



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Artículo bilingüe inglés/castellano

Informed consent in clinical research; Do patients understand what they have signed?

El consentimiento informado en investigación clínica; ¿Entienden los pacientes lo que firman?

Elena Villamañán¹, Margarita Ruano¹, Enma Fernández-de Uzquiano², Paz Lavilla², Diana González³, Mercedes Freire¹, Carmen Sobrino¹ and Alicia Herrero¹

¹Hospital Pharmacy Unit. Hospital Universitario La Paz. IdiPaz, Madrid. ²Technical Secretary of Clinical Research Ethic Committee. Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. Ministry of Health, Social Services and Equality. Spain.

Abstract

Informed consent is an essential element of research, and signing this document is required to conduct most clinical trials. Its aim is to inform patients what their participation in the study will involve. However, increasingly, their complexity and length are making them difficult to understand, which might lead patients to give their authorization without having read them previously or without having understood what is stated. In this sense, the Ethics Committees for Clinical Research, and Pharmacists specialized in Hospital Pharmacy and Primary Care in their capacity as members of said committees, play an important and difficult role in defending the rights of patients. These Committees will review thoroughly these documents to guarantee that all legal requirements have been met and, at the same time, that they are easy to understand by the potential participants in a clinical trial.

KEYWORDS

Informed consent; Clinical research; Readability

Farm Hosp. 2016;40(3):209-218

Resumen

El consentimiento informado es una parte esencial de la investigación y su firma es imprescindible para llevar a cabo la mayor parte de los estudios clínicos. Su fin es poner en conocimiento del paciente lo que implica su participación en el estudio que se le propone. Sin embargo, cada vez más, su complejidad y extensión los hacen difícilmente comprensibles, por lo que se corre el riesgo de que el paciente dé su autorización sin haberlo leído previamente o sin haber entendido lo que en él se le expone.

En este sentido, los comités éticos de investigación clínica y los farmacéuticos, especialistas en farmacia hospitalaria y atención primaria como parte integrante de los mismos, cumplen un importante y difícil papel en la defensa de los derechos de los pacientes. En ellos se revisan exhaustivamente estos documentos para garantizar que todos los requisitos que exige la normativa estén contemplados y, al mismo tiempo, que sean de fácil comprensión para los potenciales participantes en un estudio.

PALABRAS CLAVE

Consentimiento informado; Investigación clínica; Legibilidad

Farm Hosp. 2016;40(3):209-218

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evillabueno@telefonica.net (Elena Villamañán).

Recibido el 24 de noviembre de 2015; aceptado el 5 de marzo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.3.10411



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Introduction

The signed Informed Consent (IC) is a key element in clinical research; and as well as a legal requirement, it is also the starting point for the application of the autonomy principle and the right of patient privacy. This means that the person chooses freely to take part in a research, and gives authorization for processing and analyzing all data collected in his/her clinical record. However, frequently the process is not easy, and represents a burden for researchers and patients. To obtain the signed Informed Consent implies that information has been provided previously, adapted to their level of understanding, about aspects which are often complex, such as the study objectives, expected benefits, rights and duties as a participant, risks, potential alternatives, or voluntary nature. These documents, moreover, have been thoroughly reviewed by an Ethics Committee for Clinical Research (ECCR), which will check that they include all requirements established by current legislation, before receiving the authorization to initiate the study¹.

The objective of the Informed Consent is to protect patients and ensure that the research is conducted according to ethical criteria; but frequently ECCRs will confirm that their contents are based on the assumption that the most information provided will be better for decision making by patients, though it is known that this is not always the case². Falagas *et al.*³, for example, on an IC review from 1961 to 2006, proved that only 54% of patients understood the objective of the study adequately, 50% understood what randomization meant, 47% understood the meaning of voluntary nature, 44% understood their right to withdraw from the study, 50% understood the risks accepted, and 57% of patients understood the benefits expected.

The objective of this article is to review the aspects associated with understanding the Informed Consent by patients in the setting of clinical research, its basics, legislation, and the role of Ethics Committees of Clinical Research in the preparation of said document.

Background of informed consent

In the research setting, written Informed Consent dates back to 1900, when Walter Reed requested it from patients who participated in his studies about yellow fever in Cuba⁴. Subsequently, the Nuremberg Code⁵ established in 1947 the lines for ethical conduct in clinical research, and laid the foundation for future rules in this setting. According to this document, research will be considered ethically adequate when it is based on previous experimental outcomes in animals, it must be justified by the outcomes expected, and in order to be developed, patients must have granted previously their authorization.

Informed Consent is defined as that "process through which a person confirms willingly their decision to partici-

pate in a specific clinical trial, after having been adequately informed about all the aspects of the study which are relevant for the decision to participate by the subject"¹. This term was first used in U.S.A. in 1957, in the State of California⁶; and this represented leaving for the first time the traditional medical paternalism to start giving relevance to patient's autonomy. Californian Law developed the first IC model for clinical research, which collected the following key elements: purpose of the research, its potential consequences, potential harm, expected benefits, risks, and alternatives to the research. Knowledge of these aspects by the patient, before granting consent to participate in a clinical trial, is currently considered essential.

Later on, the Declaration of Helsinki⁷ divided research into two large groups: that conducted in patients (clinical research) and the research conducted with non-therapeutic objectives (non-clinical biological research). This declaration added new elements, such as the fact that IC must be informed as well as voluntary, and can be withdrawn at any time of the research; or that in the case of incompetent persons, their legal tutor can grant the IC. The American Congress created a National Committee with the objective of preparing a report on the protection of human beings involved in a clinical research: the Belmont Report published in 1978⁸, which collected the basic ethical principles for application in clinical research, and considered in the first place the respect for persons or autonomy principle, the practical application of which is represented by obtaining the IC. One year earlier, and also in the U.S.A., the *Food and Drug Administration* (FDA) published the rules for Good Clinical Practice (GCP)⁹, as an answer to the need to ensure the quality and protection of patients' rights in clinical research. These rules were subsequently adopted in Europe, where they have been enforced since 1991¹⁰.

In our setting, the so-called *Convenio de Oviedo*¹¹ (Oviedo Convention) by the European Council, which was included in the Spanish legislation in the year 2000, specified the conditions necessary for conducting research in human beings. According to these, besides the lack of any alternative method with proven efficacy, it is required that risks are not out of proportion with the benefits expected, that there has been approval by a ECCR or relevant authorities, and that the candidate has been adequately informed through a Patient Information Sheet, and has granted written consent.

Basic principles of Informed Consent

Informed Consent has two essential objectives: on one hand, to respect and promote patient's autonomy, and on the other hand, to protect patients against any potential harm derived from their participation in a clinical trial. In order to achieve these objectives, it is necessary to take into account some aspects which are the basis for research in humans, such as the fact that patients generally

won't have any medical knowledge, they have the right to decide what they do with their body and about their treatment, they must give consent after being adequately informed, and that their final decision will depend on receiving truthful and reliable information by the physician^{12,13}.

All this means that the IC should not be considered just a document to be signed, but a process with the ultimate end of achieving the adequate inclusion of patients in clinical research. In this process, the contents of the documents provided to patients are essential, and the basic sections that must be included are¹⁴:

- Objectives of the study.
- Methodology.
- Description of treatment.
- Benefits.
- Risks.
- Adverse events.
- Alternative treatments.
- Voluntary nature and possible withdrawal.
- Confidentiality.
- Economic compensation.
- Responsible researcher.

Controversies regarding the Informed Consent

As already stated, the written IC is an essential part of the requirements necessary to conduct the majority of clinical trials, and its objective is to advise patients about the study where they have been asked to participate. However, the increasing complexity and length of Patient Information Sheets have often made them difficult to understand by patients¹⁵. In many cases, these are presented like a document seen as a legal protection instrument by the institutions promoting the study, rather than the provision of understandable information for patients to decide on their voluntary participation¹⁶.

Signing the IC confirms participation in the clinical trial, and the acceptance of everything included, such as the risks involved. However, this is not always the case, and this does not ensure that the consequences of participation in the study have been understood^{17,18,19,20}. There are numerous articles which have analyzed the readability of Patient Information Sheets, by applying validated measure scales for reading comprehension²¹ such as the Flesch-Kincaid Index²², which is the most widely used, or the SMOG formula (*Simplified Measure Of Gobbledygook*)²³. Thus, in a survey conducted with participants in Oncology studies, Joffe *et al.*¹⁵ found that 90% of respondents were satisfied with the information received, but many of them declared they had no knowledge about the characteristics of the study they were taking part in, and the possibility of not obtaining any benefits¹⁹. Sharp *et al.*¹⁶, analyzed 107 Patient Information Sheets for Oncology Clinical Trials, and found

that none of them was written in an understandable way for persons with education below the 2nd year of Secondary Education (12-13-year-old), and only 1.5% was understandable by a 4th level of Secondary Education (13-14-year-old). Taking into account that in countries like Spain, 46% of the adult population in the 25-to-64-year-old range has not completed a level of education above the second stage of Secondary Education²⁴, or that in U.S.A. almost 50% of the adult population has a reading comprehension below a level equivalent to 1st year of Secondary Education (11-13-year-old)^{25,26}, around half of the population would have important problems to understand what these documents intend to convey. It is overall accepted that the Patient Information Sheet should be written for a level of education at least three courses below the educational mean level of the target population for the study²⁷.

Many studies have been conducted in recent years to assess how to improve the comprehension of Patient Information Sheets. Some of them have detected that these are more easily understood when written in a simple manner²⁸⁻³¹. Others suggest that these can be better understood if read slowly and allowing enough time^{32,33} or if their length is shortened³⁴. However, unlike what should be expected, different studies have demonstrated that a text simplification to facilitate its reading won't always entail its better comprehension^{35,36}. On 2003, the *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) conducted a study on this subject³² which confirmed that when information easy to understand was provided to oncology patients who were candidate to inclusion in a clinical trial, their anxiety was reduced and there was an improvement in their satisfaction, and this could be achieved without omitting any relevant information. However, it was not possible to demonstrate that text simplification led to its better comprehension. Davis *et al.*³⁶ consulted healthy people about their hypothetical participation in a clinical trial and confirmed the same that the previous study: when faced with two versions of the Patient Information Sheet (simplified and standard), even though patients preferred the simplified version, their level of understanding about what was conveyed was similar for both formats. Other authors have researched about complementary strategies that would allow to improve the comprehension of the IC. Flory *et al.*³⁷ found that personal interaction and feedback are the most effective way to achieve an adequate understanding of the information conveyed to the patient. Besides, it has been proved that the modification of the Patient Information Sheet in terms of more simplified and reduced contents and wording is not better for their understanding than the use of multimedia supports or the participation of a neutral educator who can spend more time with the patient.

On the other hand, a drawback also underlying the process of obtaining Informed Consent is that, generally,

the patient's physician is usually the same person who suggests their participation in the study; therefore, said physician could prompt the patient's participation, and there could be a conflict of interests.

However, all these drawbacks should not lead to a discontinuation in the efforts to simplify Patient Information Sheets in order to improve their comprehension, for various reasons: as already mentioned, this will alleviate the anxiety generated in patients, and they will appear more satisfied with the information received, and at the same time, a simplified language will allow other persons (relatives, other healthcare professionals not involved in the study) to understand the information. As a general rule, these documents must be brief, simple and clear, so that the explanation of risks won't generate anxiety, avoiding an alarming or threatening tone; it is also advisable to allow patient involvement, by asking multiple choice questions³⁸.

It is recommended, in order to achieve a better comprehension of the Informed Consent³⁹:

- To use a language and ideas familiar to patients and known by them.
- To use short words (preferably with 2 syllables), and short sentences too, if possible.
- To avoid confusing or misleading ideas.
- To apply measurement formulas for estimating the level of comprehension, according to the cultural and educational level of the patient.
- To explain clearly what the experimental treatment involves, and the standard treatment or alternatives to the Clinical Trial.
- To encourage patients to discuss it with other persons.
- To provide written information that the patient can read with time and carefully.
- To check to what extent the information provided has been understood.

The role of Ethics Committees for Clinical Research in the preparation of Informed Consents

In recent years, ECCRs, in their role as guarantors of patient rights, have made important efforts to improve both the quantity and quality of information provided in the Patient Information Sheets. This improvement has contributed to the fact that obtaining the IC won't only be based on handing a written document, but that it will be considered as a process where the methodology and purpose of the study are explained adequately to the level of understanding of each patient. But ECCRs must also ensure that Patient Information Sheets collect all aspects required by the current legislation, and that patients might not be aware of, or consider irrelevant.

Frequently, when reviewing and approving clinical trials from an ethical point of view, ECCRs will find that Patient Information Sheets are faulty and need to be

modified before their approval. According to a study conducted in Spain on 2007, Fernández de Uzquiano *et al.*⁴⁰, in a retrospective analysis of 1219 clinical trials evaluated by an ECCR, observed that these were only approved without any need for modifications or clarifications in 20% of cases, and that out of the rest, some change in contents was requested to the promoters in 59.3% of cases. In agreement with these authors, other studies conducted about ECCR activities in other countries have found similar results. In the United Kingdom, according to data from the *National Research Ethics Service*⁴¹, only 17% of the applications for review and approval of clinical trials will receive a favourable decision at first evaluation by the ECCRs, without any need for clarifications or modifications. The majority of these decisions are approvals depending on modifications (66%), while 8% are denied. According to this institution, the majority of non-approvals granted by the ECCRs in a first evaluation for oncological clinical trials will be due to faults in Patient Information Sheets (96%), either by poor wording or by the use of terminology not easy to understand by patients. In 18% of cases, they understood that false expectations were offered to patients. Another reason for concern in these committees regarding Patient Information Sheets is associated with the tissue samples taken from patients and their storage, particularly in Oncological Clinical Trials⁴². At the same time, the adequate transmission of information about the potential risks accepted by patients is a frequent reason for concern by the ECCRs, including adverse effects, additional procedures, or aspects such as confidentiality.

In spite of the national and international guidelines and recommendations already mentioned, about which aspects must be included in a document for patient information, and of the actions taken by ECCRs for their enforcement, these will often differ from the information demanded by patients. In this sense, Kirby *et al.*⁴³, in a study about patient preferences regarding the information they want to receive when they are asked to participate in a clinical trial, observed that in first place they preferred to receive information about the study outcomes (91%), secondly about its objective (76%) or its duration (61%) and, however, assigned lower importance to aspects thoroughly reviewed by ECCRs, such as voluntary nature (39%) or confidentiality (44%).

Therefore, when evaluating the Patient Information Sheets for clinical trials, ECCRs will often find themselves in a complicated position. On one hand, they must try to achieve that all information is easily understandable by the patient; and on the other hand, that all aspects required by the legislation are included, so that patients who have given their consent won't be legally unprotected should any contingency occur.

As a conclusion, we will say that Informed Consent is an essential part of clinical research, and that by signing it, patients will grant freely their authorization to par-

ticipate in a clinical trial. However, Patient Information Sheets are increasingly too long and difficult to understand by patients, and they seem to be more aimed to exempting the study sponsor from responsibilities than to inform. This way, there is some risk that patients will grant authorization and sign the IC without having read or understood what the physician is proposing.

In this sense, ECCRs will play an important and difficult role in the protection of patient rights, by reviewing these informative documents and ensuring that they include all requirements demanded by the legislation and, at the same time, that they are as easy to understand as possible.

The opinions expressed in this work are a responsibility of the authors for what they do not reflect necessarily the point of view of the organisms at which they are employed.

Bibliography

- International Conference on Harmonization. Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Ginebra: ICPMA, 1996. [Consultado 11/02/2016]. Disponible en : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
- Manson NC, O'Neill O: Rethinking Informed Consent in Bioethics. United Kingdom: Cambridge University Press; 2007.
- Falagas M, Korbila I, Giannopoulou K, Kondilis B, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg* 2009;198:420–35.
- Pierce JR. "In the interest of humanity and the cause of science": the yellow fever volunteers. *Mil Med* 2003; 168:857–63.
- Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg trial. A reappraisal. *JAMA* 1996;276:1662–6.
- Salgo v Leland Stanford Jr University Board of Trustees [1957]. 317 P 2d 170. (California District Court of Appeal).
- World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964, and amended in Tokyo in 1975, in Venice in 1993, in Hong Kong in 1989, in South Africa in 1996, and in Edinburgh, Scotland in October, 2000. [Consultado 11/09/2015]. Disponible en: www.wits.ac.za/bioethics/helsinki.htm.
- Informe Belmont. [Consultado 14/09/2015] Disponible en: <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Informe%20Belmont.pdf>
- Food and Drug Administration. Clinical investigations: Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors. *Fed Reg* 1977;42:49612–30.
- CPMP Working Party of Efficacy of Medicinal Products. EEC Note for guidance: Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol Toxicol* 1990;67:361–72.
- Consejo de Europa. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), Oviedo 4 de abril de 1997. BOE n.º 251, (20 de octubre de 1999).
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283: 2701–11.
- Canterbury v Spence [1972]. 464 F 2d. (US Court of Appeals: District of Columbia).
- Galende I. Evaluación de ensayos clínicos. [Consultado 10/06/2015] Disponible en: http://www.ancei.es/documentos/Gu%EDas%20Operativas/_2.%20Evaluaci%F3n%20de%20ensayos%20cl%EDnicos_Gu%EDas%20operativas%20para%20CEIC-I.pdf
- Jefford M, Mileskin L, Raunow H, Raunow H, O'Kane C, Cavicchiolo T, *et al*. Satisfaction with the decision to participate in cancer clinical trials (CCT) is high, but understanding is a problem. *J Clin Oncol* 2005;23:6067.
- Sharp SM. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol* 2004;27:570–75.
- Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Informed consent—why are its goals imperfectly realized? *N Engl J Med* 1980;302:896–900.
- Schaeffer MH, Krantz DS, Wichman A, Masur H, Reed E, Vinicky JK. The impact of disease severity on the informed consent process in clinical research. *Am J Med* 1996;100:261–68.
- Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1772–77.
- Edwards SJ, Lilford RJ, Hewison J. The ethics of randomized controlled trials from the perspectives of patients, the public, and healthcare professionals. *BMJ* 1998;317:1209–12.
- Ordovás JP, López E, Urbieto E, Torregrosa R, Jiménez NV. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:90–4.
- Kincaid JP, Fishburne RP, Rogers RL, Chissom BS. Derivation of new readability formulas (Automated Readability Index, Fog Count, and Flesch Reading Ease Formula) for Navy enlisted personnel. Research Branch report 8-75. Memphis: Naval Air Station, 1975.
- Doak CC, Doak LG, Root JH. Teaching patients with low literacy skills. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1996.
- Panorama de la Educación. Indicadores de la OCDE 2013. Ministerio de Educación Cultura y Deporte . [Consultado 30/01/2016]. Disponible en: <http://www.mecd.gob.es/dctm/inee/boletines/boletin12c.pdf?documentId=0901e72b8169cc30>.
- Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med* 2003;348:721–26.
- Davis TC, Williams MV, Marin E. Health literacy and cancer communication. *CA Cancer J Clin* 2002;52:134–49.
- Jubelirer SJ, Linton JC, Magnetti SM. Reading versus comprehension: implications for patient education and consent in an outpatient oncology clinic. *J Cancer Educ* 1994;9:26–29.
- Young DR, Hooker DT, Freeberg FE. Informed consent documents: increasing comprehension by reducing reading level. *IRB* 1990;12:1–5.
- Paris A, Nogueira da Gama Chaves D, Cornu C, Maison P, Salvat-Melis M, Ribuot C, *et al*. Improvement of the comprehension of written information given to healthy volunteers in biomedical research: a single-blind randomized controlled study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:207–14.
- Beardsley E, Jefford M, Mileskin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol* 2007;25:13–14.
- Bjorn E, Rossel P, Holm S. Can the written information to research subjects be improved? An empirical study. *J Med Ethics* 1999;25:263–67.
- Verheggen FW, Jonkers R, Kok G. Patients' perceptions on informed consent and the quality of information disclosure in clinical trials. *Patient Educ Couns* 1996;29:137–53.
- Morrow GR. How readable are subject consent forms? *JAMA* 1980;244:56–58
- Silverman HJ, Luce JM, Lancken PN, Morris AH, Harabin AL, Oldmixon CF, *et al*. Recommendations for informed consent forms for critical care clinical trials. *Crit Care Med* 2005;33:867–82.
- Coyne CA, Xu R, Raich P, Plomer K, Dignan M, Wenzel LB, *et al*. Randomized, controlled trial of an easy-to-read informed consent

- statement for clinical trial participation: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:836–42.
36. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Diver SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:668–74.
 37. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 2004;292:1593–601.
 38. Silva MC, Sorrell JM. Enhancing comprehension of information for informed consent: a review of empirical research. *IRB* 1988;10:1–5.
 39. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *The Lancet Oncology* 2008;9:485–93.
 40. Fernández de Uzquiano. Actividad y funcionamiento de un comité ético de investigación clínica en un hospital universitario de tercer nivel de la Comunidad de Madrid. Análisis de 1219 estudios. La Neumología en la investigación clínica. Tesis Doctoral. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 2007. [Consultado 10/06/2015]. Disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/irGestionarConsulta.do;jsessionid=E7698B43F9036D6962EE5F68A400A90C>
 41. UK NHS. Management information. UK NHS: London, 2007. [Consultado 06/07/ 2015]. Disponible en: <http://www.nres.npsa.nhs.uk/news-and-publications/publications/corporatepublications/management-information/>
 42. Dixon-Woods M. What do research ethics committees say about applications to do cancer trials? www.thelancet.com/oncology Vol 9 August 2008.
 43. Kirkby, Calvert M, Draper H, Keeley T, Wilson S. What potential research participants want to know about research: a systematic review. *BMJ Open* 2012;2: e000509.doi:10.1136/bmjopen-2011-000509.

Introducción

La firma del consentimiento informado (CI) constituye un punto clave en la investigación clínica y es, además de un requisito legal, el punto de partida de la aplicación del principio de autonomía y del derecho a la privacidad de los pacientes. Este hecho supone que la persona elige libremente participar en una investigación y da su autorización para el procesamiento y análisis de los datos recogidos en su historia clínica. Sin embargo, con frecuencia el proceso no es fácil y supone una carga para investigadores y pacientes. Obtener el consentimiento informado implica que previamente se ha proporcionado información, adaptada a su nivel de comprensión, sobre aspectos a menudo complejos como objetivos del estudio, beneficios esperados, derechos y deberes como participante, riesgos, alternativas posibles o voluntariedad. Estos documentos, además, han sido meticulosamente revisados por un comité ético de investigación clínica (CEIC) que comprueba que en ellos se recogen los requisitos establecidos por la normativa vigente antes de recibir el visto bueno para el inicio del estudio¹.

El CI tiene como finalidad proteger a los pacientes y promover que la investigación se ajuste a criterios éticos, pero con frecuencia los CEIC comprueban que su contenido se basa en la presunción de que cuanto más información se proporcione mejor será para la toma de decisiones por parte del paciente, aunque se sabe que esto no siempre es así². Falagas *et al.*³, por ejemplo, en una revisión de CI desde 1961 a 2006 comprobaron que solo el 54% de los pacientes entendían adecuadamente el propósito de estudio, el 50% entendía lo que significa una aleatorización, el 47% lo que significa voluntariedad, el 44% comprendían su derecho a retirarse del estudio, el 50% los riesgos asumidos, el 57% entendían los beneficios esperados.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar los aspectos relacionados con la comprensión del consentimiento informado por parte de los pacientes en el ámbito de la investigación clínica, sus fundamentos, normativa, y el

papel de los comités éticos de investigación clínica en la elaboración de dicho documento.

Antecedentes del consentimiento informado

En el ámbito de la investigación el consentimiento informado por escrito data de 1900 cuando Walter Reed lo solicitaba a pacientes que participaban en sus estudios sobre la fiebre amarilla en Cuba⁴. Posteriormente, el Código de Nüremberg⁵ en 1947 estableció las líneas de conducta ética en investigación clínica y sentó las bases para las normas futuras en este ámbito. Según este documento, para que una investigación sea éticamente correcta debe estar basada en resultados experimentales previos en animales, estar justificada por los resultados esperados y para su desarrollo el paciente debe haber concedido previamente su autorización.

Se entiende por consentimiento informado aquel “proceso por el cual un sujeto confirma voluntariamente su decisión de participar en un ensayo determinado después de haber sido informado debidamente de todos los aspectos del ensayo que son relevantes para la decisión de participar del sujeto”¹. Este término se utilizó por primera vez en EEUU en 1957 en el estado de California⁶, este hecho significó el punto de partida del abandono del paternalismo médico tradicional para pasar a dar relevancia a la autonomía del paciente. La ley de californiana desarrolló el primer modelo de CI para la investigación clínica donde se recogían como puntos clave: el propósito de la investigación, sus posibles consecuencias, posibles daños, beneficios esperados, riesgos, y alternativas a la investigación. El conocimiento de estos aspectos por parte del paciente antes de dar su consentimiento para participar en un estudio hoy día se considera imprescindible.

Más adelante, la Declaración de Helsinki⁷ distinguió la investigación en dos grandes grupos, la realizada en enfermos (*clinical research*) y la que se hace con fines no

terapéuticos (*non-clinical biological research*). Esta declaración incorporó nuevos elementos como que el CI además de voluntario debe ser informado y puede retirarse en cualquier momento de la investigación o que en el caso de personas incapaces el CI lo dará su tutor legal. El Congreso Americano por su parte, creó una comisión de ámbito nacional para la elaboración de un informe sobre la protección de los seres humanos que participan en una investigación clínica, el Informe Belmont editado en 1978⁸, en el que se recogían los principios éticos básicos de aplicación en la investigación clínica donde se contemplaba en primer lugar el respeto a las persona o principio de autonomía y cuya aplicación práctica es la obtención del CI. También en EEUU, un año antes, la *Food and Drug Administration* (FDA) publicó las normas de buena práctica clínica (BPC)⁹ en respuesta a la necesidad de garantizar la calidad y la protección de los derechos de los pacientes en la investigación clínica. Estas normas fueron posteriormente adoptadas en Europa donde son de obligado cumplimiento desde 1991¹⁰.

En nuestro entorno, el denominado Convenio de Oviedo¹¹ del Consejo de Europa que fue incluido en el ordenamiento jurídico español en el año 2000, especificó las condiciones para poder realizar investigación en seres humanos. Según éstas se requiere además que no exista un método alternativo de eficacia probada, que los riesgos no sean desproporcionados con relación a los beneficios esperados, que se haya recibido el visto bueno de un CEIC o autoridad competente y que la persona candidata haya sido informada adecuadamente mediante la entrega de una hoja de información al paciente (HIP) y dé su consentimiento por escrito.

Principios básicos del consentimiento informado

El CI tiene dos objetivos fundamentales: respetar y promover la autonomía del paciente por un lado y proteger a los pacientes de daños potenciales derivados de su participación en una investigación por otro. Para lograr estos objetivos es preciso tener en cuenta aspectos sobre los que se fundamenta la investigación en humanos como es que los pacientes generalmente no tienen conocimientos de medicina, tienen derecho a decidir sobre lo que hace con su cuerpo y sobre su tratamiento, deben dar su consentimiento habiendo sido informados de forma adecuada y que su decisión final depende de que la información dada por el médico sea veraz y de confianza^{12,13}.

Todo ello hace que el CI sea considerado no es solo un documento para ser firmado, sino un proceso cuyo fin último es lograr una adecuada inclusión de los pacientes en investigaciones clínicas. En este proceso, son fundamentales los contenidos de los documentos que se entregan a los pacientes y en ellos los apartados básicos que se deben contemplar son¹⁴:

- Objetivos del estudio.
- Metodología.
- Descripción del tratamiento.
- Beneficios.
- Riesgos.
- Acontecimientos adversos.
- Tratamientos alternativos.
- Voluntariedad y posibilidad de retirada.
- Confidencialidad.
- Compensación económica.
- Investigador responsable.

Controversias en relación con el consentimiento informado

El CI por escrito, como ya se ha dicho, es una parte esencial de los requisitos necesarios para llevar a cabo la mayor parte de las investigaciones en clínica y su fin es asesorar al paciente sobre el estudio en el que se le propone participar. Sin embargo, cada vez más la complejidad y extensión de las HIP las hacen a menudo difícilmente entendibles para los pacientes¹⁵. En muchas ocasiones, se presentan más como un documento en que las instituciones promotoras de los estudios a menudo ven más un instrumento de protección legal que las exima de responsabilidades, que la aportación de información entendible para que el paciente decida su participación voluntaria¹⁶.

Con la firma del CI se confirma la participación en el estudio y se acepta lo que en él se recoge, asumiendo los riesgos del mismo. Sin embargo, esto no siempre es así y ello no garantiza que se hayan entendido las implicaciones de la participación en el estudio^{17,18,19,20}. Existen numerosos trabajos que han analizado la legibilidad de las HIP, para ello se aplican escalas de medida validadas de comprensión de textos²¹ como son el índice de Flesch-Kincaid²², que es el más comúnmente usado, o la fórmula SMOG (*Simplified Measure Of Gobbledygook*)²³. Así, en una encuesta realizada a participantes en estudios de oncología, Joffe *et al.*¹⁵ encontraron que el 90% de los respondedores estaban satisfechos con la información recibida pero muchos de ellos declaraban desconocer las características del estudio del que formaban parte y la posibilidad de no obtener beneficios¹⁹. Sharp *et al.*¹⁶, por su parte, comprobaron cómo de 107 HIP de EC en oncología analizados, ninguna de ellas estaba escrita de manera entendible para personas con estudios inferiores a 2º de Educación Secundaria (ES) (12-13 años) y sólo el 1,5% lo era para un nivel de 4º de ES (13-14 años). Teniendo en cuenta que en países como España el 46% de la población adulta de 25-64 años no posee estudios superiores a la segunda etapa de ES²⁴, o EEUU donde cerca del 50% de la población adulta tiene comprensión lectora por debajo de un nivel equivalente a 1º ES (11-12 años)^{25,26}, en torno a la mitad de la población tendría problemas importantes para entender lo

que se le quiere transmitir a través de estos documentos. En general se acepta que la HIP debería estar escrita para un nivel de educación al menos tres cursos por debajo de la media educacional de la población diana del estudio²⁷.

En los últimos años se han realizado numerosos trabajos para valorar cómo se mejora la comprensión de las HIP. Algunos han detectado que éstos son más fácilmente entendibles cuando se redactan de manera sencilla de leer²⁸⁻³¹. Otros sugieren que se pueden entender mejor si se hace una lectura pausada y se dedica el tiempo suficiente^{32,33} o si se acorta la longitud de los mismos³⁴. Sin embargo, contrariamente a lo que cabía esperar, diferentes trabajos han demostrado que la simplificación del texto para facilitar su lectura no siempre conlleva una mejor comprensión del mismo^{35,36}. El *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en 2003 llevó a cabo un estudio sobre este tema³² en el cual se comprobó que en pacientes oncológicos candidatos a su inclusión en un ensayo clínico, cuando se les proporcionaba información fácilmente entendible se lograba paliar la ansiedad y mejorar su satisfacción y es posible hacerlo sin omitir información relevante. Sin embargo, tampoco se logró demostrar que la simplificación del texto mejorara la comprensión del mismo. Davis *et al.*³⁶ en una consulta a personas sanas sobre su hipotética participación en un estudio clínico, comprobaron que, al igual que en el estudio anterior, ante dos versiones de la HIP (simplificada y estándar), aunque los pacientes prefirieron la versión simplificada, su grado de comprensión sobre lo que se les transmitía fue similar para ambos formatos. Otros autores han investigado sobre estrategias complementarias que ayuden a mejorar la comprensión del CI. Flory *et al.*³⁷ encontraron que la interacción y *feedback* persona-persona es la forma más eficaz de lograr un entendimiento adecuado de la información transmitida al paciente. Además, se ha comprobado que la modificación de la HIP en cuanto a su contenido y redacción más simplificados y reducidos no es mejor para su entendimiento que estrategias como el uso de soportes multimedia o de la participación de un educador neutral que emplee más tiempo con el paciente.

Por otro lado, un inconveniente que subyace también en el proceso de obtención del consentimiento informado es que generalmente el médico del paciente suele ser al mismo tiempo la persona que le propone la participación en el estudio lo cual puede ser inductor a la participación y puede existir conflicto de intereses.

No obstante, todos estos inconvenientes no deben hacer que los esfuerzos por simplificar las HIP para mejorar su comprensión se deban abandonar por varias razones, como ya se ha dicho alivia la ansiedad generada en los pacientes y éstos se muestran más satisfechos por la información recibida, pero además, un lenguaje simplificado permite a otras personas (familiares otros profesionales sanitarios no implicados en el estudio) comprender la información. Como norma general estos documentos deben ser breves, sencillos y claros de forma que la expli-

cación de los riesgos no genere ansiedad evitando el tono alarmista o amenazante, y es aconsejable que el paciente se implique planteándole cuestiones de múltiple respuesta³⁸.

Para lograr una mejor comprensión del CI, se recomienda³⁹:

- Utilizar un lenguaje e ideas con las que el paciente esté familiarizado y conozca
- Usar palabras cortas (preferiblemente de 2 sílabas) y frases también cortas si es posible
- Evitar ideas confusas o engañosas
- Aplicar fórmulas de medida de estimación del nivel de comprensión de acuerdo con el nivel cultural y educativo del paciente
- Explicar con claridad en qué consiste el tratamiento experimental y cuál es el tratamiento estándar o las alternativas al EC
- Animar al paciente a que consulte con otras personas
- Entregar información escrita que el paciente pueda leer sin prisa y con detenimiento
- Comprobar en qué medida se ha entendido la información proporcionada

Papel de los comités de ética de investigación clínica en la elaboración de los consentimientos informados

En los últimos años los CEIC, en su papel de garantes de los derechos de los pacientes, han dedicado muchos esfuerzos para mejorar tanto la cantidad como la calidad de la información proporcionada en las HIP. Esta mejora ha contribuido al hecho de que la obtención del CI no solo se base en la entrega de un documento escrito sino que sea considerado como un proceso en el que se explique, de manera adecuada al nivel de comprensión de cada paciente, la metodología y el propósito del estudio. Pero, además, los CEIC se han de preocupar de que en las HIP se recojan todos los aspectos requeridos por la normativa vigente y que los pacientes puedan que desconozcan o los consideren irrelevantes.

Con frecuencia, estos comités al revisar y dar el visto bueno desde el punto de vista ético a la realización de los estudios clínicos, encuentran que las HIP son defectuosas y necesitan ser modificados antes de su aprobación. Según un estudio realizado en España en 2007, Fernández de Uzquiano *et al.*⁴⁰ en un análisis retrospectivo de 1219 estudios clínicos evaluados por un CEIC, observaron que solo el 20% de ellos se aprobaron sin necesidad de modificaciones o aclaraciones y que de los restantes, en el 59,3% de ellos se solicitó algún cambio del contenido a los promotores. En concordancia con estos autores, otros trabajos realizados sobre la actividad de los CEIC en otros países han encontrado resultados similares. En UK, según datos del *National Research Ethics Service*⁴¹ solo el 17% de las solicitudes de revisión y aprobación de estudios reciben un dictamen favorable en la primera

evaluación por los CEIC sin necesidad de aclaraciones o modificaciones. La mayoría de las resoluciones son aprobaciones condicionadas a modificaciones (66%) mientras que el 8% son denegados. Según esta institución, la mayoría de las no conformidades concedidas por los CEIC en una primera evaluación en estudios oncológicos se debe a deficiencias en las HIP (96%) por una mala redacción o por el uso de terminología poco entendible por el paciente. En un 18% de los casos entendieron que se ofrecían falsas expectativas a los pacientes. Otro motivo de preocupación de estos comités respecto a las HIP tiene que ver con las muestras de tejidos que se toman del paciente y su almacenamiento especialmente en EC oncológicos⁴². Del mismo modo, la adecuada transmisión de información sobre posibles riesgos que asume el paciente, son motivo frecuente de inquietud para los CEIC, incluyendo efectos adversos, procedimientos adicionales o aspectos como la confidencialidad.

A pesar las directrices y recomendaciones nacionales e internacionales ya mencionadas sobre qué aspectos se deben incluir en un documento de información al paciente, y de las actuaciones de los CEIC para que se cumplan, éstas a menudo distan de la información que los propios pacientes demandan. En este sentido, Kirby *et al.*⁴³, en un estudio sobre las preferencias de los pacientes en cuanto a la información que desean recibir cuando se les propone participar en un estudio observaron que éstos preferían en primer lugar recibir información sobre los resultados del estudio (91%), en segundo sobre el objetivo del mismo (76%) o la duración (61%) y, sin embargo daban menos importancia a aspectos que los CEIC revisan exhaustivamente como la voluntariedad (39%) o la confidencialidad (44%).

De este modo, los CEIC al evaluar las HIP de los estudios se encuentran con frecuencia en una tesitura complicada. Por un lado, deben intentar que la información sea fácilmente comprensibles para el paciente y, por otro, que contemplen todos los aspectos requeridos por la normativa de forma que ante cualquier eventualidad el paciente que ha dado su consentimiento no quede desprotegido legalmente.

Como conclusión diremos que el consentimiento informado es una parte esencial de la investigación clínica y que con su firma el paciente da libremente su autorización para participar en un estudio. Sin embargo, cada vez con más frecuencia las HIP son demasiado extensos y de difícil comprensión para los pacientes, y su fin parece ser más eximir de responsabilidades al patrocinador del estudio que informar. De este modo se corre el riesgo de que el paciente dé su autorización y firme el CI sin haber leído o comprendido lo que el médico le propone.

En este sentido, los CEIC cumplen un importante y difícil papel en la defensa de los derechos de los pacientes revisando estos documentos informativos garantizando que en ellos se recogen todos los requisitos que exige

la normativa y que a la vez sean, en lo posible, de fácil comprensión.

Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

Bibliografía

1. International Conference on Harmonization. Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Ginebra: IFPMA, 1996. [Consultado 11/02/2016]. Disponible en : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
2. Manson NC, O'Neill O: Rethinking Informed Consent in Bioethics. United Kingdom: Cambridge University Press; 2007.
3. Falagas M, Korbila I, Giannopoulou K, Kondilis B, Peppas G. Informed consent: how much and what do patients understand? *Am J Surg* 2009;198:420–35.
4. Pierce JR. "In the interest of humanity and the cause of science": the yellow fever volunteers. *Mil Med* 2003; 168:857–63.
5. Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg trial. A reappraisal. *JAMA* 1996;276:1662–6.
6. Salgo v Leland Stanford Jr University Board of Trustees [1957]. 317 P 2d 170. (California District Court of Appeal).
7. World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964, and amended in Tokyo in 1975, in Venice in 1993, in Hong Kong in 1989, in South Africa in 1996, and in Edinburgh, Scotland in October, 2000. [Consultado 11/09/2015]. Disponible en: www.wits.ac.za/bioethics/helsinki.htm.
8. Informe Belmont. [Consultado 14/09/2015] Disponible en: <http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Informe%20Belmont.pdf>
9. Food and Drug Administration. Clinical investigations: Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors. *Fed Reg* 1977;42:49612-30.
10. CPMP Working Party of Efficacy of Medicinal Products. EEC Note for guidance: Good Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol Toxicol* 1990;67:361-72.
11. Consejo de Europa. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), Oviedo 4 de abril de 1997. BOE n.º 251, (20 de octubre de 1999).
12. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283: 2701–11.
13. *Canterbury v Spence* [1972]. 464 F 2d. (US Court of Appeals: District of Columbia).
14. Galende I. Evaluación de ensayos clínicos. [Consultado 10/06/2015] Disponible en: http://www.ancei.es/documentos/Gu%EDas%20Operativas/_2.%20Evaluaci%F3n%20de%20ensayos%20cl%EDnicos_Gu%EDas%20Operativas%20para%20CEIC-I.pdf
15. Jefford M, Mileshkin L, Raunow H, Raunow H, O'Kane C, Cavichiolo T, *et al.* Satisfaction with the decision to participate in cancer clinical trials (CCT) is high, but understanding is a problem. *J Clin Oncol* 2005;23:6067.
16. Sharp SM. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol* 2004;27:570–75.
17. Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Informed consent—why are its goals imperfectly realized? *N Engl J Med* 1980;302:896–900.
18. Schaeff er MH, Krantz DS, Wichman A, Masur H, Reed E, Vinicky JK. The impact of disease severity on the informed consent process in clinical research. *Am J Med* 1996;100:261–68.

19. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1772-77.
20. Edwards SJ, Lilford RJ, Hewison J. The ethics of randomized controlled trials from the perspectives of patients, the public, and healthcare professionals. *BMJ* 1998;317:1209-12.
21. Ordovás JP, López E, Urbieto E, Torregrosa R, Jiménez NV. Análisis de las hojas de información al paciente para la obtención de su consentimiento informado en ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:90-4.
22. Kincaid JP, Fishburne RP, Rogers RL, Chissom BS. Derivation of new readability formulas (Automated Readability Index, Fog Count, and Flesch Reading Ease Formula) for Navy enlisted personnel. Research Branch report 8-75. Memphis: Naval Air Station, 1975.
23. Doak CC, Doak LG, Root JH. Teaching patients with low literacy skills. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1996.
24. Panorama de la Educación. Indicadores de la OCDE 2013. Ministerio de Educación Cultura y Deporte. [Consultado 30/01/2016]. Disponible en: <http://www.mecd.gob.es/dctm/inee/boletines/boletin12c.pdf?documentId=0901e72b8169cc30>.
25. Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability standards for informed-consent forms as compared with actual readability. *N Engl J Med* 2003;348:721-26.
26. Davis TC, Williams MV, Marin E. Health literacy and cancer communication. *CA Cancer J Clin* 2002;52:134-49.
27. Jubelirer SJ, Linton JC, Magnetti SM. Reading versus comprehension: implications for patient education and consent in an outpatient oncology clinic. *J Cancer Educ* 1994;9:26-29.
28. Young DR, Hooker DT, Freeberg FE. Informed consent documents: increasing comprehension by reducing reading level. *IRB* 1990;12:1-5.
29. Paris A, Nogueira da Gama Chaves D, Cornu C, Maison P, Salvat-Melis M, Ribuot C, et al. Improvement of the comprehension of written information given to healthy volunteers in biomedical research: a single-blind randomized controlled study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:207-14.
30. Beardsley E, Jefford M, Mileshekin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol* 2007;25:13-14.
31. Bjorn E, Rossel P, Holm S. Can the written information to research subjects be improved? An empirical study. *J Med Ethics* 1999;25:263-67.
32. Verheggen FW, Jonkers R, Kok G. Patients' perceptions on informed consent and the quality of information disclosure in clinical trials. *Patient Educ Couns* 1996;29:137-53.
33. Morrow GR. How readable are subject consent forms? *JAMA* 1980;244:56-58.
34. Silverman HJ, Luce JM, Lancken PN, Morris AH, Harabin AL, Oldmixon CF, et al. Recommendations for informed consent forms for critical care clinical trials. *Crit Care Med* 2005;33:867-82.
35. Coyne CA, Xu R, Raich P, Plomer K, Dignan M, Wenzel LB, et al. Randomized, controlled trial of an easy-to-read informed consent statement for clinical trial participation: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:836-42.
36. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Diver SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:668-74.
37. Flory J, Emanuel E. Interventions to improve research participants' understanding in informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 2004;292:1593-601.
38. Silva MC, Sorrell JM. Enhancing comprehension of information for informed consent: a review of empirical research. *IRB* 1988;10:1-5.
39. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *The Lancet Oncology* 2008;9:485-93.
40. Fernández de Uzquiano. Actividad y funcionamiento de un comité ético de investigación clínica en un hospital universitario de tercer nivel de la Comunidad de Madrid. Análisis de 1219 estudios. La Neumología en la investigación clínica. Tesis Doctoral. Madrid. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 2007. [Consultado 10/06/2015]. Disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/irGestionarConsulta.do;jsessionid=E7698B43F9036D6962EE5F68A400A90C>
41. UK NHS. Management information. UK NHS: London, 2007. [Consultado 06/07/ 2015]. Disponible en: <http://www.nres.npsa.nhs.uk/news-and-publications/publications/corporatepublications/management-information/>
42. Dixon-Woods M. What do research ethics committees say about applications to do cancer trials? *www.thelancet.com/oncology* Vol 9 August 2008.
43. Kirkby, Calvert M, Draper H, Keeley T, Wilson S. What potential research participants want to know about research: a systematic review. *BMJ Open* 2012;2: e000509.doi:10.1136/bmjopen-2011-000509.