

ORIGINAL

MODIFICACIÓN EN EL PATRÓN DE USO DE ANFOTERICINA B NO CONVENCIONAL TRAS LA PUESTA EN MARCHA DE UNA INTERVENCIÓN FORMATIVA EN EL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID

Concepción Prieto Yerro (1), Leonor Laredo Velasco (1), Ángel Rodríguez Bernardino (1), Emilio Vargas Castrillón (1), M.^a Isabel Ambit Ávila MI (2) y Alfonso Merchante Medina (3).

(1) Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínica San Carlos. Madrid

(2) Servicio de Farmacia. Hospital Clínica San Carlos. Madrid

(3) Dirección de Gestión. Hospital Clínica San Carlos. Madrid

RESUMEN

Fundamento: La anfotericina B es el tratamiento de elección para las infecciones fúngicas sistémicas. Dentro de ellas, las formas lipídicas parecen tener un mejor perfil de seguridad, sin embargo el coste es llamativamente superior. En 1999 (período pre-intervención) se realizó en nuestro hospital una evaluación de la calidad de la prescripción de estos preparados que demostró que su uso no era óptimo y ocasionó un gasto innecesario importante. Como consecuencia de ello se puso en marcha una intervención formativa sobre los prescriptores con el objetivo de reducir el uso inapropiado de AB.

Método: Se evaluó prospectivamente la calidad de 100 prescripciones, según las normas de uso de Anfotericina B vigentes en el hospital. Tras cada evaluación un farmacólogo entregó personalmente a cada prescriptor unas normas de uso del antibiótico, discutiendo la indicación y recomendando la mejor alternativa en cada caso. Para medir el impacto de esta intervención se comparó la adecuación de las prescripciones en este periodo frente al periodo pre-intervención.

Resultados: El porcentaje de prescripciones inadecuadas se redujo del 58 % al 21 % tras la puesta en marcha de la intervención. Así mismo, se produjo una reducción en el gasto total de 33 millones de pesetas en 15 meses y un ahorro de 24 millones en prescripciones inadecuadas.

Conclusiones: La intervención formativa mejoró la calidad de la prescripción de preparados de AB asociada a lípidos y redujo considerablemente el gasto innecesario de AB en nuestro hospital.

Palabras clave: Anfotericina B. Antibióticos. Estudio de intervención. Medicamentos. Docencia.

Correspondencia:
C. Prieto Yerro
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: conchapy@hotmail.com

ABSTRACT

Change in the Pattern of Use of Non-conventional Amphotericin B Following the Implementation of an Information Initiative in the «Hospital Clínico San Carlos», Madrid, Spain

Background: Amphotericin B is the treatment of choice for systemic fungal infections. Among the different AB formulations available, the lipid forms appear to have a better profile of reliability, however, their cost is noticeably higher. In 1999 (pre-initiative period) an evaluation of the quality of the prescription of these preparations was made in our hospital, which revealed that they were not being used to best advantage and were responsible for generating a significant unnecessary expenditure. As a result of this, an information initiative was implemented with respect to the prescribing physicians for the purpose of reducing the inappropriate use of AB.

Method: The quality of 100 prescriptions was evaluated prospectively, according to the standards of use of Amphotericin B established in the hospital. Following each evaluation, a pharmacist personally handed over to each prescribing physician a set of rules governing the use of the Amphotericin B, discussing the indication and recommending the best alternative in each case. In order to measure the impact of this initiative, the appropriateness of the prescriptions during this period was compared with the pre-initiative period.

Results: The percentage of inappropriate prescriptions dropped from 58% to 21% following the implementation of the initiative. Likewise, a 33-million-peseta reduction in the total expenditure was achieved in 15 months as well as a savings of 24 million in inappropriate prescriptions.

Conclusions: The information initiative improved the quality of the prescribing of preparations of Amphotericin B associated with lipids and considerably reduced the unnecessary expense associated with Amphotericin B misuse in our hospital.

Key Words: Amphotericin B. Antibiotics. Intervention Studies. Medicines. Teaching.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por hongos oportunistas son una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados¹. Desde hace décadas la anfotericina B (AB) se considera el tratamiento de elección para la mayoría de estas infecciones, sobre todo en el huésped inmunocomprometido. Sin embargo, la considerable toxicidad (aguda y renal) de la AB convencional (ABC) limita su uso en muchos pacientes.

En los últimos años se han comercializado dos preparados de AB asociados a lípidos: la AB unida a verdaderos liposomas (ABM) y la AB en complejo lipídico (ABL); ambos compuestos han demostrado tener una eficacia similar a la AB convencional (ABC) pero menor toxicidad²⁻⁷. Existen sólo dos ensayos clínicos, realizados con una muestra pequeña de pacientes, que comparan eficacia y seguridad de ABM y ABL^{8,9}; en ellos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en eficacia ni en seguridad entre ambas formulaciones. La seguridad de ambos preparados se comparó posteriormente en enfermos con fiebre y neutropenia¹⁰, encontrándose que ABM produjo menos toxicidad aguda (fiebre, tiritona) y menos nefrotoxicidad que ABL, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Sin embargo, estos resultados precisan confirmación con ensayos clínicos aleatorizados, ciegos y con una muestra mayor de pacientes, de modo que en este momento no es posible asegurar si un preparado ofrece ventajas frente a otro.

El desarrollo de estas formulaciones ha condicionado un notable incremento del uso de AB en nuestro hospital; esto ha determinado un cambio en el patrón de utilización de AB no convencional (AB noC) y una considerable variabilidad interpretativa a la hora de seleccionar la AB más apropiada. En 1999 se realizó en nuestro hospital un estudio con el objetivo de conocer la utiliza-

ción de la AB noC (ABL y ABM) desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo y evaluar la repercusión económica de su uso inapropiado¹¹. Para disponer de unos criterios explícitos de referencia fue necesario consensuar unas normas de uso de AB noC con los servicios que habitualmente la prescriben, las cuales reflejaban las indicaciones recomendadas en la literatura biomédica. Se evaluó retrospectivamente la adherencia de los tratamientos a las normas y los resultados indicaron que la calidad de la prescripción de AB noC en ese periodo no fue óptima y ocasionó un importante gasto innecesario al hospital. Todo ello puso de manifiesto la necesidad de llevar a cabo una intervención para formar a los médicos prescriptores, con el fin de racionalizar el uso de la AB noC.

El objetivo del presente estudio es, por tanto, evaluar el efecto de una intervención formativa sobre la calidad de prescripción de la AB noC y cuantificar las consecuencias económicas de esta intervención en nuestro hospital.

SUJETOS Y MÉTODO

De forma prospectiva se evaluaron las prescripciones de AB noC realizadas en el hospital entre febrero y diciembre de 2000 (n=100). Para ello se localizaron a diario los tratamientos prescritos a través del Servicio de Farmacia del Hospital; a continuación, a partir de las historias clínicas, se obtuvo información sobre la indicación, dosis y duración del tratamiento, antecedentes de toxicidad a algún preparado de AB, uso concomitante de otras medicaciones nefrotóxicas y función renal del paciente.

La adecuación de las prescripciones se evaluó utilizando como referencia las normas de uso consensuadas en el estudio previamente citado que se había realizado en nuestro hospital (tabla 1). Al igual que en ese trabajo, se consideró incorrecto un tratamiento cuando la indicación no estaba in-

Tabla 1

Indicaciones recogidas en las normas de uso de anfotericina B en el Hospital Clínico de San Carlos

<i>Indicaciones consensuadas</i>	
ANFOTERICINA B CONVENCIONAL (ABC)	<p>Infección sistémica por <i>Candida</i> spp., otras levaduras o <i>Aspergillus</i> spp. en pacientes no neutropénicos con función renal normal (Cr <2,5 mg/dl)</p> <p>Tratamiento empírico del síndrome febril en pacientes en situación crítica no neutropénicos que no responden a 5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro y con función renal normal (Cr <2,5 mg/dl)</p>
ANFOTERICINA B ASOCIADA A LÍPIDOS (ABL)	<p>Las indicaciones del apartado anterior cuando la función renal está alterada (Cr >2,5 mg/dl)</p> <p>Intolerancia a la ABC en las indicaciones del apartado anterior</p> <p>Infección sistémica por <i>Candida</i> spp., otras levaduras o <i>Aspergillus</i> spp. en pacientes neutropénicos, independientemente de la función renal</p> <p>Tratamiento empírico del síndrome febril en pacientes neutropénicos que no responden a 3-5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro</p>
ANFOTERICINA B EN COMPLEJO LIPOSOMAL (ABM)	<p>Las indicaciones del apartado anterior que presenten deterioro de la función renal o intolerancia tras la administración de ABL.</p>

cluida en las normas de uso o cuando se hizo una mala selección de la AB (se seleccionó una AB noC estando recomendada otra, por ej. la ABM en lugar de ABL o la ABC).

Intervención formativa

La intervención constó de dos partes: la primera se realizó inmediatamente antes de evaluar la calidad de las prescripciones y consistió en el envío por correo de las normas de uso a todos los servicios clínicos del hospital. La segunda intervención fue personalizada y se realizó sobre todos los médicos que prescribieron la AB noC en el periodo de estudio. Para ello, cada vez que se prescribió un nuevo tratamiento, un farmacólogo contactó con el médico prescriptor, le entregó personalmente una copia de las normas de uso de AB noC y discutió la indicación, recomendando la mejor alternativa de acuerdo a las normas de uso consensuadas. Cuando el contacto personal no fue posible se dejó una copia de las normas en las hojas de evolución clínica del paciente. No se realizó otra intervención adicional y el médico fue libre de seguir las recomendaciones contenidas en las normas.

Impacto de la intervención

Para medir el impacto de la intervención descrita se comparó la adecuación de la prescripción a las normas en el periodo de intervención frente al periodo pre-intervención¹¹. Para poder realizar comparaciones con datos homogéneos, se excluyeron del periodo pre-intervención los tratamientos para la profilaxis de infección por *Aspergillus* spp. en pacientes neutropénicos, ya que se consideró una indicación correcta de forma coyuntural (hasta mayo de 1999) por encontrarse el hospital en obras^{12,13}.

El coste de los preparados de AB noC lo facilitó el Servicio de Farmacia del hospital expresado en coste por miligramo. Puesto que el periodo de esta intervención fue considerablemente más corto (11 meses) que el de la anterior (15 meses), fue preciso estimar el coste que teóricamente hubiera supuesto el tratamiento con AB noC durante el periodo de intervención si éste hubiera tenido una duración similar al de pre-intervención.

La información obtenida se introdujo en el programa Excel 97 y se analizaron los datos con el programa SPSS 8.0-PC+. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de in-

terés, y para comparar los datos antes y durante la intervención se utilizó el test de la ².

RESULTADOS

En el periodo de intervención se prescribieron 100 tratamientos con AB noC; en el 51 % de los casos se prescribió ABL y en el 49 % ABM. El 51 % de los tratamientos fueron recetados por el Servicio de Hematología y el 19 % por Oncología. La indicación para la que se prescribió la AB con más frecuencia fue el tratamiento del síndrome febril en pacientes neutropénicos (58 %) seguida por el tratamiento del síndrome febril en no neutropénicos (13 %) y de la sospecha de infección por *Aspergillus* (7 %).

En la tabla 2 se muestra la distribución de los tratamientos con AB noC antes y durante la intervención, según los servicios. Como puede verse, Hematología y Oncología fueron los dos servicios que más prescribieron la anfotericina en ambos periodos (antes y durante al intervención).

La evaluación de la adecuación del uso de AB noC mostró que el 79 % de las prescripciones fueron correctas y el 21 % incorrectas. Como se muestra en la tabla 3, el porcentaje de indicaciones incorrectas se redujo del 58 % al 21 % tras iniciar la intervención; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 2

Tratamientos realizados con Anfotericina B no convencional por servicios, antes y durante la intervención

Servicio	Antes de la intervención		Durante la intervención	
	n	% total	n	% total
Hematología	66	39,1	51	51
Oncología	44	26	19	19
M. Interna	20	11,8	15	15
U.C.I	23	13,6	12	12
Nefrología	5	3	2	2
Cirugía	2	1,2	1	1
Otros	9	5,3	0	0
Total	169	100	100	100

Tabla 3

Adecuación de la utilización de Anfotericina B no Convencional antes y durante la intervención

	Antes de la intervención		Durante la intervención	
	n	% total	n	% total
Tratamientos incorrectos	98	58 *	21	21 *
Tratamientos correctos	71	42	79	79
Total tratamientos	169	100	100	100

* Diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$)

En la tabla 4 se muestra la distribución de los tratamientos incorrectos antes y durante la intervención. En ambos periodos la ma-

yoría de los tratamientos incorrectos se debieron a una mala selección de la AB noC, y no a una prescripción innecesaria.

Tabla 4

Distribución de los tratamientos incorrectos con Anfotericina B no Convencional antes y durante la intervención

	Antes de la intervención		Durante la intervención	
	n	% total	n	% total
Tratamientos incorrectos	98	100	21	100
— Selección inadecuada de AB noC	92	93,9	18	85,7
— Tratamientos innecesarios	6	6,1	3	14,3

Tabla 5

Distribución del uso incorrecto de Anfotericina B no convencional según la indicación terapéutica, antes y durante la intervención

INDICACIÓN ⁽¹⁾	Antes de la intervención		Durante la intervención	
	n	%	n	%
Tratamiento empírico (<i>Aspergillus</i> spp. o levaduras) en síndrome febril tras cinco días de antibióticos de amplio espectro en pacientes en situación crítica (neutropénicos)	35	35,7	3	14,3
Tratamiento empírico (<i>Aspergillus</i> spp. o levaduras) en síndrome febril tras cinco días de antibióticos de amplio espectro en pacientes en situación crítica (no neutropénicos)	16	16,3	8	38,1
Aspergilosis diagnosticada en presencia de <i>Aspergillus</i> spp. en catéter telescópado más Rx de tórax compatible (neutropénicos)	5	5,1	2	9,5
Sospecha de <i>Mucor</i> spp., <i>Fusariae</i> spp. o <i>Aspergilosis</i> invasiva	24	24,6	0	0
Aislamiento de <i>Candida</i> no albicans, <i>Krusei</i> o <i>Glabrata</i>	3	3,1	0	0
Colonización por <i>Candidas</i> en menos de 3 localizaciones no estériles	6	6,1	2	9,5
Candidiasis con aislamiento microbiológico en líquidos estériles (sangre, LCR, líquido peritoneal) en no neutropénicos	6	6,1	0	0
Candidiasis con aislamiento microbiológico en líquidos estériles (sangre, LCR, líquido peritoneal) en neutropénicos	2	2	1	4,8
<i>Candidas</i> en al menos de tres localizaciones no estériles en pacientes en situación crítica con sintomatología infecciosa	1	1	0	0
Leishmaniasis definida microbiológicamente (cultivos o médula ósea)	0	0	3	14,3
Cryptococosis definida microbiológicamente en cualquier muestra en neutropénicos	0	0	2	9,5
Total de tratamientos incorrectos	98	100	21	100

⁽¹⁾ Los tratamientos pueden ser incorrectos por haberse utilizado la Anfotericina no convencional sin estar indicada o por haber utilizado como primera elección la anfotericina B liposomal en lugar de la anfotericina B lipídica

La distribución de las indicaciones incorrectas en los dos periodos de tiempo se muestran de forma comparativa en la tabla 5. Como puede observarse durante el periodo de intervención se produjo una im-

portante reducción en la mayoría de las indicaciones, especialmente en el caso del tratamiento empírico del síndrome febril y la sospecha de infección por *Mucor*, *Fusariae* o *Aspergillus*.

El gasto total en AB noC y exceso de gasto derivado de la prescripción incorrecta de la AB noC en antes y durante la intervención se muestra en la tabla 6. En el periodo

de intervención se produjo una reducción en el gasto total de 33 millones de pesetas y un ahorro de 24 millones en prescripciones inadecuadas.

Tabla 6

Exceso de gasto derivado de la prescripción incorrecta de Anfotericina B no convencional antes y durante la intervención y su porcentaje sobre el total

	<i>Antes de la Intervención</i>		<i>Durante la intervención</i>		<i>Diferencia entre ambos periodos</i>
	<i>Pesetas (millones)</i>	<i>%</i>	<i>Pesetas (millones)</i>	<i>%</i>	<i>Pesetas (millones)</i>
Exceso de gasto	39	34,4	14*	16,3	-24
Gasto total en AB noC	120	100	87 *	100	-33

* coste estimado considerando que la duración del periodo de intervención ha sido la misma del periodo pre-intervención (15 meses)

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que el uso inadecuado de la AB noC (ABL y ABM) se ha reducido en nuestro hospital de forma estadísticamente significativa tras iniciar una intervención formativa, lo que se ha traducido en una importante disminución del gasto innecesario y, por tanto, en un uso más eficiente de la AB noC.

El porcentaje de prescripciones incorrectas se redujo del 58 % al 21 % tras la puesta en marcha de la intervención formativa y esta diferencia fue estadísticamente significativa. La principal limitación de nuestro estudio es que no hemos dispuesto de un grupo control que nos haya permitido diferenciar el efecto debido a la intervención formativa del causado por otros factores (por ejemplo, otras actividades docentes, la presión comercial de los laboratorios, etcétera). Por tanto no podemos descartar que parte de los cambios encontrados entre los dos periodos de estudio se puedan deber también a factores ajenos a nuestra intervención. La magnitud de las diferencias halladas, sin embargo, sugiere que la simple intervención formativa puede, por sí misma, reducir sustancialmente la prescripción inapropiada de AB no C.

Hay varios factores que podrían explicar el éxito de la intervención formativa; por un lado, el hecho de que las normas de uso de AB noC utilizadas como referencia se hubieran consensuado previamente con profesionales del hospital implicados directamente en el uso de estos fármacos, facilitó la amplia aceptación de su contenido por el resto de los médicos del hospital. En segundo lugar nuestra intervención utilizó una estrategia múltiple, ya que primero se enviaron las normas de uso por correo a todos los servicios clínicos y después se actuó sobre cada prescriptor de forma personalizada; esta estrategia permitió un abordaje más amplio del problema. En tercer lugar, dadas las características de nuestro hospital (es un centro docente con cerca de 450 residentes y alrededor de 1.000 camas) la intervención se centró básicamente en los residentes, quienes asumen una gran parte de la tarea asistencial diaria; los residentes son, en general, muy receptivos a las intervenciones de cualquier tipo por el simple hecho de encontrarse en periodo de formación y aprendizaje. Esto haría pensar que una parte de los tratamientos inadecuados se debieron a la simple reproducción de conductas heredadas más que a un verdadero convencimiento científico.

No hemos encontrado estudios publicados en los que se realice una intervención formativa para modificar los hábitos de prescripción de la AB noC, por lo que nuestros resultados no pueden compararse con los de trabajos similares. En estudios en los que se emplean intervenciones formativas con otros medicamentos, se han conseguido también cambios importantes; en un trabajo publicado recientemente se encuentra una reducción superior al 30 % de los tratamientos incorrectos con Vancomicina tras la intervención formativa¹⁴. Algunos estudios han encontrado una reducción de hasta el 70 % en el consumo de antibióticos tras la implantación de una estrategia similar a la nuestra¹⁵. En una intervención realizada en nuestro hospital dirigida a modificar el patrón de consumo de albúmina, se encontró una reducción de las prescripciones inadecuadas cercana al 40 %¹⁶. Estos resultados apoyan nuestros resultados e indican que las intervenciones formativas pueden modificar los hábitos de prescripción al menos a corto plazo.

En cuanto a la duración del efecto, no disponemos de datos que nos permitan saber cuanto tiempo se mantendría una vez finalizada la intervención. Los estudios publicados que utilizan estrategias formativas con otros medicamentos indican que el efecto es transitorio y que es preciso planificar refuerzos educativos en el periodo que sigue a la intervención si se desea que lo conseguido se mantenga¹⁷⁻¹⁸. Algunos estudios muestran que el refuerzo informativo tras la intervención, repitiendo el mensaje en breves visitas, ayuda a mantener el efecto¹⁹. En el caso de nuestro estudio el hecho de que la intervención afecte fundamentalmente a residentes, hace aún más necesario un esfuerzo de continuidad de la intervención, ya que la mayoría de estos profesionales abandonan el hospital tras concluir el periodo de formación.

Por último debe señalarse que la mejora de la calidad de la prescripción se acompañó de una reducción del 27 % en el gasto total

de AB noC con respecto al periodo previo, lo que traducido en cifras, supuso un ahorro de 33 millones de pesetas. En cuanto al exceso de gasto derivado de la prescripción innecesaria, este se redujo un 64 %, es decir, se ahorraron 24 millones de pesetas.

Los resultados de nuestro estudio indican que la intervención formativa realizada ha mejorado la calidad de la prescripción de AB noC y ha reducido el gasto innecesario, sobre todo a expensas de una mejor selección del preparado de anfotericina, lo que finalmente se ha traducido en un uso más eficiente de los recursos.

BIBLIOGRAFÍA

1. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empirical antifungal therapy in granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-72
2. Hemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Inf Dis* 1996;22(2):133-44.
3. Graybill JR. Lipid formulations for amphotericin B: Does the emperor need new clothes? *Ann Intern Med* 1996;124(10):921-3.
4. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal Amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998;55(4):585-612
5. Tierney MG, Grunet AM, McLean WM, Towe BW, Garber GE. Liposomal amphotericin B: a cost-outcome analysis. *Can J Hosp Pharm* 1994;47(4):171-5
6. Moreau P, Milpied N, Fayette N, Ramée JF, Harousseau JL. Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992, 30(4):535-41
7. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (2): 296-302
8. Fleming R, Kantajian H, Husni R, Anaissie E, Smith T, Cortes J et al. Randomized study of two

- lipid formulation of Amphotericin B in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. San Diego: 9th Annual Focus on Fungal Infections Meeting, 1999.
9. Wingard JR, White MH, Anaissie EJ, Raffalli JT, Goodman JL, Arrieta AC. A randomized double-blind comparative safety trial of Ambisome and Abelcet in febrile neutropenic patients. San Diego: 9th Annual Focus on Fungal Infections Meeting, 1999.
 10. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31(5):1155-63
 11. Prieto Yerro C, Vargas Castrillón E, Laredo Velasco L, Pérez-Cecilia E, Ambit Ávila MI, Picazo de la Garza JJ. Utilización de la anfotericina B no convencional en el Hospital Clínico de San Carlos. *Rev Esp Salud Pública* 2000;74(4):351-61
 12. Weems JJ, Davis BJ, Tablan OC, Kaufman L, Martone WJ. Construction activity: an independent risk factor for invasive aspergillosis and zygomycosis in patients with hematologic malignancy. *Infect Control* 1987;8 (2):71-5
 13. Weber SF, Peacock JE, Do KA; Cruz JM; Powell BL; Capizzi RL. Interaction of granulocytopenia and construction activity as risk factors for nosocomial invasive filamentous fungal disease in patients with hematologic disorders. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11(5):235-42
 14. Lipsky BA, Baker CA, McDonald LL, Suzuki NT. Improving the appropriateness of vancomycin use by sequential interventions. *Am J Infect Control* 1999; 27:84-90
 15. Avorn JL, Spumerai SB. Improving drug therapy decisions through educational outreach: a randomized controlled trial of academically-based detailing. *N Eng J Med* 1983; 308:1457-63
 16. De Miguel V, Vargas E, Portolés A, Puerro M, Terleira A, Moreno A. Modification of albumin use pattern after educational intervention. *Dis Manage Health Outcome* 2000;8(1):43-50
 17. Eisembergh JM, Williams SV. Cost containment and changing physicians' practice behavior. Can the fox learn to guard the chicken coop? *JAMA* 1981; 246:2195-201
 18. Schroeder SA, Myers LP, McPhee SJ. The failure of physician education as cost containment strategy. *JAMA* 1984; 252:225-30
 19. Soumerai SB, Avorn J. Predictors of physician prescribing change in an educational experiment to improve medication use. *Med Care* 1987; 21:73-81