



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

León-Álvarez, Alba Luz; Betancur-Gómez, Jorge Iván; Jaimes, Fabián; Grisales-Romero, Hugo

Ronda clínica y epidemiológica. Series de tiempo interrumpidas

Iatreia, vol. 30, núm. 3, julio-septiembre, 2017, pp. 344-351

Universidad de Antioquia

Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180551834011>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Ronda clínica y epidemiológica. Series de tiempo interrumpidas

Alba Luz León-Álvarez¹, Jorge Iván Betancur-Gómez², Fabián Jaimes³, Hugo Grisales-Romero⁴

RESUMEN

En la investigación cuasi-experimental es de uso común el análisis de series de tiempo interrumpidas, el cual mide el efecto que tiene una intervención a partir de un punto de tiempo específico. Dicho análisis, que integra datos longitudinales y permite detallar las tendencias antes y después de la intervención, es considerado como una herramienta importante para entender los patrones de cambio después de cualquier evento de interés, es aplicable en distintas disciplinas y tiene un gran potencial para extraer conclusiones en investigaciones con períodos prolongados de seguimiento que requieren la evaluación objetiva de las intervenciones.

PALABRAS CLAVE

Cuasi-experimental; Nivel; Tendencia; Series de tiempo interrumpidas

¹ Facultad Nacional de Salud Pública - Docente de Cátedra, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Administrador de empresas, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Medellín, Colombia.

³ Profesor titular, Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC), Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Investigador. Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

⁴ Profesor titular, Grupo de Investigación Demografía y Salud, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Fabian Jaimes; fabian.jaimes@udea.edu.co

Recibido: abril 5 de 2017

Aceptado: mayo 3 de 2017

Cómo citar: León-Álvarez AL, Betancur-Gómez JI, Jaimes F, Grisales-Romero H. Ronda clínica y epidemiológica. Series de tiempo interrumpidas. *Iatreia*. 2017 Jul-Sept;30(3): 344-351. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n3a11.

SUMMARY

Clinical and epidemiological round: Interrupted time series

In quasi-experimental research, it is commonly used the interrupted time series analysis, which measures the effect of an intervention from a specific time point. This technique integrates longitudinal data and allows to discover detailed trends before and after such intervention. It is considered an important tool to understand the patterns of change after any event, it is applicable in different disciplines and have a great potential to draw conclusions in research with long follow-up periods that require objective evaluation of interventions

KEY WORDS

Quasi-Experimental; Level; Trend; Interrupted Time Series

RESUMO

Rodada clínica e epidemiológica: Série de tempo interrompidas

Na pesquisa quasi-experimental, é comumente usado análises de séries de tempo interrompida, que mede o efeito de uma intervenção de um ponto de tempo específico. Esta técnica integra dados longitudinais permitem detalhar tendências do antes e após do procedimento. É considerada uma ferramenta importante para a compreensão de padrões de mudança depois de qualquer evento de interesse aplicável em diferentes disciplinas e tem um grande potencial para tirar conclusões sobre a pesquisa com períodos de seguimento longos que exigem avaliação objetiva das intervenções.

PALAVRAS CHAVE

Série Tempo Interrompida; Nível; Tendência; Quasi-Experimental

INTRODUCCIÓN

El análisis de series de tiempo interrumpidas (ITS) es una de las técnicas más utilizadas cuando el ensayo

clínico controlado no se puede llevar a cabo por dificultades de tipo práctico o ético. Está clasificada como una técnica de tipo cuasi-experimental, debido a la ausencia de asignación aleatoria, y es útil para valorar el impacto de tratamientos, intervenciones y programas en diferentes ámbitos. Consiste en la interrupción de una serie de tiempo o serie de datos en un punto específico en el tiempo, dado por la aplicación de la medida o intervención que requiere ser evaluada. Lo anterior permite valorar, de acuerdo con los cambios en el tiempo, el impacto de dichas medidas. Con ciertas modificaciones en el diseño se conoce también como regresión segmentada o a trozos (1).

GENERALIDADES

El análisis de ITS es considerado una herramienta útil en la obtención de indicadores cuando el investigador no tiene control sobre la intervención (2-4). Entre sus ventajas se destacan las capacidades de reconocer y controlar las trayectorias temporales de crecimiento, decrecimiento o estabilidad que sigue una serie cronológica de eventos a largo plazo (tendencias seculares), lo que permite valorar los efectos deseados y no deseados de las intervenciones aplicadas. De esta forma, es una de las pocas técnicas que permiten ilustrar el efecto de una intervención, mostrando lo que pasaba antes, durante y después de la misma y apreciando los cambios en el nivel y la tendencia de la serie, para determinar si son hallazgos por azar o por factores distintos a la intervención (3, 5).

Como principales limitaciones de esta técnica se pueden mencionar el desconocimiento acerca del número óptimo de periodos de tiempo, antes y después, que permita determinar la magnitud del cambio. Algunos autores mencionan un mínimo de 8 períodos de datos antes y 8 períodos de datos después de la intervención (5), y otros recomiendan un mínimo de 12 en ambos casos (3). Adicionalmente, para lograr un nivel aceptable de variabilidad en las estimaciones en cada punto del tiempo, se requiere un mínimo deseable de 100 observaciones para cada período de datos. (3). Otra limitación, ya reconocida en la literatura epidemiológica para cualquier tipo de análisis realizado exclusivamente con agregados poblacionales, es la falacia ecológica, esto es, inferir individualmente a partir de estadísticas agregadas (5).

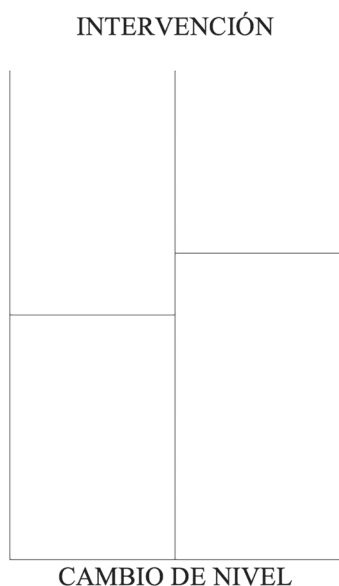


Figura 1a. Cambio de nivel en el análisis de series de tiempo interrumpidas

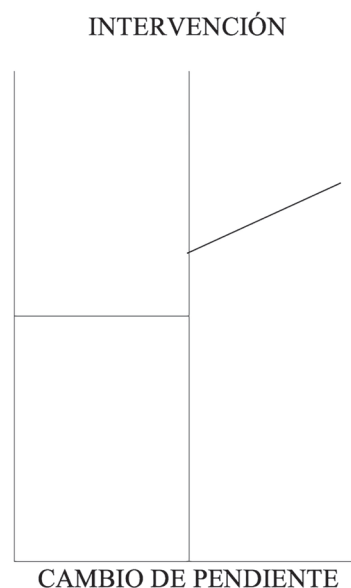


Figura 1b. Cambio de tendencia en el análisis de series de tiempo interrumpidas

ANÁLISIS DE SERIES DE TIEMPO INTERRUPTIDAS

Sea una variable X medida de manera repetida a lo largo del tiempo y dividida en 2 partes. La primera comprende las mediciones antes de la intervención y la segunda son las mediciones después de la misma intervención; así, una “regresión segmentada” se lleva a cabo para medir los cambios en el nivel y la tendencia (pendiente) entre el período posterior y anterior a la intervención (patrones de cambio) (5). La intervención constituye entonces el nuevo elemento que se adiciona al análisis tradicional de series de tiempo para ser definida como una ITS (Figura 1a y Figura 1b).

El nivel es el punto de intersección para el primer momento y el valor inmediatamente después de la intervención (3). Este cambio puede tomar diferentes formas dependiendo del efecto que tenga la intervención; se conocen tres tipos: expectativa, transitorio e intermedio (6). El primer tipo refiere el cambio constante en el nivel dado el efecto que produce la intervención; el segundo indica el efecto causado sobre las observaciones inmediatamente después de aplicada la intervención y el tercero el efecto de la intervención sobre las observaciones

que tiende a regresar hacia la línea de base con el transcurrir del tiempo (7).

La tendencia o pendiente es la tasa de cambio de una medida durante un momento (3). Este cambio se da cuando la intervención produce un aumento o disminución que se puede observar de manera persistente en el tiempo; se distinguen dos tipos: continua o discontinua (6). La primera presenta el resultado de la intervención que se produce inmediatamente después de la intervención y permanece durante un prolongado período de tiempo; la segunda indica cuándo el resultado de la intervención no persiste en el tiempo por lo que refleja la finalización de la misma (7).

El análisis, por lo tanto, examina los cambios en el nivel y la tendencia pre y post intervención, es decir, estima los términos de interacción entre la aplicación de la intervención y el tiempo (5). Los resultados pueden ser expresados como promedios, proporciones o tasas (3).

Para evaluar la magnitud del cambio es necesario definir las siguientes variables:

Una primera variable que refiera el tiempo (por ejemplo semanas o meses).

Una segunda variable donde se registre el valor de la variable de desenlace (por ejemplo, el peso promedio de los recién nacidos de una unidad de cuidado intensivo neonatal).

Una tercera variable dicotómica que identifique los periodos de intervención, antes y después. El coeficiente de esta variable capturará el impacto inmediato de la exposición o intervención en los valores del desenlace (es decir, identificará un cambio en el intercepto). (5)

Finalmente, una cuarta variable con los números secuenciales de los periodos de tiempo posteriores a la intervención y para antes de la misma. El coeficiente de regresión en esta variable captura el efecto continuado de la intervención o la pendiente del cambio en periodos de tiempo sucesivos (si existe) **(Tabla 1)**.

Se deben numerar secuencialmente los periodos de tiempo de estudio (por ejemplo, 1, 2, 3, 4...). El coeficiente mostrará la tendencia secular (trayectoria temporal de crecimiento, decrecimiento o estabilidad) general de los desenlaces durante todo el estudio.

Tabla 1. Datos para estimar el modelo de regresión

Período de tiempo	Peso en gramos	Intervención	Tiempo después de la intervención
Enero	1758	0	0
Febrero	1654	0	0
Marzo	1704	0	0
Abril	1607	0	0
Mayo	1559	0	0
Junio	1672	0	0
Julio	1700	1	1
Agosto	1657	1	2
Septiembre	1628	1	3
Octubre	1696	1	4
Noviembre	1598	1	5
Diciembre	1670	1	6

EL MODELO

En una serie de tiempo interrumpida, para determinar el efecto de la intervención se debe recurrir a

procedimientos no paramétricos dada la dependencia serial de los datos (8). Su formulación matemática es:

$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 * Tiempo_t + \beta_2 * Intervención_t + \beta_3 * Tiempo después de la intervención_t + e_t$$

¹ Adaptado de: Wagner, A. K., Soumerai, S. B., Zhang, F., & Ross-Degnan, D. (2002). Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 27(4), 299-309.

Siendo,

Y_t es el valor del desenlace en cada unidad de tiempo t

β_0 es el nivel basal de los resultados de interés en el tiempo cero.

β_1 es el cambio en el nivel de sensibilidad antes de la intervención, esto es, el nivel basal

Tiempo $_t$ es el tiempo, en una unidad de medida especificada elegida por el analista, desde el inicio del periodo de observación.

β_2 indica el cambio en el nivel de sensibilidad inmediatamente después de la intervención, esto es, desde el final del segmento anterior

Intervención $_t$ refiere la dicotomía de antes y después de la intervención, esto es, 0: antes de la intervención y 1: después de la intervención

$\beta_1 + \beta_3$ es la pendiente tras la intervención

Tiempo después de la intervención $_t$ tiempo en una unidad de medida después de la intervención donde 0 indica antes de la intervención

e_t es la variabilidad aleatoria no explicada por el modelo

Para el ejemplo de la tabla 1, el desenlace es el peso en gramos, el tiempo es el periodo de tiempo, la intervención es la exposición y el tiempo después de la intervención es el efecto post exposición.

El objetivo se centra en modelar el efecto de la intervención con base en la estimación de dos componentes: uno determinista o predecible y otro estocástico o aleatorio (9). Este último se descompone en una parte sistemática, que se refiere propiamente a la dependencia serial, y una parte completamente aleatoria con varias fuentes posibles: la tendencia, la estacionalidad y la ciclicidad. Con el fin de delimitar este componente aleatorio se aplican métodos de suavizamiento o modelos Autoregresivos Integrados de Media Móvil (Autoregressive Integrated Moving Average, ARIMA) (10, 11).

En la formulación del modelo ARIMA se tiene una estrategia de identificación, estimación y diagnóstico (detalles explicados en el anterior artículo sobre series de tiempo) (12), donde se evalúa el efecto que ejercen

la o las intervenciones en la serie. Es necesario resaltar que el investigador puede especificar de antemano un modelo para la intervención sobre la base de algún conocimiento teórico previo; o bien formular el correspondiente modelo de intervención desde los datos, aplicando una rutina que implica tener en cuenta tanto la forma de aparición del impacto como su duración (13). Recordemos que la notación utilizada en ARIMA es (p, d, q), donde los parámetros p, d y q son números enteros no negativos que indican el orden de los distintos componentes: p es el orden de la autorregresión, d es el grado de diferenciación y q es el orden de la media móvil considerada. La autorregresión indica que cada valor en la serie es una función lineal de momentos anteriores. La diferenciación, consiste en tomar diferencias entre la observación actual y la previa como estrategia para detectar el componente estacionario de la serie, para no confundir la tendencia propia con el efecto potencial de cualquier intervención o exposición externa. Y las medias móviles indican el número de componentes aleatorios previos que configuran el valor actual en la serie temporal (14).

PRECAUCIONES EN EL ANÁLISIS DE ITS

Las amenazas más comunes que se mencionan en la literatura para la validez del análisis de ITS son la historia, los riesgos competitivos, la instrumentación y el sesgo de selección.

- La *historia* hace referencia a la tendencia secular, es decir a la trayectoria regular que muestra el comportamiento general y persistente de una variable en el tiempo, como reflejo de muchos sucesos externos diferentes a la intervención de interés. Como alternativa se recomienda añadir un grupo control sin intervención (5). Se debe tener presente el tiempo óptimo para que obre la intervención, lo que se sustenta ya sea en la etiología de la enfermedad o en la historia natural de la misma.
- Los riesgos competitivos son intervenciones que ocurren simultáneamente con la intervención que se está evaluando (5). En otras palabras, es un evento que dificulta o modifica la posibilidad de observar el efecto de la intervención de interés.
- La *instrumentación* se refiere a los cambios en la capacidad de medir la ocurrencia del resultado

de interés o a cambios con los procedimientos de recolección de la información (5). Este riesgo puede anticiparse y prevenirse fácilmente en una recolección prospectiva de información en la que se estandaricen previamente todos los procedimientos de recolección de datos.

- El *sesgo de selección* hace referencia a la composición de la población de estudio; es decir, a que se esté evaluando el mismo grupo poblacional en la pre y post intervención (5). Para ello es importante garantizar la comparabilidad a través de un cuidadoso proceso de identificación y reclutamiento de la población de estudio, así como del potencial uso de métodos estadísticos avanzados.

APLICACIONES

Dolgin y colegas publicaron en 2016 un estudio realizado en los Estados Unidos para evaluar el efecto de la implementación de una estrategia de selección para los pacientes con necesidad de trasplante de hígado de acuerdo con sus condiciones de salud (15). Las observaciones pre intervención fueron las comprendidas entre el 1 de abril de 2002 hasta el 30 de junio de 2007 y las observaciones post intervención fueron entre el 1 de julio de 2007 y el 31 de diciembre de 2012. La intervención implementada consistía en eliminar candidatos de las listas de espera por condiciones de deterioro físico, tanto por estar demasiado enfermos para ser sometidos a un trasplante como por considerarse no aptos desde el punto de vista médico. El objetivo primario fue determinar la proporción de candidatos eliminados por cada 1000 pacientes en lista de espera y el objetivo secundario fue evaluar la mortalidad post trasplante de hígado al año, definida como la proporción de pacientes por trimestre que no sobrevivían al día 365. Los resultados del análisis de ITS mostraron un abrupto incremento de un 16% en la proporción de candidatos eliminados a partir de la implementación del nuevo protocolo, y un incremento constante de un 3% por cada trimestre posterior ($p = 0,0001$). Además, en comparación con la pre intervención, los pacientes que fueron retirados de las listas eran mayores de 55 años, no tenían seguro privado y tenían puntajes MELD (del acrónimo inglés, "Model for End-stage Liver Disease")

mayores o iguales a 35. Sin embargo, la intervención no impactó significativamente la supervivencia al año de los pacientes trasplantados.

En julio de 2016 se publicó un estudio realizado en Canadá durante 14 años para evaluar la influencia potencial de tres eventos específicos sobre las tendencias de la dispensación de las estatinas: el primer evento fue la entrada al mercado de rosuvastatina, el segundo evento fue la publicación del estudio JUPITER (un estudio que analizó la justificación del uso de estatinas en hombres y mujeres aparentemente sanos y sin dislipidemia, pero con niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad), y el tercer evento fue la dispensación de la atorvastatina genérica (16). Se llevó a cabo un análisis de ITS donde el período pre-intervención fue entre agosto de 2001 y julio de 2003 (24 puntos de tiempo), entre mayo de 2006 y octubre de 2008 para la atorvastatina (30 puntos de tiempo) y entre agosto de 2004 y octubre de 2008 para la rosuvastatina (51 puntos de tiempo). Se encontró que el porcentaje de dispensación de cualquier estatina por mes aumentó desde el 5,3% en 1999 a 20,7% en 2013. Adicionalmente, mientras que en 1999 la mayoría de dispensaciones eran de simvastatina (29,5%) o atorvastatina (28,7%), para marzo de 2013 el tipo más común de estatina dispensada fue la rosuvastatina (44,1%). La Tabla 2 muestra que cuando la rosuvastatina fue introducida, las recetas dispensadas para la simvastatina, lovastatina, pravastatina y fluvastatina disminuyeron significativamente (cambio de pendiente). Esta disminución continuó tras la publicación de JUPITER y la disponibilidad de atorvastatina genérica (cambios en el nivel). La atorvastatina no se vio afectada significativamente por ninguna de las tres intervenciones, aunque mantuvo una tendencia general a la baja.

Columbia Británica (Canadá) introdujo en julio de 2008 una legislación sobre asientos elevados para niños de hasta ocho años de edad y también actualizó sus leyes sobre asientos infantiles para reducir el número de niños muertos y heridos en las colisiones de vehículos de motor. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de dicha legislación, para lo cual se utilizaron los informes de la policía para todos los accidentes de tráfico relacionados con niños entre los 0 y 14 años entre el 2000 y el 2012. Se compararon las tasas de lesión, el uso de asientos elevados y la

posición del asiento antes y después de las nuevas leyes. Para realizar las estimaciones se dividieron los niños en 3 grupos de 0 a 3 años, de 4 a 8 años y de 9 a 14 años de edad, este último como grupo control. Para el análisis de ITS se consideró como unidad de análisis el tiempo (en meses) y como variable respuesta la tasa de lesiones, se incluyó también una variable indicadora (julio de 2008), una variable control (niños entre los 9 y 14 años) y un término de error para controlar por estacionalidad, autocorrelación e inestabilidad de los datos. La Tabla 3 resumen los principales hallazgos del

estudio; nótese la reducción en las tasas mensuales de lesiones para los grupos estudiados. Adicionalmente, se observó que el uso de asiento elevado entre los niños de 4 a 8 años aumentó gradualmente del 11% al 35% entre el año 2000 y el 2008. En este mismo grupo de edad, se identificó también un aumento progresivo en el porcentaje de niños que estaban sentados en el asiento trasero de 65% en 2000 al 80% en 2008. Como conclusión, los autores evidencian que las nuevas leyes se asociaron con un menor número de lesiones en menores de edad (17).

Tabla 2. Resultados por eventos evaluados sobre la dispensación de estatinas en Canadá

Evento	Tiempo	Cambio		IC del 95%
		Pendiente	Nivel	
Primero	Agosto de 2003	-0,0027		-0,0046, -0,0009
Segundo	Noviembre de 2008		-0,1974	-0,2991, -0,0957
Tercero	Agosto de 2010		-0,2436	-0,3314, - 0,1558

Adaptación de Minard LV, Corkum A, Sketris I, Fisher J, Zhang Y, Saleh A. Trends in Statin Use in Seniors 1999 to 2013: Time Series Analysis. PLoS One. 2016 Jul 19;11(7):e0158608. doi: 10.1371/journal.pone.0158608. eCollection 2016.

Tabla 3. Resumen de hallazgos por grupos de edad del impacto de las nuevas leyes en Columbia Británica

Grupo de edad	Número de lesionados	Muertes	Tasa mensual	IC 95 %	Valor p	Lesiones por 1'000.000 niños/mes
9 a 14 años	6376	62	1		Referencia	
0 a 3 años	1685	17	-13	-1,5 - 24,6	0,03	9,8
4 a 8 años	3935	28	-10,8	-2,7 - 18,9	0,01	14,3

Adaptación de Brubacher JR, Desapriya E, Erdelyi S, Chan H. The impact of child safety restraint legislation on child injuries in police-reported motor vehicle collisions in British Columbia: An interrupted time series analysis. Paediatr Child Health. 2016 May; 21(4):e27-31.

CONCLUSIONES

El análisis de ITS es un diseño cuasi-experimental logísticamente factible y mucho más económico que los ensayos clínicos controlados. Además, en un contexto clínico y metodológicamente adecuado, tiene la capacidad de complementar investigaciones o incluso identificar e inferir información relevante de fenómenos desconocidos con respecto a la práctica médica. En cualquier disciplina del conocimiento,

de hecho, el análisis de ITS es un método apropiado para registrar y analizar múltiples medidas previas y posteriores a la introducción de una intervención.

FINANCIACIÓN

Trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, 2016-2017.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, Buchan I, Reeves D. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2015 Jun;350:h2750. DOI 10.1136/bmj.h2750.
2. Shadish WR, Cook TD, Campbell DT. A critical assessment of our assumptions. In: *Experimental and quasi-experimental designs for generalized causal inference*. Boston: Houghton Mifflin; 2002. p. 456-97.
3. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002 Aug;27(4):299-309.
4. Fan E, Laupacis A, Pronovost PJ, Guyatt GH, Nee-dham DM. How to use an article about quality improvement. *JAMA*. 2010 Nov;304(20):2279-87. DOI 10.1001/jama.2010.1692.
5. Penfold RB, Zhang F Use of interrupted time series analysis in evaluating health care quality improvements. *Acad Pediatr*. 2013 Nov-Dec;13(6 Suppl):S38-44. DOI 10.1016/j.acap.2013.08.002.
6. Glass GV, Willson V, Gottman JM. Time-series experiments and the investigation of causal claims. In: *Design and analysis of time-series experiments*. Boulder: Colorado Associated University Press; 2008. p. 1-18.
7. Box GEP, Tiao GC. Intervention Analysis with Applications to Economic and Environmental Problems. *J Am Stat Assoc*. 1975;70(349):70-9.
8. Escudero JR, Vallejo G. Comparación de tres métodos alternativos para el análisis de series temporales interrumpidas. *Psicothema*. 2000;12(3):480-6.
9. Meliá J. Un proceso de intervención para reducir los accidentes laborales. *Rev Psicol Trab Organ*. 1995;11(32):51-65.
10. Box GEP, Jenkins GM, Reinsel GC. Autocorrelation Function and Spectrum of Stationary Processes and Analysis of Seasonal Time Series. In: *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. 2nd ed. San Francisco: Holden-Day; 1976. P21-43..
11. Cabré R. Diseños de series temporales interrumpidas: técnicas alternativas de análisis [tesis doctoral]. Barcelona: Publicacions Universitat; 1994.
12. León-Álvarez AL, Betancur-Gómez JJ, Jaimes-Barragán F, Grisales-Romero H. z clínica y epidemiológica. Series de tiempo. *Iatreia*. 2016 Jul-Sep;29(3):373-381. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n3a12.
13. Vallejo G, Herrero J, Cuesta M. Comparación de la potencia y eficacia de diversos modelos ARIMA en series temporales interrumpidas: Un estudio de simulación. *Rev Investig Psicol*. 1992;10:174-214.
14. Gottman J, Glass G. Analysis of interrupted time-series experiments. In: Kratochwill J, editor. *Single subject research: strategies for evaluation change*. New York: Academic Press; 1978. p.197-235.
15. Dolgin NH, Movahedi B, Martins PN, Goldberg R, Lapane KL, Anderson FA, et al. Decade-Long Trends in Liver Transplant Waitlist Removal Due to Illness Severity: The Impact of Centers for Medicare and Medicaid Services Policy. *J Am Coll Surg*. 2016 Jun;222(6):1054-65. DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2016.03.021.
16. Minard LV, Corkum A, Sketris I, Fisher J, Zhang Y, Saleh A. Trends in Statin Use in Seniors 1999 to 2013: Time Series Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul;11(7):e0158608. DOI 10.1371/journal.pone.0158608.
17. Brubacher JR, Desapriya E, Erdelyi S, Chan H. The impact of child safety restraint legislation on child injuries in police-reported motor vehicle collisions in British Columbia: An interrupted time series analysis. *Paediatr Child Health*. 2016 May;21(4):e27-31.

