H ₁ antihistamine	9.48
Nasal decongestant	4.56
Mucolytic	4.31
Saline solution	2.20
Phytotherapy	26.00

Abbreviation: BAST-24, Barcelona Smell Test–24 Odors.

^aHospital Clinic Barcelona rate cost 2017

^bBOTPLUS 2011

Statistical Analysis

The costs of medical visits, diagnostic tests, and drugs were calculated from onset to the end of the ARS event for each patient. The cost of drugs was calculated taking into account the unit cost per pack and the dose required.

A descriptive analysis was performed, with values expressed as mean (SD) or percentages, as appropriate. The *t* test and χ^2 test were used to compare continuous and categorical data, respectively, between the viral and postviral ARS groups. *P* values <.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using Stata version 15.

Results

Sociodemographic Characteristics

Of the initial 1678 patients included at Visit 1, 1362 were considered eligible for the study (Figure 1). Patients were classified into 3 groups according to the duration of symptoms: 36% (n=494) had common cold/viral ARS, 63% (n=857) had postviral ARS, and only 1% (n=11) had CRS. Patients with CRS were excluded from this analysis; therefore, the final sample size for the cost analysis was 1351 patients.

More women (53%) than men (47%) participated in the PROSINUS study, with a similar ratio in terms of viral and postviral ARS. According to the VAS score, few patients presented with mild ARS, and a similar proportion of patients presented with moderate or severe ARS. The participants' educational level was also similar in both groups (Table 2).

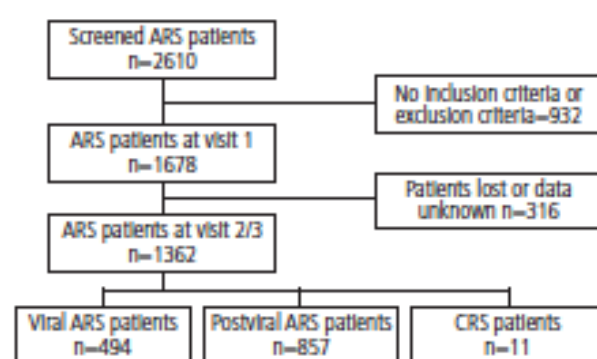


Figure 1. Flow-chart of participants in the PROSINUS study. Three rhinosinusitis phenotypes were obtained: viral ARS (common cold, 36%), postviral ARS (63%), and chronic rhinosinusitis (1%). ARS indicates acute rhinosinusitis. Figure modified from reference 18.

Table 2. Characteristics of Acute Rhinosinusitis (ARS) Patients Included in the PROSINUS Study

	Viral ARS (n=494)	Postviral ARS (n=857)	P Value
Mean (SD) age, y	42.2 (14.3)	42.6 (14.1)	.6871 ^a
Sex, No. (%)			
Male	234 (47)	375 (44)	.3534 ^b
Female	237 (48)	446 (52)	
Unknown	23 (5)	36 (4)	
Severity, No. (%)			
Mild	17 (3)	9 (1)	.0133 ^b
Moderate	254 (51)	432 (50)	
Severe	214 (43)	404 (47)	
Unknown	9 (2)	12 (1)	
Educational level, No. (%)			
Without/incomplete	45 (9)	84 (10)	.1842 ^b
Primary/secondary	219 (44)	415 (48)	
University/upper grades	225 (46)	355 (41)	
Unknown	5 (1)	3 (0)	

^at test (unpaired)

^bχ² test

Patient characteristics were fully described in our previous publication [21].

Cost Analysis

The overall direct costs for medical visits, diagnostic tools, and medications prescribed per episode and patient were higher in postviral ARS (€441.1 [344.3], $P < .001$) than in viral ARS (€322.3 [301.2]). Regarding viral ARS, the direct costs of severe episodes were higher (€386.1 [327.7], $P < .0001$) than those of moderate ARS (€275.3 [274.7]) and mild ARS (€220.4 [167.2]). Regarding postviral ARS, the direct costs of severe episodes were also higher (€499.5 [382.6], $P < .0001$) than those of moderate episodes (€384.5 [290.4]) and mild episodes (€310.5 [242.6]). The difference between mild disease (€220.34 [167.2] for viral; €310.5 [242.6] for postviral) and

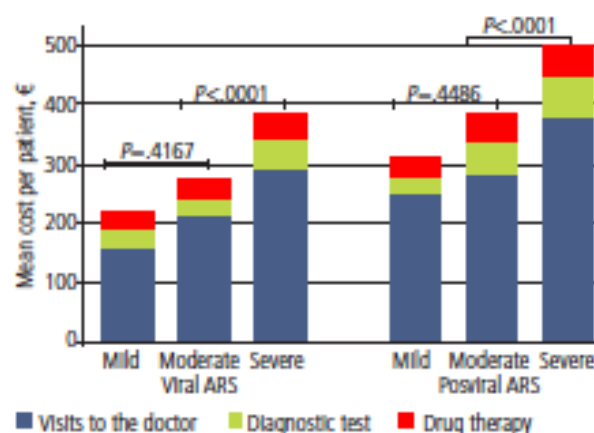


Figure 2. Direct costs of ARS according to disease duration and severity. Bars represent the cost (in euros) per ARS episode and patient in each level of severity for both viral ARS (common cold) and postviral ARS. ARS indicates acute rhinosinusitis.

moderate disease was not statistically significant in either the viral or the postviral group (Figure 2).

Medical visits: Besides the study visits, almost all patients (82%) attended at least 1 additional medical visit. Approximately 1 out of 4 patients with viral ARS and postviral ARS attended an emergency visit, with no difference between the groups (24% and 26%, respectively). More postviral than viral ARS patients also attended a scheduled visit with the ENT specialist (48% vs 35%, $P < .001$) or with the primary care physician (60% vs 48%, $P < .001$) (summarized from reference 21). The medical visits were the item with the highest associated cost, at €245.0 (265.4) and €328.4 (301.9) for viral and postviral ARS, respectively ($P < .001$) (Table 3). Concerning severity, the direct costs related to medical visits for severe postviral ARS were higher (€377.5 [340.4]) than for moderate disease (€270.5 [247.6]) and mild disease (€251.3 [197.5]) ($P < .0001$). The difference between severity groups regarding viral ARS episodes was also significant (€157.2 [135.8] for mild disease, €210.8 [251.7] for moderate disease, and €292.3 [281.6] for severe disease; $P < .0014$) (Figure 2, in blue).

Diagnostic tools: The most frequently diagnostic tools used were anterior rhinoscopy/nasal endoscopy (76%), x-ray (64%), CT scan (18%), and microbiology cultures (7%), all of which were performed more frequently ($P < .002$) in postviral ARS than in viral ARS (summarized from reference 21). The costs of the diagnostic tools used were significantly higher in postviral ARS (€61.7 [78.8]) than in viral ARS (€38.1 [64.0]) ($P < .001$) (Table 3). The direct costs related to diagnostic tools for viral ARS were €31.9 (51.1) for mild episodes, €28.5 (48.3) for moderate episodes, and €49.6 (79.2) for severe episodes ($P < .0018$). For postviral ARS, the costs were €25.7 (60.6) for mild episodes, €50.6 (72.4) for moderate episodes, and €69.5 (85.2) for severe episodes ($P < .0152$) (Figure 2, in green).

Medications prescribed: All medications, except phytotherapy, were more frequently prescribed ($P < .05$) in postviral ARS than in viral ARS as follows: oral antibiotics

Table 3. Direct Costs of ARS According to Disease Duration

	Viral ARS (n=494)		Postviral ARS (n=857)		P Value ^d
	Counts ^a	Cost, € ^b	Counts ^a	Cost, € ^b	
Visits to the doctor, mean (SD)					
Emergency visits	0.30 (0.67)	67.3 (148.3)	0.33 (0.62)	73.38 (138.3)	.4459
Outpatient visits	1.30 (1.55)	177.8 (212.4)	1.86 (1.90)	254.98 (260.4)	<.0001
Total visits	1.60 (1.72)	245.0 (265.4)	2.19 (2.03)	328.4 (302.0)	<.0001
Diagnostic tests, mean (SD)					
Sinus x-ray	0.73 (0.86)	16.8 (19.7)	0.99 (0.88)	22.7 (20.2)	<.0001
Sinus CT	0.13 (0.34)	15.9 (43.6)	0.23 (0.46)	29.8 (58.9)	<.0001
Microbiological culture	0.04 (0.21)	0.9 (4.9)	0.10 (0.35)	2.3 (8.0)	.0004
Anterior rhinomanometry	0.01 (0.10)	0.9 (9.0)	0.01 (0.13)	1.2 (11.9)	.6918
Acoustic rhinometry	0.01 (0.10)	0.1 (1.6)	0.00 (0.05)	0.04 (0.8)	.3575
Peak nasal inspiratory flow	0.00 (0.06)	0.06 (1.0)	0.00 (0.03)	0.02 (0.6)	.2788
Olfactometry (BAST-24)	0.01 (0.10)	1.4 (22.8)	0.01 (0.11)	2.1 (24.4)	.5829
Skin prick test	0.06 (0.30)	2.0 (10.5)	0.11 (0.34)	3.8 (11.9)	.0042
Total diagnostic tests	0.98 (1.15)	38.1 (64.4)	1.46 (1.32)	61.9 (78.8)	<.0001
Drug therapy, mean (SD)					
Antibiotics	0.79 (0.71)	12.9 (11.6)	0.98 (0.69)	16.0 (11.2)	<.0001
Intranasal corticosteroids	0.41 (0.56)	6.1 (8.2)	0.65 (0.66)	9.4 (9.7)	<.0001
Oral H ₁ antihistamines	0.35 (0.55)	3.3 (5.2)	0.55 (0.66)	5.2 (6.2)	<.0001
Nasal decongestants	0.43 (0.59)	2.0 (2.7)	0.57 (0.65)	2.6 (2.9)	.0002
Mucolytic	0.55 (0.63)	2.4 (2.7)	0.72 (0.67)	3.1 (2.9)	<.0001
Saline solution	0.46 (0.61)	1.0 (1.3)	0.66 (0.68)	1.5 (1.5)	<.0001
Phytotherapy	0.45 (0.56)	11.6 (14.4)	0.50 (0.58)	13.0 (15.1)	.0941
Total drug therapy	3.45 (2.13)	39.2 (25.9)	4.63 (2.22)	50.8 (25.3)	<.0001
Total cost, mean (SD)	-	322.3 (301.2)	-	441.1 (344.3)	<.0001

Abbreviations: ARS, acute rhinosinusitis; BAST-24, Barcelona Smell Test – 24 Odors

^aArithmetic mean (SD) of medical visits, diagnostic tests, and drug packages per patient

^bArithmetic mean (SD) of cost per episode and patient.

^dt test comparing mean costs between viral and postviral ARS.

(62% vs 76%), nasal corticosteroids (38% vs 54%), antihistamines (31% vs 46%), nasal decongestants (38% vs 48%), mucolytics (48% vs 60%), nasal saline (40% vs 54%), and nasal phytotherapy (41% vs 46%) (summarized from reference 21). The costs related to the medications prescribed were higher in postviral ARS (€50.83 [25.30], $P < .001$) than in viral ARS (€39.2 [25.9]) (Table 3). The differences in direct costs related to the medications prescribed were also statistically significant between the severity groups. For viral ARS, the costs were €31.3 (21.6) for mild episodes, €36.1 (24.1) for moderate episodes, and €43.8 (27.8) for severe episodes ($P = .0023$). For postviral ARS, the costs were €33.5 (12.7) for mild episodes, €49.4 (25.8) for moderate episodes, and €52.5 (24.8) for severe episodes ($P < .0239$) (Figure 2, in red). Regarding over-the-counter medications, close to half a pack of medication was observed in both groups, at a cost of around €3, with no statistically significant differences. The most frequent over-the-counter products were nasal decongestants and nasal saline. For all the groups and for all the medications, the cost of over-the-counter medications was significantly lower than that of prescribed medications (data not shown). When we compared correct and incorrect treatment, a higher cost for incorrect treatment was observed (Table 4).

Extrapolated direct costs of ARS in Spain per year: As explained in Material and Methods, we extrapolated the annual direct cost of ARS in Spain considering the percentages of ARS patients consulting their doctor. According to this estimate, the annual direct costs of postviral ARS in Spain would be ~€300 or ~€600 million, while the annual direct cost of common cold would be ~€2900, ~€7200, or ~€9700 million, depending on the percentage of patients consulting with their doctors (Table 5).

Discussion

The main findings of the PROSINUS cost analysis can be summarized as follows: (1) the overall direct costs of postviral ARS (~€440) were higher than those of viral ARS (~€320); (2) the direct costs of severe viral ARS (~€380) were higher than those of moderate (~€275) and mild (~€220) viral ARS; (3) the direct costs of severe postviral ARS (~€500) were higher than those of moderate (~€380) and mild (~€310) postviral ARS; and (4) two thirds of the overall direct costs of ARS resulted from medical visits (~€245 in viral ARS and ~€330 in postviral ARS), followed by the use of diagnostic tools (~€40 and ~€60), and medications prescribed (~€40 and ~€50), respectively.

Table 4. Comparison Between the Cost of Correct and Incorrect Medication for Treating Viral and Postviral Nonbacterial Uncomplicated ARS

	Correct medication (n=120) Cost (€)*	Incorrect medication (n=1231) Cost (€)*	P value ^b
Viral ARS (n=494)			
Antibiotics	0.00 (0.00)	13.92 (11.43)	<.0001
Nasal corticosteroids	0.00 (0.00)	6.52 (8.28)	.0001
Antihistamines	4.33 (6.23)	3.22 (5.11)	.2228
Nasal decongestants	3.00 (2.91)	1.90 (2.64)	.0188
Mucolytics	1.60 (2.36)	2.43 (2.74)	.0813
Nasal saline	1.63 (1.45)	0.96 (1.32)	.0042
Phytotherapy	23.03 (16.41)	10.71 (13.91)	<.0001
Total drug therapy	33.59 (13.61)	39.66 (26.56)	.1821
Postviral ARS (n=857)			
Antibiotics	0.00 (0.00)	17.80 (10.38)	<.0001
Nasal corticosteroids	9.96 (9.87)	9.35 (9.65)	.5872
Antihistamines	6.36 (6.61)	5.12 (6.16)	.0817
Nasal decongestants	2.84 (2.90)	2.55 (2.95)	.3863
Mucolytics	2.54 (2.60)	3.18 (2.90)	.0491
Nasal saline	1.68 (1.58)	1.42 (1.49)	.1334
Phytotherapy	17.44 (17.20)	12.49 (14.77)	.0041
Total drug therapy	40.81 (17.04)	51.93 (25.82)	.0001

Abbreviation: ARS, acute rhinosinusitis.

*Arithmetic mean (SD) per patient.

^bt test comparing mean costs.

Table 5. Estimated Direct Costs of Viral and Postviral ARS per Year in Spain by Percentage of Patients Who Consult Their Doctor

Viral ARS	10%	25%	33.3%
Medical visits	2205	5513	7350
Diagnostic tools	343	857	1143
Treatment	353	882	1176
TOTAL	2901	7252	9669
Postviral ARS			
	50%	100%	
Medical visits	230	460	
Diagnostic tools	43	87	
Treatment	36	71	
TOTAL	309	618	

Abbreviation: ARS, acute rhinosinusitis.

*All values expressed in millions of euros.

Other authors have also found the main part of direct costs of ARS to be attributable to medical visits [16].

In the present study, we only analyzed patients with ARS episodes who were consulting a physician, while in real life, an unknown proportion of patients affected by viral or postviral ARS never consult a doctor. The patients consulting a doctor probably have more severe symptoms, thus entailing a risk of bias when extrapolating the costs of ARS to the general population. In a recent study in children in the Netherlands aged up to 4 years, Peetoom et al [24] described how ~70%

of those with infectious symptoms such as runny nose, stuffed nose, sneezing, or cough never consult a doctor. Despite the risk of bias, analysis of the proportions of patients consulting doctors enables us to extrapolate a total cost of postviral ARS of between €300 and €600 million and between €2900 and €9700 million for common cold, ie, considerably high (Table 5). These values account for 3% of the 2019 gross domestic product of Spain (€1 244 757 million); therefore, the real cost is probably overestimated, with values being in the upper range. In any case, they do suggest that ARS entails a high economic burden.

Although it has been demonstrated that rhinosinusitis is one of the main diseases responsible for work absenteeism, comparable with chronic bronchitis or allergic rhinitis [16], very few studies have examined the economic burden of ARS. In 1990, the costs attributable to ARS in the US reached US\$3390 million per year [19]. In Europe, a recent study from Sweden reported a total cost of ~€1100 per ARS episode, 75% (~€1000) of this being attributable to indirect costs and 25% (~€265) to direct costs [20]. Although the PROSINUS study did not analyze indirect costs, the estimation based on Stjärne et al [20] revealed that the total cost per episode, including both direct (25%) and estimated indirect (75%) costs, would be ~€1200 per viral episode (common cold) and ~€1700 per postviral ARS episode.

Other studies have analyzed the costs of other nasal inflammatory diseases such as allergic rhinitis and CRS. Colás et al [25] found that the cost attributable to allergic rhinitis in Spain was €2327 per patient and year, being higher for persistent allergic rhinitis (€2656) than for intermittent allergic rhinitis (€1485) and for indirect costs (€1773) than direct costs (€554). In the US, without considering the cost related to endoscopic sinus surgery, direct costs per patient and year for CRS were US\$800 compared with US\$2-3000 for indirect costs [26].

Some studies have also analyzed the costs of other acute inflammatory ENT diseases such as acute otitis media and acute tonsillitis. In 2014, Tong et al [27] reported the direct cost of an acute otitis media episode as being US\$218, while Duarte et al [28] reported a total cost of US\$1685 per patient and year with acute tonsillitis in the pediatric population, including the cost of parental absenteeism. While ARS is an uncomplicated and self-limiting disease, our data confirm that its cost impact is similar to that of other acute inflammatory ENT diseases.

These findings suggest a clear unmet need to reduce the costs of ARS management. Given the need for a decrease in the number of medical visits, health education should be improved in the general population by spreading the message that ARS is a self-limiting and uncomplicated disease requiring only symptomatic treatment in most cases. Visits to the doctor should be limited to severe episodes (ie, high fever, severe facial pain) and complicated episodes (ie, ocular, neurological). On the other hand, the costs associated with diagnostic tests and prescription of medications are directly linked to medical management, with family physicians and ENT specialists the main educational target for decreasing these costs. In their randomized trial from 2012, Svensson et al [17] compared the cost of treating ARS with intranasal corticosteroids and amoxicillin and showed that the cost of the corticosteroid group was much lower. Cramer et al [18] analyzed the annual

cost associated with antibiotic use for ARS between 2006 and 2010, reporting a burden of US\$352 million per year, which decreased dramatically to US\$166 million when clinicians followed guideline recommendations. In this study, we found incorrect treatment to be related to higher costs than correct treatment, the difference being around €6 per patient in viral ARS and around €11 per patient in postviral ARS (Table 4). Therefore, guideline recommendations for appropriate management of ARS should be disseminated in order to avoid overuse of diagnostic tools other than rhinoscopy and nasal endoscopy (ie, imaging, microbiology). By using these measures, ~€40 to ~€80 million could be saved annually for postviral ARS and ~€300 to €1100 million could be saved for the common cold. Regarding prescription of medications, by simply avoiding the use of mucolytics and antihistamines, which are not recommended for treatment of ARS, the savings would be from ~€5 to ~€10 million for postviral ARS and from ~€50 to ~€170 million for viral ARS (common cold). Furthermore, avoidance of nonindicated antibiotics might induce significant savings in nonbacterial ARS, ranging from ~€10 to ~€20 million for postviral ARS and from ~€100 to ~€350 million for viral ARS (common cold).

As in most epidemiological studies, our findings are subject to a series of limitations. First, only direct costs were analyzed. However, although costs can vary considerably between countries and cannot therefore be fully extrapolated, if it is considered that direct costs represent only 25% of the overall cost, as stated elsewhere [20], the annual cost in Spain for postviral ARS would range from ~€1200 to ~€2400 million for postviral ARS and from ~€11 600 to €38 600 million for viral ARS (common cold). Second, the study population cannot be considered a random sample, since there was no control over which patients received specific medications or in which patients the diagnostic tests were performed. Third, only medical direct costs were evaluated, while other direct nonmedical costs were not. Moreover, it must be considered that the frequency distribution of severity cannot be applied to the general population, since patients consulting their doctors may have more severe disease than those who decided not to consult. Fourth, the fact that a high number of patients were rejected from the initial screening or lost after Visit 1 may lead to a bias. Our study also has a series of strengths, namely, the high number of patients included, the use of the EPOS definitions of diagnosis as inclusion criteria, the classification into both viral and postviral populations, and the fact that we performed a real-life and prospective study providing physicians with real-world data on management of the disease in daily clinical practice.

In conclusion, while uncomplicated and self-limiting, ARS is associated with a considerable socioeconomic burden for the Spanish Health System. This burden could be decreased with the dissemination of guideline recommendations and implementation of educational programs among patients and physicians (both family physicians and ENT specialists).

Acknowledgments

The authors would like to thank all the participating centers and ENT specialists who participated in the PROSINUS study.

Funding

The PROSINUS study was partially sponsored by an unrestricted research grant from Hartington Pharmaceuticals.

Conflicts of Interest

JM is or has been a member of advisory boards, received speaker fees and clinical trial funding or research grants from Allakos, AstraZeneca, Genentech, GlaxoSmithKline, Menarini, Mitsubishi-Tanabe, MSD, Mylan-MEDA Pharma, Novartis, Sanofi-Genzyme, Regeneron, UCB, and the Uriach Group. The remaining authors declare that they have no conflicts of interest.

Previous Publications

A partial pharmacoeconomic study on the use of phytotherapy in ARS has been published with data from the PROSINUS study [Mullol J, Crespo C, Carré C, Brosa M. Pharmacoeconomics of *Cyclamen europaeum* in the management of acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013;123(11):2620-5]. Another article with data from the PROSINUS study highlights the overuse of diagnostic tools and treatment in viral and postviral ARS, compares management between primary care physicians and ENTs, and compares this management with the main international guidelines [Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open*. 2018;8(1):e018788]. The direct cost data reported in this manuscript have not been previously published in any medical journal. However, partial reports were presented at scientific meetings as oral presentations and poster discussions, as follows:

- 26th Congress of the European Rhinologic Society (ERS), 35th International Symposium of Infection and Allergy of the Nose (ISIAN), and 17th Congress of the International Rhinologic Society (IRS). Stockholm (Switzerland), July 3-7th, 2016.
- Jaume F, Ll Quintó, C Langdon, M López, I Alobid, J Mullol. Abuse of diagnostic tools and therapeutic medications in mild and moderate acute rhinosinusitis in Spain. The PROSINUS study. (Poster Discussion)
- Jaume F, Ll Quintó, C Langdon, M López, I Alobid, J Mullol. Association of different medications used in real-life clinical practice with duration, quality of life, and complications of acute rhinosinusitis. The PROSINUS study. (Poster Discussion)
- XI Congreso de la Sociedad Hispano-Alemana de Otorrinolaringología y Cirugía Cervico-Facial. Dusseldorf, 2-3 May 2016
- Jaume F, Quintó L, Mullol J. Abuso diagnóstico y terapéutico en el manejo de la Rinosinusitis aguda en España. Estudio PROSINUS. (Oral Presentation)

References

1. Fokkens W, Lund V, Hopkins C, Hellings P, Kern R, Reitsma S, et al. EPOS2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.

2. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6 Suppl 1:S22-S209. doi:10.1002/ialr.21695.
3. Schatz M, Zelger RS, Chen W, Yang SJ, Corrao MA, Quinn VP. The burden of rhinitis in a managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:240-7.
4. Helkkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361:51-9.
5. Passioli M, Maggina P, Megremis S, Papadopoulos NJ. The common cold: potential for future prevention or cure. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:413.
6. Benninger MS, Anon J, Mabry RL. The medical management of rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117:541-9.
7. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol*. 1988;105:343-9.
8. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med*. 1996;28:183-8.
9. Turner RB. Epidemiology, pathogenesis and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:531-40.
10. Oskarsson JP, Halldorsson S. An evaluation of diagnosis and treatment of acute sinusitis at three healthcare centers. *Laeknablaðid*. 2010;96:531-5.
11. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, van Wijk RG, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2011;1:2.
12. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*. 1994;330:25-30.
13. Glasler CM, Mallory GB, Steele RW. Significance of opacification of the maxillary and ethmoid sinuses in infants. *J Pediatr*. 1989;114:45-50.
14. Klossek JM, Desmonts-Gohier C, Deslandes B, Cortat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. *Presse Med*. 2004;133(5):303-9.
15. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanavratananich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011;49:264-71.
16. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:392-5.
17. Svensson J, Lundberg J, Olsson P, Stjärne P, Tenhval GR. Cost-effectiveness of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Prim Care Respir J*. 2012; 21(4):412-8.
18. Cramer JD, Kern RC, Tan BK, Peters AT, Evans CT, Smith SS. Potential National Savings From Prescribing Guideline-Recommended Antibiotics for Acute Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2016; 26(3):579-81.
19. Kennedy DW. First line management of sinusitis: a national problem? Overview. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;103:847-54.
20. Stjärne P, Odeback P, Stållberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Respir J*. 2012;21:174-9.
21. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open*. 2018; 31;8(1):e018788.
22. Medicine Database of the General Council of Pharmacists Official Colleges. BOTPLUS. Available at: <http://www.portalfarma.com>. Accessed December 21, 2010.
23. Instituto nacional de estadística (INE) 2018. Available at: https://www.ine.es/prodyser/espaa_cifras/2018.
24. Peetoom K, Crutzen R, Dinant GJ, Cals J. Most preschool children with fever and common infection symptoms do not consult the family physician. *Fam Pract*. 2019; 36(3):371-3.
25. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al. Rhinocconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017;72(6):959-66.
26. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(4):20.
27. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with acute otitis media in the United States during 2008-2014. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):318.
28. Duarte VM, McGrath CL, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Healthcare costs of acute and chronic tonsillar conditions in the pediatric population in the United States. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):921-5.

|| Manuscript received March 30, 2020; accepted for publication June 29, 2020.

|| Francesca Jaume Monroig

Servei d'Otorrinolaringologia
Hospital Comarcal d'Inca
Carretera Vella de Llubí, s/n
07300 Inca, Balears, Spain
E-mail: fjaumemonroig@gmail.com

Joaquim Mullol
E-mail: jmullol@clinc.cat

IV. DISCUSSIÓ.

En la pràctica mèdica diària, sovint hi ha pràctiques que s'hereten de generació en generació, sense que el seu benefici sigui clar o sense que aquest estigui científicament demostrat. En el cas de la rinosinusitis aguda (RSA), sembla evident com els tractaments clàssics, basats per exemple en l'antibioteràpia, cada vegada són més absents en les guies de pràctica clínica, i romanen reservats per a casos concrets amb evidència clara d'infecció bacteriana. De la mateixa manera, exploracions diagnòstiques com la radiografia simple, clàssicament emprada per demostrar la opacitat dels sins paranasals, s'han demostrat molt poc útils en el diagnòstic de la RSA. No obstant, la sensació de que moltes vegades les pràctiques clàssiques dominen sobre les científicament demostrades i, per tant, les recomanades, ens va motivar a dur a terme l'estudi PROSINUS.

La primera passa fou emprar una definició clara de RSA, cosa que malgrat estar clarament definida a les guies EPOS, no sempre és realitzada de forma metòdica en la pràctica clínica diària. Així, es va proposar a especialistes ORL de tot l'Estat Espanyol, incloure tots aquells pacients que acudien a la seva consulta durant un temps determinat amb símptomes compatibles amb RSA, determinar la seva duració i gravetat, i analitzar quines proves diagnòstiques i medicacions prescrites s'havien fet fins aquell moment pel/per la metge/sa d'atenció primària, recollint també aquestes dades després de la visita de l'ORL inclusor/a.

Una vegada recollida la informació, l'anàlisi es va centrar en primer lloc en dades epidemiològiques, classificant la RSA en viral i post-viral (segons EPOS), tot buscant algun factor associat a presentar els quadres de RSA més persistents, i analitzant la gravetat i l'afectació de la qualitat de vida en cada cas. Ja com a segona tasca ens endinsàrem en la quantificació de les proves diagnòstiques realitzades i medicacions prescrites tant per part dels/de les metges/es d'atenció primària com dels/de les especialistes ORL. Un cop fet això vam intentar analitzar possibles associacions entre els diferents tractaments rebuts i la durada de la malaltia, la seva gravetat o l'aparició de complicacions. La fase final fou analitzar els costos directes de la malaltia en quant a visites mèdiques, proves realitzades i medicacions prescrites, fent a més a més una

estimació dels costos indirectes.

Les troballes més significatives es poden resumir en els següents punts:

- a. El percentatge de cronificació de la RSA és molt baix (1%).
- b. Treballar en ambients mal ventilats és un factor de risc per a desenvolupar una RSA post-viral.
- c. Tant la RSA viral com la post-viral suposen un impacte significatiu sobre la qualitat de vida dels pacients.
- d. Els casos més greus s'associen a una major pèrdua d'olfacte, dolor facial i afectació en la qualitat de vida.
- e. Gairebé la meitat dels/de les metges/ses de capçalera i un terç dels especialistes ORL van demanar una radiografia simple de sins paranasals.
- f. Es van receptar antibiòtics, al voltant d'un 60% en la RSA viral i d'un 75% en els casos post-virals.
- g. No es va trobar cap relació entre l'ús o no d'antibiòtics i la presència de símptomes suggestius de complicació.
- h. L'ús del *Cyclament europaeum* s'associa amb una menor durada de la RSA no complicada.
- i. El casos post-virals i els casos greus s'associen a més costos directes que els quadres virals i més lleus.
- j. Els costos anuals de la RSA a Espanya, incloent costos directes i indirectes, podrien suposar fins a un 3% del PIB.
- k. La major part dels costos directes s'atribueix a les visites mèdiques.
- l. Els costos es podrien reduir si tant els/les metges/ses d'atenció primària com els/les especialistes ORL seguissin més fidelment les recomanacions de les guies clíniques (EPOS).

1. Epidemiologia.

Al classificar la RSA en viral (durada menor a 10 dies) i post-viral (durada igual o superior a 10 dies), vam poder quantificar la durada mitjana d'aquests dos fenotips, essent la durada de la RSA viral de 6 dies (IC 95%: 5,9-6,2) i la de la RSA post-viral de

16,5 dies (IC 95%: 15,8-17,3).

El percentatge de cronificació detectat fou molt baix, només de l'1%, reforçant la idea que la RSA és una malaltia majoritàriament auto-limitada. De fet hi ha estudis que demostren com un 80% d'episodis de RSA es resolen sense cap tipus de tractament (Wang 2011).

Buscant factors de risc associats a presentar quadres post-virals, només es va detectar com a tal el fet de treballar en ambients mal ventilats (OR: 2,26). No obstant, altres estudis han demostrat també una associació entre els mesos més freds de l'any i la probabilitat de presentar RSA, o amb el fet d'estar en contacte amb persones amb símptomes respiratoris (Van Gangelonk 2005).

2. Gravetat i qualitat de vida.

Quan a les manifestacions clíniques, l'obstrucció nasal i la rinorrea foren els símptomes dominants, al ser un d'ells imprescindible per al diagnòstic de RSA. Cal destacar en aquest apartat com la presència de pressió/dolor facial i de pèrdua d'olfacte, va ser significativament més elevada en els casos greus que en els moderats o lleus. Així, els casos greus s'han associat a més pèrdua de l'olfacte, dolor/pressió facial i afectació de la qualitat de vida.

Quan a la qualitat de vida, destaca el fet que tant la RSA viral com la post-viral suposen un impacte important en la qualitat de vida, amb puntuacions de SNOT-16 mitjanes de 36 ($\pm 15,3$) i de 38,7 ($\pm 14,2$) respectivament ($p=0,0031$). Aquestes xifres ens permeten deduir com l'impacte és significatiu en els dos fenotips i com, malgrat el refredat comú és una malaltia de resolució més ràpida, també afecta significativament a la qualitat de vida dels que la pateixen.

Cal destacar que la utilització de l'EVA per classificar la RSA en funció de la gravetat no ha estat validada, tot i que ha estat validada i emprada en molt estudis de RSC per determinar la classificació de gravetat, així com recomanada pel consens. L'estudi PROSINUS ha estat doncs un dels pioners en el seu ús en RSA. Quan a la gravetat, i

seguint amb la mateixa línia de l'afectació de la qualitat de vida, cal comentar com la distribució de casos lleus, moderats i greus fou similar en els dos fenotips de RSA viral (refredat comú) i post-viral, mostrant com no tota RSA viral és lleu, i no tota RSA post-viral és moderada o greu. A més a més, al recollir els símptomes sospitosos de presentar alguna complicació, no es van trobar diferències significatives amb els tres grups de gravetat, suggerint que no per tenir una malaltia més greu hi ha una major probabilitat de complicacions. En canvi, sí que es van detectar més símptomes suggestius de complicació en la RSA post-viral que en la viral.

Diferents estudis han demostrat una afectació significativa de la qualitat de vida en pacients amb RSA, la qual millora significativament amb l'ús de fàrmacs com els corticoides intranasals (Bachert 2007) o els antibiòtics (Ahouvo-Saloranta 2008). El nostre estudi ha demostrat però que la qualitat de vida millora significativament amb independència dels tractaments emprats, amb una puntuació mitjana a la visita 1 de 37,7 i a la visita 2 de 15,3 ($p < 0,0001$), reforçant la idea de que es tracta d'una malaltia auto-limitada.

3. Diagnòstic

Tot i que les principals guies de diagnòstic i tractament, incloses les guies EPOS (Fokkens 2020) i ICAR (Orlandi 2021), deixen clar que el diagnòstic de la RSA és clínic, basant-se en la història clínica i recolzant-se en la exploració endonasal, a l'estudi PROSINUS s'evidencia com tant els/les especialistes ORL com els/les metges/ses d'atenció primària segueixen realitzant un elevat nombre de proves diagnòstiques, especialment de radiografies simples de sins paranasals, mentre que deixen de fer exploracions més necessàries com la rinoscòpia anterior o l'endoscòpia nasal. Així doncs, només un 27% de metges d'AP i un 68% d'especialistes ORL van realitzar una exploració endonasal, mentre que gairebé la meitat de metges d'AP (45%) i una tercera part (36%) dels especialistes ORL van demanar una Rx simple de sins paranasals, augmentant considerablement aquest percentatge en els casos més greus. Aquest fet sorprèn si tenim en compte que la Rx de sins paranasals ha demostrat tenir una baixa sensibilitat i especificitat (McAllister 1989), i considerant que ja fa gairebé 3 dècades (1994) es va demostrar com la ocupació dels sins

paranasals no era útil per predir la presència de RSA bacteriana, ja que la majoria de pacients amb refredat comú tenien una ocupació de sins paranasals a la TC (Gwaltney 1994).

4. Tractament

Quan a les opcions terapèutiques, les guies internacionals (EPOS i ICAR) recomanen basar-se en un tractament simptomàtic (sobretot analgèsics, rentats nasals i corticoides intranasals) reservant la prescripció d'antibiòtics per als casos de RSA greu amb sospita d'infecció bacteriana o davant la presència de complicacions (Fokkens 2020). Així doncs, la principal dificultat en el diagnòstic clínic recau en diferenciar la RSA bacteriana de la no bacteriana. La guia EPOS (Fokkens 2020) recomana basar-se en criteris clínics recolzats per una analítica, considerant la presència de RSA bacteriana quan hi ha al menys 3 dels següent símptomes i signes: febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, dolor facial unilateral greu, rinorrea purulenta unilateral, "malaltia doble" (empitjorament després de una millora inicial) i/o augment de la PCR ó VSG. A l'estudi PROSINUS, malgrat que els malalts sospitosos de patir una RSA bacteriana foren exclosos de l'estudi, els antibiòtics foren els fàrmacs més emprats, receptats a un 62% dels casos virals i a un 76% dels casos post-virals, i tant pels/per les metges/es d'AP com pels/per les especialistes ORL.

D'altra banda, si analitzem per quin motiu es prescriuen antibiòtics en els centres d'atenció primària, destaca com un 4% del total són prescrits a pacients amb diagnòstic de RSA (Smith 2013). Revisant la literatura, són varis els articles que assenyalen l'abús d'antibiòtics en el tractament de la RSA, predominantment per part dels metges d'AP (Taula 2) que són els que solen veure aquesta patologia. Una possible explicació d'aquest fet podria ser l'associació incorrecta del terme "sinusitis" amb el de "RSA bacteriana" (Steurer 2009). En aquest sentit és important destacar com l'ús d'antibiòtics s'associa no només a possibles efectes adversos no desitjats sinó també a un augment de resistències als antibiòtics, situació en la que l'Estat Espanyol destaca negativament a nivell europeu (Goosens 2005, Bell 2014). Les resistències als antibiòtics provoquen una elevada morbimortalitat per gèrmens resistents i se'ls atribueix un elevat cost econòmic (Smith 2013, de Kraker 2011,

Carter 2017), essent important evitar el seu ús excepte pels casos on el seu benefici sigui clar i basat en evidències científiques. Val a destacar com a l'estudi PROSINUS el fet de estar tractat amb antibiòtics no es va associar a una menor presència de símptomes suggestius de complicació, recolzant les troballes d'altres estudis que afirmen que la incidència de complicacions en la RSA és molt baixa (Hansen 2012) i en tot cas independent de l'ús d'antibiòtics.

Taula 3. Percentatge d'ús de les diferents mediacions per al tractament de la Rinosinusitis Aguda (RSA) en funció dels països.

	FENOTIPS / ESPECIALITATS		CINS (%)	AB (%)	MUC (%)	anti-H ₁ (%)
Hansen 2014 (Dinamarca)	RSAB / AP		20	70	-	-
Hoffman 2011 (Països Baixos)	RSA / AP lleu		19	20	5	7
	moderada		37	34	5	7
	greu		28	84	3	5
Klossek 2011 (França)	RSA - AP		39	86	45	-
Stjärner 2012 (Suècia)	RSA >7dies / AP		91	60	-	-
Wang 2011 (Àsia)	RSA	AP	45-50-56	73-87-92	61-68-60	91-81-82
	- lleu	ORL	61-63-66	89-96-97	69-68-71	75-68-70
	- moderada	PED	53-56-67	68-83-97	67-68-61	100-83-88
	- greu					
Smith 2013 (EUA)	RSA	AP	-	84	-	-
		ORL	-	55	-	-
Jaume 2018 (Espanya)	RSA viral	AP	19	45	39	22
		ORL	22	34	16	13
	RSA post-	AP	31	57	48	29

	viral	ORL	34	41	24	27
--	-------	-----	----	----	----	----

RSA: rinosinusitis aguda; RSAB: rinosinusitis aguda bacteriana; AP: atenció primària; ORL: otorinolaringologia; PED: pediatria; CINS: corticoides intranasals; AB: antibiòtics; MUC: mucolítics; anti-H₁: antihistamínics.

A part dels antibiòtics, destaca un ús considerable tant de mucolítics com de antihistamínics, fàrmacs que no han demostrat cap eficàcia en el tractament de la RSA, estant els antihistamínics recomanats només en aquells casos on hi ha una base al·lèrgica ben documentada (Fokkens 2020).

L'ús dels corticoides intranasals segueix essent un tema controvertit en el tractament de la RSA vírica però la majoria de guies els recomanen per tractar la RSA moderada i greu (Hayward 2012), tenint un paper clar en la RSA postviral a l'haver demostrat la seva superioritat no només en front a placebo (Dolor 2001) sinó també en comparació amb l'antibioteràpia (Keith 2012). A més a més, la seva eficàcia és més evident quan s'empren a dosis altes (≥ 800 µg/dia) i durant períodes de temps llargs (almenys 3 setmanes) (Haward 2012). Així doncs, tot i ser el tractament que més eficàcia ha demostrat per tractar la RSA post-viral, sorprèn la seva reduïda prescripció tant pels/per les metges/ses d'AP com pels/per les especialistes ORL, essent emprats només en la meitat dels pacients amb RSA post-viral. Cal esmentar que a l'estudi PROSINUS es va observar una associació entre la prescripció de corticoides intranasals i una major durada de la malaltia (OR: 1,07; IC95%: 1,02 – 1,12; p= 0,0048). Fent una correcta interpretació d'aquesta associació cal tenir en compte que al tractar-se d'un estudi en pràctica clínica (vida real), i no d'un estudi aleatoritzat, no es pot atribuir una relació causa-efecte entre aquests dos fenòmens. Una possible explicació d'aquest fet seria que els metges decidien prescriure els corticoides intranasals precisament a aquells pacients on els símptomes es manifestaven de forma més persistent.

Finalment, no podem oblidar el paper rellevant de la fitoteràpia en aquesta malaltia. Ja són diversos els compostos naturals que han demostrat eficàcia en el tractament de la RSA, com ara el BNO1016 (Jund 2015), el *Cyclamen europaeum* (Pfaar 2012), el Myrtol o l'Esberitroz (Koch 2016), entre d'altres. En aquest estudi es va trobar una

associació entre l'ús del *Cyclamen europaeum* (administrat en rentats nasals) i una menor durada de la malaltia (OR: 0,95; IC95%: 0,91 - 1,00; p= 0,0480).

5. Costos

En primer lloc cal remarcar, que a l'estudi PROSINUS només vam considerar aquells casos de RSA que consultaven al metge, tot i que en la vida real, són molts els casos de RSA que mai arribaran a la consulta del/de la metge/sa d'AP i encara menys a la de l'especialista ORL. A la població infantil alguns estudis parlen d'un 70% de pacients amb rinorrea, esternuts i congestió nasal que no consulten cap metge (Peetoom 2019). Probablement, els pacients amb RSA que arriben a la consulta són aquells amb símptomes més greus i persistents, i això pot ser un factor de biaix a l'extrapolar els costos a la població general.

Així doncs, a l'estudi PROSINUS el cost directe total mitjà per episodi de RSA fou de 441€ en els casos post-virals i de 322€ en els casos virals, essent els costos més alts atribuïts als casos més greus. Aproximadament dos terços d'aquests costos s'atribuïren a consultes mèdiques, essent la resta relacionats amb les proves diagnòstiques i la prescripció de medicacions.

Al considerar diferents proporcions de malalts amb RSA que consulten al metge en relació amb la incidència de la malaltia (50% i 100% pels casos post-virals, i 10%, 25% i 33,3% pels casos virals), i considerant una incidència de la malaltia de 2 casos per habitant a l'any per a la RSA viral, i de 3 episodis per cada 100 habitants a l'any per a la RSA post-viral, podem estimar que a nivell de l'Estat Espanyol els costos directes estimats de la RSA post-viral poden ser d'entre 300 i 600 milions d'Euros anuals, mentre que el refredat comú (RSA viral) costaria entre 2.900 i 9.700 milions d'Euros anuals. Així, malgrat individualment els casos post-virals suposen un cost més elevat que els virals, l'elevada incidència de la RSA viral fa que sigui aquesta la que associa un major cost anual total. Altres estudis, analitzant costos directes i indirectes, també parlen de xifres molt elevades, als EUA s'ha publicat una estimació de costos d'uns 3.400 milions de Dòlars anuals (Kennedy 1990) mentre que a Suècia s'estimen uns costos totals de 1.100€ per episodi, essent un 75% atribuïble a costos

indirectes (Stjärne 2012) i la resta a directes. Si considerem aquesta proporció com a vàlida, podríem extrapolar uns costos totals a Espanya (directes + indirectes) de 1.236 a 2.472 milions d'Euros per als casos post-virals i de 11.604 a 38.676 milions d'Euros per als casos virals. Aquestes xifres suposen al voltant del 3% del PIB de l'Estat Espanyol i, tot i que puguin semblar sobreestimades, suggereixen que la RSA suposa un cost molt important per a la nostra societat. Per altra banda, aquests costos són comparables al produïts per altres malalties de l'àrea ORL o fins i tot més elevats que aquestes (Taula 4)

Taula 4. Costos de diferents malalties de l'especialitat d'oto-rino-laringologia.

MALALTIES	COSTOS
Rinitis Al·lèrgica (Espanya, Colás 2017)	2.327 € per pacient i any (directes i indirectes)
Rinosinusitis Crònica (EUA, Rudmik 2017)	10-13.000 milions US\$ (≈ 9-12.000 millions €) per any (directes) 20.000 milions US\$ (≈ 19.000 milions €) per any (indirectes)
Otitis Mitjana Aguda (EUA, Tong 2018)	4.300 milions US\$ (≈ 4100 milions €) per any (directes)
Amigdalitis Aguda (EUA, Duarte 2015)	1.355 milions de US\$ (≈ 1285 milions €) per any (directes i indirectes)

EUA: Estats Units d'Amèrica. US\$: Dòlars d'Estats Units (United States Dollars).
Valor equivalent actual (1 de maig de 2022): 1,00 US\$ = 0,95€ / 1,00€ = 1,05 US\$.

Tots aquests estudis suggereixen que existeix una clara necessitat de reduir els costos de la RSA, una malaltia no complicada i auto resolutive. Quan a la necessitat de reduir els costos directes el primer pas hauria d'anar encaminat a reduir el nombre de visites mèdiques. Això només és possible si s'aconsegueix educar a la població sobre la no necessitat d'acudir a un centre mèdic davant una malaltia que, en la majoria dels casos, només requereix tractament simptomàtic, limitant les visites a aquells casos amb símptomes greus, molt persistents (>10 dies) o suggestius de complicacions oculars i/o cerebrals.

El segon pas seria intentar reduir els costos derivats de proves mèdiques (sobretot de les proves d'imatge) i de les medicacions innecessàries (no indicades per les guies clíniques) i per això és crucial la formació del personal sanitari, tant dels/de les metges/ses d'atenció primària com dels/de les especialistes ORL. En aquest sentit ja s'ha vist com el cost de tractar la RSA amb corticoides intranasals és menor al de tractar-la amb amoxicil·lina (Svenson 2012). De fet els costos relacionats amb l'ús d'antibiòtics es redueixen a la meitat quan els metges segueixen les recomanacions de prescripció de les guies clíniques (Cramer 2016). A l'estudi PROSINUS també s'evidencia com seguir les recomanacions de les guies s'associa a un menor cost, corresponent a uns 6€ d'estalvi per cada episodi viral i d'uns 11€ per cada episodi post-viral. Les dades de l'estudi PROSINUS indiquen que, a nivell de l'estat Espanyol, només amb la reducció de les proves diagnòstiques (exceptuant la rinoscòpia/endoscòpia) es podrien estalviar cada any entre 40 i 80 milions d'Euros en la RSA post-viral i entre 300 i 1.100 milions d'Euros en la RSA viral. D'altra banda, només evitant l'ús de mucolítics i antihistamínics es podrien estalviar cada any de 5 a 10 milions d'Euros en els casos post-virals i de 50 a 170 milions en els casos virals. A més a més, si es deixessin de prescriure antibiòtics als casos sense evidència d'infecció bacteriana es podrien estalviar cada any de 10 a 20 milions en els casos post-virals i de 100 a 350 milions en els casos virals. Així doncs, queda clar que és necessària una correcta difusió de les guies de pràctica clínica en rinosinusitis aguda entre els/les nostres metges/ses d'AP i especialistes en ORL per evitar l'ús excessiu de proves diagnòstiques i de prescripció de medicaments.

Per concloure, independentment de la quantitat final dels costos, el que aquestes xifres posen en evidència és que: a) els costos de la RSA són significativament molt elevats, i b) cal fer un esforç per reduir els costos derivats de l'ús excessiu de visites mèdiques, proves diagnòstiques i prescripcions de medicaments innecessàries.

6. Punts forts i dèbils d'aquesta tesis doctoral

6.1. PUNTS FORTS

- 1) L'elevat nombre de pacients amb RSA inclosos en l'estudi PROSINUS, tant en la forma viral com post-viral, suposa una garantia a l'hora d'extrapolar els resultats a la població general.
- 2) Els criteris d'inclusió estan basats en les definicions epidemiològiques de la guia EPOS, cosa que permet que aquest estudi sigui fàcilment comparable a d'altres que utilitzin la mateixa guia com a referència.
- 3) Es tracta d'un estudi prospectiu i en "vida real" on s'inclouen pacients provinents de la pràctica clínica diària, pel que el maneig de la malaltia dins l'estudi és extrapolable al maneig de la malaltia fora d'ell.
- 4) Sabent que no tots els pacients amb RSA consulten al metge, s'han fet extrapolacions del cost tenint en compte diferents percentatges de pacients que potencialment consultaran al metge, per tal d'intentar extrapolar els costos obtinguts a l'estudi amb els costos reals.

6.2. PUNTS DÈBILS

- 1) La població d'estudi no es pot considerar una mostra obtinguda aleatòriament, ja que no es controla quins pacients reben un tractament o un altre, o a quins es fa una prova diagnòstica o una altra. Per tant els resultats s'han de considerar en termes de "associació" evitant les interpretacions de tipus "causa-efecte".
- 2) El maneig realitzat pels/per les metges/ses d'atenció primària (en una anàlisi retrospectiva) i el fet pels/per les especialistes ORL (en una anàlisi prospectiva) no es pot comparar estrictament, ja que no són tractaments fets en paral·lel, sinó de forma consecutiva (com en la pràctica clínica diària), amb els mateixos pacients però en diferent moments de la malaltia.
- 3) No es van calcular els costos indirectes per l'elevada complexitat que la recollida de dades representava per a un estudi en vida real, tot i que s'ha intentat fer unes

estimacions d'aquests costos prenent com a consideració les proporcions entre costos directes i indirectes observades en altres estudis.

4) Les dades d'aquest estudi es van obtenir l'any 2007. Considerant que des d'aquella data a l'actual les tendències en el maneig poden haver canviat, l'extrapolació dels resultats en el moment actual s'han de fer tenint en compte aquest risc de biaix.

V. CONCLUSIONS

1. Conclusions específiques.

- PRIMER ESTUDI (RECURSOS)
 - La RSA afecta tant a homes com a dones i dura un 6 dies en els casos virals i uns 14 dies en els casos post-virals.
 - Treballar en un ambient mal ventilat s'associa a una major probabilitat de presentar RSA post-viral.
 - Tant els/les metges/ses d'atenció primària com els/les especialistes ORL sol·liciten o fan un elevat nombre de proves diagnòstiques no recomanades, especialment radiografies nasosinusals simples, i prescriuen un elevat nombre de medicaments no recomanats, especialment antibiòtics, mucolítics i antihistamínics.
 - A pesar de ser els fàrmacs més recomanats, a part del tractament simptomàtic, els corticoides intranasals es prescriuen en una proporció baixa de pacients per part dels/de les especialistes ORL però sobretot pels/per les metges/ses d'atenció primària.
 - La prevalença de símptomes suggestius de complicació és molt baixa, tant per als casos virals com post-virals.
 - Els pacients amb RSA tenen una afectació significativa de la seva qualitat de vida, normalitzant-se quan es resol l'episodi.
 - La presa de corticoides intranasals s'associa a una major durada de la RSA mentre que la fitoteràpia s'associa a una menor durada de la RSA.

- SEGON ESTUDI (COSTOS)
 - Els costos directes per cada episodi de RSA post-viral (440€) i viral (320€) són molt elevats, sobretot en la post-viral.
 - Assumint diferents proporcions de malalts amb RSA que acudeixen al metge, podem extrapolar uns costos directes anuals de uns 300 a 600 milions d'Euros per a la RSA post-viral i de uns 3.000 a 10.000 milions d'Euros per a la RSA viral. Assumint que els costos directes suposen un 25% del total, els costos totals anuals per la RSA podrien arribar a entre

1.00 i 2.500 milions d'Euros per als casos post-virals i entre uns 12.000 i 40.000 milions d'Euros per als casos virals.

- Els costos directes, i potencialment els indirectes, es podrien reduir considerablement seguint les recomanacions de les guies clíniques tant quan a l'ús de proves diagnòstiques (sobretot d'imatge) com a l'ús de medicaments (sobretot antibiòtics). Així doncs, és necessària una correcta difusió de les guies clíniques entre els professionals sanitaris per tal d'intentar aquesta reducció de costos.

2. Conclusions generals

• PRIMER ESTUDI (RECURSOS)

Tot i que la RSA no bacteriana i no complicada és una malaltia auto-limitada, que no requereix cap prova diagnòstica específica i que es tracta amb fàrmacs bàsicament simptomàtics, tant els/les metges/ses d'atenció primària com els/les especialistes ORL de l'Estat Espanyol utilitzen massa eines diagnòstiques i prescriuen massa medicaments no recomanats per les guies clíniques de pràctica mèdica.

• SEGON ESTUDI (COSTOS)

La RSA suposa uns costos anuals molt elevats a l'Estat Espanyol, que es podrien reduir de forma considerable mitjançant l'aplicació de les guies clíniques per part dels facultatius sanitaris així com mitjançant campanyes de conscienciació a la població general sobre la benignitat d'aquesta malaltia.

3. Implicacions clíniques:

La RSA és majoritàriament una malaltia auto-limitada i sense infecció bacteriana. Per tant, el seu diagnòstic es basa en la història clínica i en l'exploració endonasal, sense necessitat de fer cap prova complementària llevat de en els casos més greus, amb sospita d'infecció bacteriana o de complicació. De la mateixa manera, tot i que la

fitoteràpia i els corticoides intranasals són una bona opció terapèutica, especialment en els casos post-virals, el tractament es basa en pal·liar els símptomes amb analgèsia i rentats nasals, i no es recomana l'ús de antihistamínics ni mucolítics. L'ús d'antibiòtics tampoc es recomana en els casos no complicats i sense evidència clara d'infecció bacteriana ja que no han demostrat que ajudin a prevenir el risc de complicacions i que el seu ús innecessari s'associa a efectes adversos i a un increment de les resistències, que augmenten de forma significativa la morbimortalitat i el cost associat a infeccions per gèrmens resistents.

En definitiva, és imprescindible doncs prendre consciència d'aquest ús excessiu de proves diagnòstiques i de prescripció de medicacions no recomanades, dotant de les eines adequades als professionals sanitaris per poder millorar el maneig de la RSA i fer-lo més cost-eficient en la pràctica clínica diària.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD000243.
2. ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD008231.
3. Alobid I, Benítez P, Cardelús S, de Borja Callejas F, Lehrer-Coriat E, Pujols L, Picado C, Mullol J. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2014;124(1):50-6.
4. Autio TJ, Koskenkorva T, Leino TK, Koivunen P, Alho OP. Longitudinal analysis of inflammatory biomarkers during acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2017;127(2):E55-61.
5. Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Müller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy.* 2003;58:176-91.
6. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007;45(3):190-6.
7. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13.
8. Benninger MS, Senior BA. The development of the rhinosinusitis disability index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:1175-9.
9. Benninger MS, Appelbaum PC, Denny JC, Osguthorpe DJ, Stankiewicz JA. Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis: the case for pursuing alternative culture methods. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127:7-12.
10. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134:3-9
11. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol.* 1988;105:343-9.
12. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23:392-5.

13. Brandwein, Margaret S. *Textbook of Head and Neck Pathology Volume 1: Nose, Paranasal Sinuses, and Nasopharynx*. 1st ed. 2016. *Cham: Springer International Publishing*, 2016. Web.
14. Bruno C, Sanchez Hidalgo C. *Dislalias*. A: Peña Casanova J. *Manual de Logopedia*. Barcelona: *Masson*. 2001.
15. Bushdid C, Magnasco MO, Vosshall LB, Keller A. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science*. 2014;343(6177):1370-2.
16. Carter D, Charlett A, Conti S, Robotham JV, Johnson AP, Livermore DM, et al. A risk assessment of antibiotic pan-drugresistance in the UK: Bayesian analysis of an expert elicitation study. *Antibiotics*. 2017;6:9.
17. Cole P. Physiology of the nose and paranasal sinuses. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998;16:25-54.
18. Cramer JD, Kern RC, Tan BK, Peters AT, Evans CT, Smith SS. Potential national savings from prescribing guideline recommended antibiotics for acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2016;26(3):579–81.
19. de Borja Callejas F, Martínez-Antón A, Alobid I, Fuentes M, Cortijo J, Picado C, Roca-Ferrer J, Mullol J. Reconstituted human upper airway epithelium as 3-d in vitro model for nasal polyposis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100537.
20. De Corso E, Lucidi D, Cantone E, Ottaviano G, Di Cesare T, Seccia V, Paludetti G, Galli J. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):68.
21. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD009612.
22. de Kraker ME, Davey PG, Grundmann H, BURDEN study group. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med*. 2011;8:e1001104.
23. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009345.
24. De Sutter AI, Eriksson L, van Driel ML. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):CD004976.
25. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic

rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1207-14.

26. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, et al. Ceftin and Flonase for Sinusitis (CAFFS) Investigators. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:3097–105.
27. Chaiyasate S, Fooanant S, Navacharoen N, Roongrotwattanasiri K, Tantilipikorn P, Patumanond J. The complications of sinusitis in a tertiary care hospital: types, patient characteristics, and outcomes. *Int J Otolaryngol*. 2015;2015:709302.
28. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope*. 1970;80:1414–28.
29. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54:e72– e112.
30. Ciofalo A, de Vincentiis M, Zambetti G, et al. Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:803.
31. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, Dávila I, Fernández-Parra B, Ibáñez MDP, Lluch-Bernal M, Matheu V, Rondón C, Sánchez MC, Valero A. Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017;72(6):959-66.
32. Dankbaar JW, van Bommel AJ, Pameijer FA. Imaging findings of the orbital and intracranial complications of acute bacterial rhinosinusitis. *Insights Imaging*. 2015;6(5):509–18.
33. Deutschmann MW, Livingstone D, Cho JJ, Vanderkooi OG, Brookes JT. The significance of Streptococcus anginosus group in intracranial complications of pediatric rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139:157–60.
34. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, Ermias Y. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. *Br J Gen Pract* 2016;66:e612-e32.
35. Duarte VM, McGrath CL, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Healthcare costs of acute and chronic tonsillar conditions in the pediatric population in the United States. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):921-5.
36. Ebell MH, McKay B, Dale A, Guilbault R, Ermias Y. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Acute Rhinosinusitis and Acute Bacterial

- Rhinosinusitis. *Ann Fam Med* 2019;17:164-72.
37. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139-51.
 38. Elad D, Wolf M, Keck T. Air-conditioning in the human nasal cavity. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;163(1-3):121-7.
 39. El Mograbi A, Ritter A, Najjar E, Soudry E. Orbital complications of rhinosinusitis in the adult population: analysis of cases presenting to a tertiary medical center over a 13-year period. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019;128:563-8.
 40. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 28;15:487.
 41. Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician*. 2018;64:832-40.
 42. Fokkens W, Lund V, Mullol J, on behalf of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 2007;20(Suppl):1-136.
 43. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;23:1-298.
 44. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
 45. Garin A, Thierry B, Leboulanger N, Blauwblomme T, Grevent D, Blanot S, et al. Pediatric sinogenic epidural and subdural empyema: the role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:1752-60.
 46. Germiller J, Monin D, Sparano A, Tom L. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(9):969-76.
 47. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365:579-87.
 48. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med*. 1994;330:25-30.
 49. Heffler E, Landi M, Caruso C, Fichera S, Gani F, Guida G, Liuzzo MT, Pistorio MP, Pizzimenti S, Riccio AM, Seccia V, Ferrando M, Malvezzi L, Passalacqua G,

- Gelardi M. Nasal cytology: Methodology with application to clinical practice and research. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(9):1092-106.
50. Hansen JG, Hojbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in cultureproven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS*. 2009;117:724–9.
51. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract*. 2012;29(2):147–53.
52. Hansen JG. Acute rhinosinusitis (ARS). Diagnosis and treatment of adults in general practice. *Dan Med J*. 2014;61(2):B4801.
53. Hayward G, Heneghan C, Perera R, Thompson M. Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2012;10(3):241-9.
54. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD008116.
55. Hawke K, van Driel ML, Buffington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD005974.
56. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–9.
57. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD000980.
58. Hoffmans R, Schermer T, van Weel C, Fokkens W. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. *Prim Care Respir J*. 2011;20(1):64-70.
59. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PloS One*. 2018;13:e0192330.
60. Izquierdo JL, Ancochea J, Savana COVID-19 Research Group, Soriano JB. Clinical Characteristics and Prognostic Factors for Intensive Care Unit Admission of Patients With COVID-19: Retrospective Study Using Machine Learning and Natural Language Processing. *J Med Internet Res*. 2020;22(10):e21801.
61. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;51(1-3):5-19.
62. Jund R, Mondigler M, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135(1):42-50.

63. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2(2):CD000530.
64. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, Fokkens W, Yun Kirby S, Wu W, Garris C, Topors N, Lee LA. Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: a randomised placebo-controlled study. *Prim Care Respir J.* 2012;21(3):267-75.
65. Keir J. Why do we have paranasal sinuses? *J Laryngol Otol.* 2009;123(1):4-8.
66. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD000247.
67. Kennedy DW. First line management of sinusitis: a national problem? Overview. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;103:847-54.
68. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015:CD006821
69. Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. *Presse Med.* 2004;33(5):303-9.
70. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology.* 2011;49(1):84-9.
71. Koch AK, Klose P, Lauche R, Cramer H, Baasch J, Dobos GJ, Langhorst J. A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed.* 2016;23(3):165-9.
72. Kou YF, Killeen D, Whitemore B, et al. Intracranial complications of acute sinusitis in children: the role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;110:147-51.
73. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, Tan BK, Schleimer RP, Kern RC, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy.* 2018;73:1244-53.
74. Leo G, Incorvaia C, Cazzavillan A, Consonni D, Zuccotti GV. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? *J Laryngol Otol.* 2018;132(2):150-3.
75. Lee HK, Hwang IH, Kim SY, Pyo SY. The effect of exercise on prevention of the common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Kor J Fam Med.* 2014;35:119-26.

76. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Liira H, Mäkelä M, De Sutter AI. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD006089.
77. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007;45(2):144-7.
78. Lin SW, Wang SK, Lu MC, Wang CL, Koo M. Acute rhinosinusitis among pediatric patients with allergic rhinitis: a nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211547.
79. Loftus PA, Lin J, Tabaei A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6:328-33.
80. Lotfinejad N, Peters A, Pittet D. Hand hygiene and the novel coronavirus pandemic: the role of healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2020;105(4):776-7.
81. McAllister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *Am J Radiol*. 1989;153:1259-64.
82. Méndez-Benegassi I, Vasallo V, Cenjor C. Anatomía y embriología de la nariz y senos paranasales. A: Scola Yurruti B, Ortega del Álamo P, editors. Libro virtual de formación ORL. SEORL. Sección II. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial; 2009. Recuperado de: <http://seorl.net/PDF/Nariz%20y%20senos%20paranasales/041%20-%20ANATOM%20%8DA%20Y%20EMBRIOLOG%20%8DA%20DE%20LA%20NARIZ%20%20Y%20SENOS%20PARANASALES.pdf>
83. Mygind N, Winther B. Immunological barriers in the nose and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol*. 1987;103:363-8.
84. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo-Domínguez A, Marin C, Klimek L, Wang DY, Liu Z. The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(10):61.
85. Neubauer N, März RW. Placebo-controlled, randomized doubleblind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine*. 1994;1:177-81.
86. Ogle OE, Weinstock RJ, Friedman E. Surgical Anatomy of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2012;24:155-66.
87. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(Suppl 1):S22-209.

88. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(3):213-739.
89. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;17:232-8.
90. Peetoom K, Crutzen R, Dinant GJ, Cals J. Most preschool children with fever and common infection symptoms do not consult the family physician. *Fam Pract.* 2019;36(3):371-3.
91. Perić A, Gaćeša D, Barać A, Sotirović J, Perić AV. Herbal Drug EPs 7630 versus Amoxicillin in Patients with Uncomplicated Acute Bacterial Rhinosinusitis: A Randomized, Open-Label Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;129(10):969-76.
92. Pfaar O, Mullol J, Anders C, et al. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2012;50:37-44.
93. Piltcher OB, Kosugi EM, Sakano E, Mion O, Testa JRG, Romano FR, et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(3):265-79.
94. Pouwels KB, FCK D, DRM S, Robotham JV, Smieszek T. Actual versus 'ideal' antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:19-2.
95. Quick M. Cochrane commentary: probiotics for prevention of acute upper respiratory infection. *Explore (NY).* 2015;11(5):418-20.
96. Rae TC, Koppe T. Holes in the head. Evolutionary interpretations of the paranasal sinuses in catarrhines. *Evol Anthropol.* 2004;13:211-23.
97. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):20.
98. Salazar I, Sanchez-Quinteiro P, Barrios AW, López Amado M, Vega JA. Anatomy of the olfactory mucosa. *Handb Clin Neurol.* 2019;164:47-65.
99. Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Resp J.* 2012;21:174-9.
100. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, vanWijk RG, et al. Diagnostic tools in rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2011;1(1):2.

101. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang S-J, Corrao MA, Quinn VP. The burden of rhinitis in a managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:240–7.
102. Schollin Ask L, Hultman Dennison S, Stjarne P, Granath A, Srivastava S, Eriksson M, et al. Most preschool children hospitalized for acute rhinosinusitis had orbital complications, more common in the youngest and among boys. *Acta Paediatr.* 2017;106:268–73.
103. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, Ruksakul W, Chusakul S, Kanjanaumporn J, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology.* 2018;56:241–4.
104. Shaikh N, Hoberman A, Kearney DH, ColbornDK, Kurs-Lasky M, Jeong JH, et al. Signs and symptoms that differentiate acute sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:1061–5.
105. Singh M, Singh M, Jaiswal N, Chauhan A. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8): CD001728.
106. Smith SS, Evans CT, Tan BK, et al. National burden of antibiotic use for adult rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1230–2.
107. Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a systematic review and metaanalysis. *Laryngoscope.* 2015;125:57–69.
108. Steurer J, Held U, Bachmann LM, et al. Clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis, typical of experts. *J Eval Clin Pract.* 2009;15:614–9.
109. Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Resp J.* 2012;21:174-9.
110. Suwannawong D, Seresirikachorn K, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Chitsuthipakorn W, et al. Predicting bacteria causing acute bacterial rhinosinusitis by clinical features. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(3):281-6.
111. Svensson J, Lundberg J, Olsson P, Stjärne P, Tennval GR. Costeffectiveness of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Prim Care Respir J.* 2012;21(4):412–8.
112. Timmer A, Günther J, Motschall E, Rücker G, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD006323

113. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with acute otitis media in the United States during 2008-2014. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):318.
114. Turner RB. Epidemiology, pathogenesis and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;78:531-40.
115. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002-2008. *Scand J Prim Health Care.* 2011;29:75-9.
116. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen M-LA, Bartelds AIM, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis.* 2005;41:490-7.
117. Van Gerven L, Steelant B, Hellings PW. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Allergy.* 2018;73(9):1784-91.
118. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, Heneghan CJ, Del Mar CB, Perera R, Glasziou PP, Rovers MM. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD008115.
119. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology.* 2011;49(3):264-71.
120. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope.* 2002;112:224-9.
121. Zabolotnyi DI, Kneis KC, Richardson A, Rettenberger R, Heger M, Kaszkin-Bettag M, et al. Efficacy of a complex homeopathic medication (Sinfrontal) in patients with acute maxillary sinusitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial. *Explore (NY).* 2007;3(2):98-109.
122. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-9.

VII. ANNEXES

Anexe 1: SNOT-16

Calidad de vida relacionada con la salud en Rinosinusitis: SNOT 16

En la encuesta inferior encontrará una lista de síntomas y problemas de carácter emocional y social, que tienden a presentar los pacientes que sufren de rinosinusitis. No existen " buenas " o " malas " respuestas, y usted es el único que puede facilitarnos tan importante información.

Por favor clasifique la gravedad o intensidad de las molestias que le causan a usted, los problemas sufridos en las últimas dos semanas. Si en el transcurso de la encuesta se plantea alguna pregunta o duda, consulte con el médico.

Considerando la severidad y frecuencia de sus síntomas, por favor, clasifique las preguntas siguientes utilizando la escala:

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 0: Ausencia de molestias | 3: Bastante molestia o problema |
| 1: Muy poca molestia o problema | 4: Mucha molestia o problema |
| 2: Leve o ligera molestia o problema | 5: Molestia o problema insoportable |

	0	1	2	3	4	5	Los 5 ítems más importantes
1 – Necesidad de sonarse la nariz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2 – Estornudos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3 – Secreción nasal continua	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4 – To	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5 – Secreción post-nasal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6 – Secreción nasal abundante.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7 – Sensación de plenitud en el oído	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8 – Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9 – Dolor o presión en la cara	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
10 – Se despierta en el transcurso de la noche.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11 – Sensación de falta de sueño	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12 – Se despierta cansado/a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
13 – Fatiga.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
14 – Reducción en su productividad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
15 – Reducción en su concentración.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
16 – Frustrado / inquieto / irritable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

De los 16 problemas presentes en la encuesta superior, marque los 5 que usted considera **MÁS IMPORTANTES**, y que espera mejoren con tratamiento médico

Dña. Begoña Gómez Pérez, del Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona y Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, según consta en el acta de la reunión celebrada en el día de hoy, ha analizado el proyecto de investigación titulado:

Estudio epidemiológico prospectivo del manejo terapéutico de las rinosinusitis aguda intermitente en las consultas de otorrinolaringología en España. Impacto socioeconómico

cuyo investigador principal es el Dr. **Mullol, Joaquim** del Servicio de **ORL**

entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, y, por tanto, ha decidido su aprobación.

Lo que firmo en Barcelona, a 05/10/2006






HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54
www.hospitalclinic.org

Registro: 2006 / 3305

D. Ramon Gomis de Barbarà, Director de Investigación del Hospital Clínic de Barcelona, y Presidente del CEIC

CERTIFICA:

Que el Comité de Investigación del Hospital Clínic, en la sesión celebrada en el día de hoy, ha analizado el proyecto de investigación titulado:

Estudio epidemiológico prospectivo del manejo terapéutico de las rinosinusitis aguda intermitente en las consultas de otorrinolaringología en España. Impacto socioeconómico


cuyo investigador principal es el Dr. **Mullol, Joaquim** del Servicio de **ORL**

entendiendo que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, y que es viable en todos sus términos, por lo que lo ha considerado adecuado y ha decidido su aprobación.

Lo que firmo en Barcelona, a 05/10/2006



HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
SERVICIO DE
INVESTIGACIÓN DE
RECERCA




1906 - 2006

Registro 2006/ 3305

HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
Villarroel, 170 - 08036 Barcelona (España)
Tel. 93 227 54 00 Fax 93 227 54 54
www.hospitalclinic.org