

Eficacia y seguridad de la Terapia floral

Efficacy and safety of Floral therapy

Informe Técnico
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE LA SALUD



Gobierno
de Canarias

Eficacia y seguridad de la Terapia floral

Efficacy and safety of Floral therapy

Informe Técnico
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

PERESTELO-PÉREZ, L.

Eficacia y seguridad de la Terapia floral / Perestelo-Pérez... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, - 143 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad).

NIPO: 133-21-038-9

Palabras clave:

1. Terapia Floral 2. Flores de Bach 3. Revisión Sistemática
4. Eficacia 5. Seguridad

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no necesariamente las de sus revisores externos.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de publicación: 2021

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Este informe se enmarca dentro de los objetivos del “Plan de Protección de la Salud frente a las pseudoterapias” impulsado por el Ministerio de Sanidad y el Ministerio de Ciencia e Innovación

Para citar este informe:

Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Álvarez-Pérez Y, Ramos-García V, Torres-Castaño A, Toledo-Chávarri A, Jansana A, Rodríguez-Rodríguez L, Serrano-Aguilar P. Eficacia y seguridad de la Terapia floral. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2021. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad).



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Carlos González Rodríguez, por su apoyo en las tareas de documentación y edición.

Índice

RESUMEN DIRIGIDO A LA CIUDADANÍA	11
SUMMARY ADDRESSED TO CITIZENS	12
I. INTRODUCCIÓN	13
I.1. Descripción de la terapia floral	14
I.2. Descripción de las indicaciones clínicas	15
I.3. Opciones terapéuticas habituales de referencia	16
II. ALCANCE Y OBJETIVO	17
III. METODOLOGÍA	19
III.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	19
III.2. Selección de estudios	20
III.3. Valoración de la calidad de los estudios	21
III.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	21
III.5. Participación de los agentes de interés	21
IV. RESULTADOS	23
IV.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	23
IV.1.1. Características de los estudios incluidos	24
IV.1.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos	26
IV.2. Descripción y análisis de resultados	27
IV.2.1. Eficacia y seguridad	27
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES	43
CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES	45

DECLARACIÓN DE INTERESES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	55
Anexo 1. Flores de Bach	55
Anexo 2. Estrategia de búsqueda	57
Anexo 3. Organizaciones contactadas	60
Anexo 4. Estudios excluidos	61
Anexo 5. Características de los estudios incluidos	62
Anexo 6. Calidad metodológica de los estudios incluidos	70
Anexo 7. Resultados de los estudios primarios	139

Índice de tablas

Tabla 1. Bases de datos electrónicas consultadas	19
Tabla 2. Criterios de selección de los estudios	20
Tabla 3. Resultados en las bases de datos electrónicas consultadas	23
Tabla 4. Características de las RS incluidas	62
Tabla 5. Características de los estudios incluidos	63
Tabla 6. Nivel de calidad de las RS incluidas. Escala AMSTAR-2	70
Tabla 7. Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos (resumen). Escala RoB-2 de la Cochrane	72
Tabla 8. Resultados de los estudios que evaluaron ansiedad/estrés.....	139
Tabla 9. Resultados de los estudios que evaluaron problemas psicológico- conductuales distintas de ansiedad	141
Tabla 10. Resultados de los estudios que evaluaron condiciones físicas.....	142

Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de los estudios incluidos en la RS de la eficacia y seguridad.....	24
--	----

Siglas y acrónimos

AMDP	Asociación para la Metodología y Documentación en el Sistema Psiquiátrico (del inglés, Association for Methodology and Documentation in Psychiatry System)
ANCOVA	Análisis de covarianza
ANOVA	Análisis de varianza
ANOVA(mr)	Análisis de varianza (medidas repetidas)
CAP	Cuestionario sobre Sintomatología TDAH, Childhood Attention Profile
CIS	Cuestionario sobre Sintomatología TDAH, Columbia Impairment Scale
COFENAT	Asociación Nacional de Profesionales y Autónomos de las Terapias Naturales
CORE-OM	Clinical Outcome in routine evaluation-Outcome measure
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EVA	Escala Visual Analógica
GC	Grupo control
GCI Bach	Grupo Científico de Investigación del Sistema Diagnóstico-Terapéutico de Edward Bach
GI	Grupo de intervención
IC	Intervalo de confianza
IEA	Inventario de Estrés Académico
ISRA-B	Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad
RdR	Remedio de Rescate
RR	Riesgo Relativo
RS	Revisión Sistemática
SCL-90R	Inventario de síntomas, Symtoms Checklist Revised
SEDIBAC	Sociedad para el estudio y la difusión de la Terapia del Dr. Bach en Cataluña

SRG-20	Cuestionario de síntomas, <i>Self-Reporting Questionnaire</i>
SSS	Escala de severidad de los síntomas, <i>Symptom Severity Scale</i>
STAI	Cuestionario de ansiedad estado-rasgo, <i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
TAI-G	Adaptación alemana del Inventario de ansiedad en el examen, <i>Test Anxiety Inventory-German</i>
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
TSH	Hormonas estimulantes del tiroides
WBSI	Cuestionario de pensamientos intrusivos <i>White Bear Suppression Inventory</i>

Resumen dirigido a la ciudadanía

Nombre de la técnica con pretendida finalidad sanitaria	Terapia floral (Flores de Bach)
Definición de la técnica e indicaciones clínicas	Preparados líquidos elaborados mediante maceración o decocción en agua de diferentes plantas y su disolución posterior en alcohol. Se administran por vía oral y tópica. Si bien sus defensores afirman que estos productos no tienen una finalidad sanitaria y que sólo están dirigidos a mejorar el “equilibrio energético” y el estado psicológico/emocional de la persona, en la práctica se usan para tratar síntomas psicológicos y también físicos, al postular que la mejoría del equilibrio psicoemocional produciría una auto-curación de las enfermedades físicas.
Calidad de la evidencia	La calidad de los estudios evaluados sobre la eficacia de la terapia floral (Flores de Bach) es muy baja, es decir, existe muy poca confianza en los resultados obtenidos.
Resultados claves	Los estudios identificados (28) muestran que la ansiedad es el problema de salud más estudiado (12 estudios), con resultados a favor de la terapia floral en sólo tres de ellos, en población no diagnosticada. Para el resto de problemas de salud, físicos y mentales, los hallazgos favorables se han producido casi exclusivamente en los estudios realizados por el mismo grupo de investigación (la mayoría de los estudios no publicados en revistas científicas), lo cual arroja importantes dudas sobre sus resultados. Tampoco existe evidencia de calidad favorable a la terapia floral procedente de estudios de otros grupos de investigación.
Conclusión final	No existe evidencia confiable que apoye la eficacia de la terapia floral en el tratamiento de síntomas físicos o psicológicos.

Summary addressed to citizens

Name of the technique with health purposes	Floral therapy (Bach Flowers)
Definition of the technique and clinical indications	Liquid preparations made by maceration or decoction in water of different plants and their subsequent dissolution in alcohol. They are administered orally and topically. Although its defenders affirm that these products do not have a health purpose and that they are only aimed at improving the “energy balance” and the psychological / emotional state of the person, in practice they are used to treat psychological and physical symptoms, when postulating that the improvement of the psycho-emotional balance would produce a self-healing of physical illnesses.
Quality of the evidence	The quality of the studies that evaluated the efficacy of floral therapy (Bach Flowers) is very low, that is, there is very little confidence in the results obtained.
Key Results	Identified studies (28) show that anxiety is the most studied health problem (12 studies), with results in favor of floral therapy in only three studies, in undiagnosed population. For the remaining health problems, favorable findings occurred almost exclusively in the studies carried out by the same research group (most of the studies not published in scientific journals), which arises serious doubts about their results. There is also no favorable quality evidence for floral therapy from studies of other research groups.
Final conclusion	There is no reliable evidence to support the efficacy of flower therapy in treating physical or psychological symptoms.

I. Introducción

Este informe se enmarca en los objetivos del “Plan de Protección de la Salud frente a las pseudoterapias” impulsado por el Ministerio de Sanidad y el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Su principal objetivo es proporcionar a la ciudadanía información veraz para que pueda diferenciar las prestaciones y tratamientos cuya eficacia terapéutica o curativa ha sido contrastada científicamente de todos aquellos productos y prácticas que, en cambio, no lo han hecho.

El Plan contempla cuatro líneas de actuación y la primera de ellas es generar, difundir y facilitar información, basada en el conocimiento y en la evidencia científica más actualizada y robusta de las pseudoterapias a través de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS).

Con el fin de avanzar en esta dirección se ha asignado una línea de actividad para el apoyo a la evaluación de la evidencia científica que se requiere desde el Plan de Protección de la Salud frente a las pseudoterapias en el marco del Plan de trabajo Anual de la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Como punto de partida se elaboró un análisis exploratorio inicial, basado en una revisión de las publicaciones científicas (revisiones sistemáticas y ensayos clínicos), limitada temporalmente al período 2012-2018, en una base de datos médica (Pubmed), en el que se registró un listado de 71 de las 138 técnicas o procedimientos contemplados para los que no se han identificado ensayos clínicos o revisiones sistemáticas publicados durante el periodo 2012-2018 que proporcionen evidencia científica. Por tanto, para estas técnicas no se localizó soporte en el conocimiento científico con metodología lo suficientemente sólida (ensayos clínicos o revisiones sistemáticas) que sirviera para evaluar su seguridad, efectividad y eficacia, de manera que se clasificaron como pseudoterapias según la definición del mencionado Plan. Se considera pseudoterapia a la sustancia, producto, actividad o servicio con pretendida finalidad sanitaria que no tenga soporte en el conocimiento científico ni evidencia científica que avale su eficacia y su seguridad.

Para las restantes técnicas en las que se localizaron publicaciones científicas con la búsqueda realizada, se ha planificado un procedimiento de evaluación progresivo, para analizarlas en detalle. En este marco se incluye la evaluación de la eficacia y seguridad de la terapia floral.

I.1. Descripción de la terapia floral

La terapia floral de Bach, también conocida como flores de Bach, remedios o esencias florales de Bach, fue desarrollada en los años 30 del pasado siglo por el médico inglés Edward Bach [1] y se utiliza actualmente como terapia complementaria y alternativa. Consiste en un conjunto de preparados elaborados mediante decocción o maceración en agua de plantas silvestres originarias de Gran Bretaña y otras áreas geográficas. La solución resultante es posteriormente diluida en alcohol, que actúa como conservante (generalmente brandy, en una proporción mínima del 10%). Usualmente se administran por vía oral, mediante gotas tomadas directamente o diluidas en agua, aunque también se pueden aplicar de manera tópica [2].

La terapia floral se fundamenta teóricamente en un modelo holístico de la salud humana que enfatiza las relaciones mente-cuerpo y postula una etiología psicoemocional para las enfermedades somáticas. Según sus defensores, el tratamiento no persigue curar enfermedades, sino restaurar el “equilibrio energético” y psicoemocional de la persona. En este sentido, la terapia floral está dirigida a mejorar la vivencia o experiencia psicológica. Se propone que la mejoría producida en el equilibrio psicoemocional (mediante procesos energéticos desconocidos por la ciencia actual) a su vez estimula un proceso de autocuración del cuerpo [1]. Por tanto, si bien se presenta como una actividad sin finalidad sanitaria, en muchos casos se utilizan para tratar síntomas o enfermedades físicas y psicológicas.

Se han establecido 38 esencias florales, cada una de ellas indicada para determinados estados mentales o afectivo/emocionales (Anexo 1). Además existe una combinación de 5 flores (*Cherry Plum*, *Rock Rose*, *Clematis*, *Impatiens* y *Star of Bethlehem*), denominada Remedio de Rescate (RdR), que se usa para el tratamiento agudo de condiciones graves [3]. Al contrario que los productos fitoterapéuticos, los derivados de las flores de Bach no contienen principios activos de las flores de las que proceden, por lo que esta terapia tiene similitudes con los medicamentos homeopáticos, aunque existen distinciones entre los dos sistemas [4]. Según Bach, el efecto de esta terapia se produce a partir de una “energía vibracional” contenida en las disoluciones y no por las sustancias disueltas en ellas. Esta teoría de acción no es sustentada por los conocimientos actuales de física y química, hecho en el que se fundamentan las principales críticas a esta terapia, indicando que sus efectos son atribuibles al placebo. Recientemente, se ha incorporado el argumento de la acción de nanopartículas contenidas en las disoluciones y sus efectos sobre los seres vivos [5,6]. Por otra parte, la mencionada ausencia de principios activos hace que estas esencias se consideren productos exentos de riesgos por sí mismos, aunque existe

la posibilidad de que, debido a la creencia en su eficacia, los pacientes abandonen o sean menos adherentes a los tratamientos médicos convencionales que se les han indicado.

Inspiradas en la terapia floral de Bach, se han desarrollado otras esencias florales a partir de plantas de otros países como Australia (terapia floral de Bush [7]). Sin embargo, estas derivaciones tienen actualmente una difusión mucho menor que la terapia floral original de Bach.

I.2. Descripción de las indicaciones clínicas

Como se ha dicho, los usos de las distintas esencias florales y sus combinaciones se refieren a los estados psicoemocionales descritos en el Anexo 1, y no a enfermedades específicas de carácter físico o mental. En el código de práctica del Centro Bach de Inglaterra se comenta que *“Al trabajar con el sistema, los practicantes se limitarán a comentar y seleccionar remedios para estados emocionales y tipos de personalidad observados, y no intentarán tratar ni diagnosticar ninguna enfermedad física o mental”* (punto 4.4) [8]. Por su parte, en la declaración de principios de la Sociedad para el Estudio y Difusión de la Terapia del Dr. Bach en Cataluña (SEDIBAC) se establece que: *“La práctica de la Terapia Floral no es una actuación sanitaria. No establece diagnóstico o tratamiento médico alguno ni autoriza a realizar cambios en ellos. El Terapeuta Floral no ofrecerá su terapia como sustitución de tratamientos médicos, psicológicos u otros, no aconsejará el incumplimiento de los mismos ni tampoco la anulación o retraso en la realización de prueba médica alguna”* (art. 10, punto d) [9].

En la práctica, sin embargo, muchas personas usan la terapia floral con el fin específico de tratar afecciones físicas o psicológicas (e.g., ansiedad, depresión) y de hecho los estudios científicos publicados tienen como objetivo el alivio de síntomas de diversa naturaleza. En la literatura se informa su uso para ansiedad ante los exámenes de estudiantes universitarios [10,11], tratamiento de pensamientos indeseados [12], Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) [13], tratamiento del dolor [14], depresión [15], menopausia [16], así como para el manejo de las emociones en personas con cáncer [17]. En España, en el contexto de atención primaria, existen algunas experiencias de uso aisladas como terapia complementaria para ofrecer apoyo emocional [18]. Como se ha comentado anteriormente, este tratamiento se considera seguro debido a la ausencia de principios activos en las disoluciones, aunque dado su contenido de alcohol puede estar contraindicada para personas con historia de adicción o abuso [19].

I.3. Opciones terapéuticas habituales de referencia

Considerando la literatura disponible, existen algunas condiciones como las anteriormente mencionadas (ansiedad, pensamientos indeseados, TDAH, etc.) donde la terapia floral ha sido más frecuentemente utilizada; sin embargo, no existen indicaciones específicas de la terapia floral para enfermedades físicas o mentales, por lo que no es posible describir las opciones habituales de tratamiento.

II. Alcance y objetivo

Este informe pretende identificar, evaluar críticamente y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la terapia floral para el abordaje de cualquier indicación clínica o condición de salud, en personas de cualquier edad.

El informe está dirigido a profesionales sanitarios, así como a pacientes, sus familiares y la población en general.

III. Metodología

Este informe se ha realizado de acuerdo a la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) desarrollada en la RedETS [20]. Se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura, basada en la metodología Cochrane [21], sobre la eficacia y seguridad de la terapia floral.

III.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En la Tabla 1 se describen las bases de datos electrónicas consultadas hasta julio de 2019 y en el Anexo 2 se describen las estrategias de búsqueda realizadas sin restricciones por idioma.

Tabla 1. Bases de datos electrónicas consultadas	
Base de datos	Periodo de búsqueda
MEDLINE (Ovid)	1946 - julio 2019
EMBASE (Elsevier)	1974 - julio 2019
COCHRANE (Wiley)	1995 - julio 2019
Cinhal (Ebsco)	1982 - julio 2019
AMED (Ovid)	1985 - julio 2019

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma paralela e independiente, y en caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios del protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores. La selección de los estudios se realizó a partir de los resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección antes citados y previa valoración de la relevancia para esta RS.

A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el resumen) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión. El análisis bibliográfico se complementó con la consulta manual de referencias extraídas de los estudios incluidos, y una búsqueda en varias revistas cubanas de medicina (Anexo 2), dado que en Cuba la terapia floral de Bach está incluida en la cartera de servicios sanitarios públicos y existe una amplia difusión de su uso.

También se consultaron las páginas web de la Sociedad para el estudio y la difusión de la Terapia del Dr. Bach en Cataluña (SEDIBAC) y de la Asociación Nacional de Profesionales y Autónomos de las Terapias Naturales (COFENAT).

Además, se consultó a expertos en el área para identificar otras posibles publicaciones de interés. Las referencias bibliográficas fueron gestionadas a través del programa Reference Manager 10.

III.2. Selección de estudios

Los estudios fueron seleccionados siguiendo los criterios de selección que se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios de selección de los estudios		
Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudio	- Revisiones sistemáticas (RS). - Ensayos controlados aleatorizados (ECA). Se incluye cualquier formato de publicación (artículo, resumen, carta al editor).	- Estudios controlados no aleatorizados. - Estudios no controlados/series de casos. - Estudios observacionales (cuantitativos y/o cualitativos). - Revisiones narrativas y opiniones de expertos. - Tesis doctorales.
Características de la población	- Personas de cualquier edad, con cualquier patología o condición de salud.	- Estudios en animales.
Intervención	- Terapia floral de Bach. - Terapia floral de Bush.	- Fitoterapia; Homeopatía; Aromaterapia; Otras terapias alternativas/complementarias.
Comparador	- Terapia floral placebo. - Cuidado convencional.	- Otra terapia floral o distintas combinaciones de esencias. - Otras terapias alternativas/complementarias.
Medidas de resultado	<u>Eficacia:</u> - Reducción de síntomas. - Calidad de vida relacionada con la salud (general y específica, física y/o mental), o cualquiera de sus componentes por separado (e.g., funcionalidad física, mental, social, laboral, actividades de la vida diaria). - Hospitalizaciones. - Visitas a urgencias. - Uso de medicación. - Satisfacción con el tratamiento. <u>Seguridad:</u> - Efectos adversos graves (i.e., que	- Medidas no relacionadas con el ámbito de la salud (e.g., rendimiento escolar).

Tabla 2. Criterios de selección de los estudios

Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
	requieren hospitalización o suponen una amenaza para la vida). - Efectos adversos leves.	
Idioma	- Inglés, español	- Otros idiomas

III.3. Valoración de la calidad de los estudios

El riesgo de sesgo de los estudios obtenidos fue valorado críticamente por dos revisores de forma independiente y las discrepancias fueron resueltas por consenso. Los instrumentos utilizados fueron la escala AMSTAR-2 [22] en el caso de las RS y la escala RoB-2 de la Cochrane [23] para los ECAs.

III.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Una vez identificados los estudios a incluir en la revisión, se realizó la extracción de los datos en fichero Excel (i.e., identificación del artículo, diseño, metodología, población de estudio y resultados). En primer lugar, se analizaron las RS incluidas y, posteriormente, se revisaron los estudios primarios obtenidos, identificando los ya incluidos en las RS previas y los que no (por no ser identificados en ellas o por haber sido publicados posteriormente).

En el protocolo del informe se planeó un meta-análisis de aquellas variables de resultado cuando estuviesen disponibles los datos suficientes, pero esto no fue posible debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos en cuanto a la población estudiada, medidas utilizadas o datos reportados. A nivel de los estudios individuales, se realizaron cálculos estadísticos (t-tests, test de χ^2 , así como regresión lineal con datos individuales) con los datos disponibles cuando el análisis estadístico reportado en el artículo se consideró inapropiado o incompleto.

III.5. Participación de los agentes de interés

La implicación de los agentes con interés en la terapia floral se planteó

desde el inicio del proceso de evaluación, con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellos.

Se realizó una invitación activa a través de correo electrónico a las asociaciones profesionales y de usuarios relacionadas con la terapia floral, para aportaran evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la técnica. Se invitó únicamente a aquellas organizaciones que cumplieran los siguientes criterios: ser entidades en el estado español, estar relacionadas con las ciencias o el ámbito de la salud y estar legalmente constituidas (ver Anexo 3). Se envió el protocolo de trabajo a estas asociaciones junto a un formulario de solicitud de información en la que se explicó que el objetivo era únicamente la aportación de evidencia científica disponible. Se estableció un plazo de 15 días para la recepción de aportaciones. Se aceptaron también las aportaciones de organizaciones que no fueron invitadas activamente, siempre y cuando éstas cumplieran los criterios de participación mencionados y las aportaciones se recibieran dentro del mismo plazo de 15 días. Finalmente siete organizaciones aceptaron participar pero se obtuvo respuesta de tres de ellas (ver Anexo 3).

En febrero de 2021 se sometió el informe preliminar a una revisión externa, en la que fueron invitadas a participar organizaciones relacionadas con la terapia floral, entre las que se encontraban asociaciones de pacientes, colegios profesionales y sociedades científicas. Todas ellas cumplían los criterios anteriormente citados (ser entidades en el estado español, estar relacionadas con las ciencias o el ámbito de la salud y estar legalmente constituidas).

Finalmente, participaron en el proceso de revisión externa tres organizaciones, recogidas en el Anexo 3.

IV. Resultados

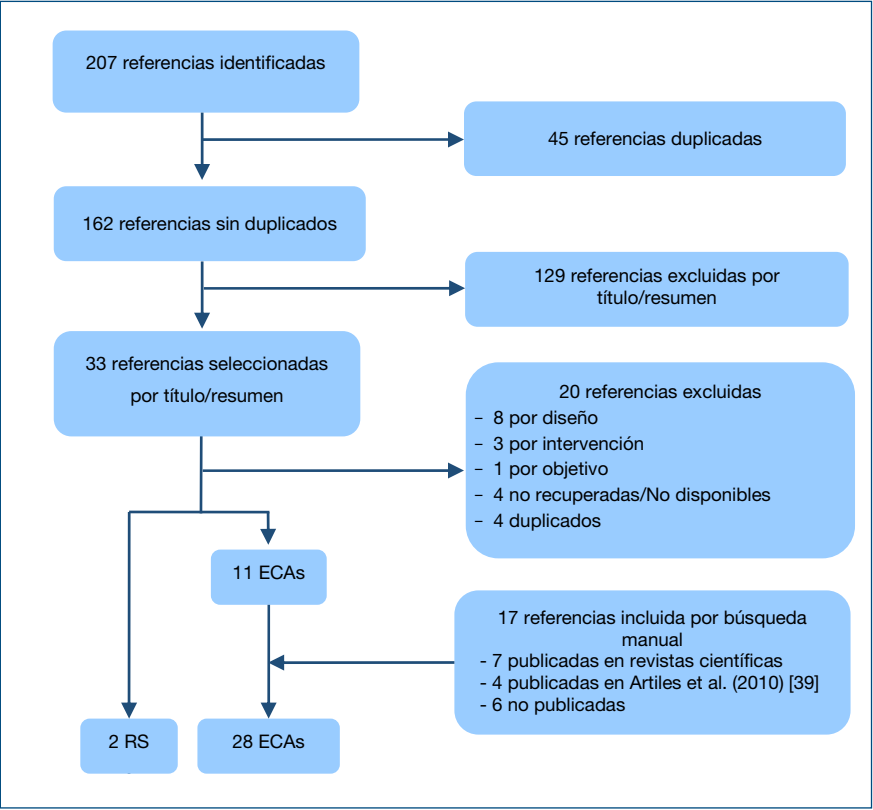
IV.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

En la búsqueda electrónica se identificaron 207 referencias, que quedaron en 162 tras eliminar duplicados (Figura 1). En la Tabla 3 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos electrónicas consultadas.

Tabla 3. Resultados en las bases de datos electrónicas consultadas	
Base de datos (plataforma)	Nº de resultados obtenidos
MEDLINE (Ovid)	19
EMBASE (Elsevier)	26
COCHRANE (Wiley)	28
Cinhal (Ebsco)	47
AMED (Ovid)	87
Total de referencias con duplicados	207
Total de referencias sin duplicados	162

Del total de referencias obtenidas, se seleccionaron 32 para su lectura a texto completo, tras la cual se incluyeron 13 referencias: 2 RS [24,25] y 11 ECAs [10,11,33,13,26–32] (en el Anexo 4 se describen las causas de exclusión de los estudios no incluidos). A partir de la consulta manual en las RS y ECAs incluidos, la búsqueda en revistas cubanas de medicina, así como de la literatura aportada por las asociaciones SEDIBAC y COFENAT, se incluyeron 17 nuevos ECAs: 7 publicados en revistas científicas [12,34–39], 4 incluidos en una monografía publicada por el Grupo Cubano de Investigación del Sistema Diagnóstico-Terapéutico de Edward Bach (GCI Bach) [40] ([41–44]) y 6 estudios no publicados (realizados también por dicho grupo de investigación) incluidos en el repositorio de la web de SEDIBAC [45] (el año asignado a estos últimos es el de finalización del estudio) [46–51].

Figura 1. Proceso de selección de los estudios incluidos en la RS de la eficacia y seguridad



IV.1.1. Características de los estudios incluidos

A continuación, se sintetizan las características más relevantes de los estudios seleccionados. En el Anexo 5 se muestran dos tablas con las características de las RS y de los estudios primarios incluidos.

Revisiones sistemáticas

Ernst (2010) [24] incluyó ECAs que analizaban la eficacia y seguridad de la terapia floral de Bach en cualquier tipo de población o condición de salud. Por su parte, la RS de Thaler et al. (2010) [25] incluyó estudios prospectivos controlados y estudios observacionales en pacientes con dolor y/o síntomas psicológicos (ver Tabla 4 en Anexo 5).

ECAs

Para facilitar la transparencia, los nombres de las flores se han transcrito tal y como son descritos en los respectivos artículos, la mayoría de las veces con su nombre común en inglés, aunque en algunas ocasiones con su nombre científico (género o especie). Se ha denominado “fórmula general” a la combinación de flores (distinta del RdR) o esencia de una única flor que se aplica a todos los participantes por igual, y “fórmula individualizada” a la que se aplica a cada participante en función de un “diagnóstico floral” previo (mediante entrevista, cuestionario u otras técnicas) (ver Tabla 5 en Anexo 5).

El problema de salud más frecuentemente evaluado ha sido la ansiedad (12 estudios [10,11,42,43,27,29–32,34,38,41]), aunque sólo uno de ellos incluye explícitamente personas con diagnóstico clínico de trastorno mental [27]; el resto incluye estudiantes universitarios con ansiedad ante los exámenes, población no diagnosticada que refiere ansiedad/estrés, o que supera un punto de corte determinado en un cuestionario de sintomatología asociada a la ansiedad/salud mental. El resto de condiciones de salud evaluadas incluyen solamente uno o dos estudios cada una. Todos los estudios se realizaron con adultos, excepto 4 que incluyeron niños (2 en TDAH [13,26], uno en gingivostomatitis herpética aguda [39] y uno sobre succión digital [37]). Los tamaños muestrales tienen un rango de 7 a 200 participantes, con una mediana de 53.5.

En cuanto a la intervención, 6 estudios aplicaron el RdR [10,11,27,31,32,34], todos en ansiedad y con placebo como comparador (uno más lo usó en combinación con otras esencias [26]). De los restantes, 5 aplicaron un tratamiento individualizado [33,36,46,48,51] y 17 usaron una fórmula general; de estos últimos, 3 usaron la esencia de una sola flor [12,43,44]. Seis estudios compararon el tratamiento habitual frente a la combinación de éste con la terapia floral [33,37,47,49–51], mientras que el resto usó placebo como comparador.

IV.1.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos

Revisiones sistemáticas

Una descripción más detallada de la valoración de la calidad metodológica de las RS incluidas, evaluadas mediante los criterios AMSTAR-2, se muestra en la Tabla 6 del Anexo 6.

Ambas RS hacen explícita la pregunta de investigación y los criterios de selección, así como el uso de una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva y la declaración de estar libre de conflicto de interés e influencia inapropiada de finalización para la misma.

A diferencia de la RS de Ernst et al. (2010) [24], Thaler et al. (2009) [25] hacen explícito que la selección de estudios y extracción de resultados fue llevada a cabo por revisores independientes.

Ambas RS evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios incluidos y describieron los estudios con suficiente detalle, aunque ninguna aportó una lista de estudios excluidos con su justificación correspondiente. En ninguna RS se llevó a cabo MA ni síntesis cuantitativa.

ECAs

Tanto el resumen de la valoración del riesgo de sesgo (Tabla 7) según la escala RoB-2 de la Cochrane, como la valoración completa de la calidad metodológica de los estudios incluidos se muestran en el Anexo 6.

La calificación de alto riesgo de sesgo en alguno de los dominios evaluados o la calificación de riesgo incierto de sesgo en dos o más dominios lleva a calificar el estudio con un alto riesgo de sesgo general. Sólo dos estudios [11,28] han sido calificados con un riesgo de sesgo incierto debido a la falta de información sobre el protocolo del estudio para determinar si los resultados se analizaron siguiendo un plan de análisis previamente establecido, sin embargo, ningún estudio tiene publicado un protocolo.

Pocos estudios proporcionan información acerca del proceso de aleatorización y ocultación de la secuencia. Varios estudios se denominan “doble-ciego”, sin embargo, no ofrecen información sobre los procedimientos de cegamiento llevados a cabo. Algunos estudios no describen detalladamente los métodos de evaluación utilizados.

La mayoría de los estudios han sido valorados con bajo riesgo de sesgo en la publicación de sus resultados, aunque ninguno realizó

análisis por intención de tratar y en algunos se obtuvo una tasa alta de abandono.

Todos los estudios han sido evaluados con bajo riesgo de sesgo en el método empleado para medir los resultados, salvo cuatro [13,26,31,43] cuya información al respecto fue escasa. De estos estudios, Mehta et al. [26] y Pintov et al. [13] son cartas al editor.

IV.2. Descripción y análisis de resultados

IV.2.1. Eficacia y seguridad

Revisiones sistemáticas

La RS de Thaler et al. (2009) [25] tenían como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las flores de Bach sobre los problemas psicológicos y el dolor. Fueron incluidos 4 ECAs controlados por placebo (3 sobre ansiedad ante los exámenes en estudiantes, y 1 sobre TDAH), que no obtuvieron resultados significativos. Tres de estos ECAs, así como un estudio no controlado incluido [30], ofrecieron datos sobre eventos adversos; dos de ellos no observaron ninguno, otro sólo uno sin especificar, mientras que otro observó 3 en cada grupo (en el grupo de intervención: dolor de cabeza y erupciones cutáneas; en el grupo control: vómitos antes del examen, síntomas febriles y estado de ánimo depresivo).

Por su parte, la RS de Ernst (2010) [24] identificó 7 ECAs, incluyendo los cuatro analizados por Thaler et al. (2009) [10,11,13,30]. Entre los tres restantes [32–34], sólo uno encontró una diferencia significativa en una de las variables evaluadas (menos toma de medicación en mujeres con embarazo postérmino que usaron las flores de Bach).

ECAs

A continuación, se describen los resultados de los estudios primarios incluidos para cada problema de salud y comparación analizada. No se pudo obtener el artículo completo de von Ruhle et al. (1995) [33], por lo que sus características y resultados disponibles han sido extraídos de la RS de Ernst et al. (2010) [24]. Se presentan primero los estudios que evalúan problemas psicológico-conductuales (ver Tabla 8 y Tabla 9 en el Anexo 7) y después los que tratan condiciones físicas (ver Tabla 10 en el Anexo 7).

IV.2.1.1 Ansiedad/Estrés

FÓRMULA GENERAL vs. PLACEBO

Pacientes de psicología

Hernández et al. (2010) [43] compararon el efecto de *Agrimony* frente a placebo en 31 pacientes psicológicos que mostraban ansiedad, tratados durante 2 semanas y seguidos por 2 semanas más. La comparación inter-grupo del nivel de ansiedad en ambos puntos temporales no fue significativa (no se describe con detalle el instrumento de evaluación, referenciado como tesis doctoral). Se reportan diferencias significativamente favorables a la intervención en el número de pacientes que percibieron el tratamiento efectivo, en ambos puntos temporales ($\chi^2 = 13.0$, $p < .001$, y $\chi^2 = 8.89$, $p < .005$), pero tampoco se describe adecuadamente la medida (evaluada por entrevista).

Trabajadores con estrés

Salles et al. (2012) [29] incluyeron 34 trabajadores de un centro educativo que mostraban síntomas de estrés y una puntuación en el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (versión rasgo) (STAI-T) [52] mayor de 34 puntos. La fórmula utilizada incluía las esencias *Impatiens*, *Cherry Plum*, *White Chestnut* y *Beech*. Tras 2 meses de tratamiento, se observó una diferencia significativamente favorable a la intervención en la reducción de las puntuaciones en el STAI-S (-16.2 vs. -3.2, $p = 0.001$; t-test). No se ofrecen el resto de estadísticos descriptivos, pero se incluyen dos gráficos con las puntuaciones individuales de cada grupo en los que se observó que el de intervención mostraba puntuaciones considerablemente superiores en línea base. Por tanto, se extrajeron y reanalizaron los datos individuales, confirmando la significación de dicha diferencia ($t = -5.33$, $p < 0.001$). En un análisis de regresión múltiple con las puntuaciones post-intervención como variable dependiente, y controlando por las puntuaciones en línea base, el efecto de la intervención no fue significativo ($B = -0.27$, $p = 0.314$).

Estudiantes universitarios

Cuatro estudios evaluaron el efecto de la terapia floral frente a placebo en estudiantes con ansiedad a los exámenes o estrés. Walach et al. (2001) [30] incluyeron 61 estudiantes universitarios que reportaban ansiedad ante los exámenes, y que tenían que examinarse en 2 semanas. Se utilizó una mezcla de 10 flores: *Impatiens*, *Mimulus*, *Gentian*, *Chesnut bud*, *Rock rose*, *Larch*, *Cherry plum*, *White chesnut*, *Scleranthus* y *Elm*. Inmediatamente antes del examen (2 semanas después de comenzar el tratamiento), no hubo diferencias significativas

en la reducción de puntuaciones en el cuestionario *Test Anxiety Inventory* (TAI-G) [53] ($t = 0.60$, $p = 0.55$), ni en otras tres medidas: ansiedad en el periodo de preparación, ansiedad-estado justo antes del examen, y un termómetro de ansiedad (no se reportan los datos numéricos).

Fernández et al. (2010) [41] aplicaron la combinación de *Elm*, *White Chestnut*, *Mimulus*, *Larch* y *Walnut*, en 28 estudiantes durante 4 días. La noche antes del examen el grupo de intervención mostró una puntuación significativamente menor en la subescala de ansiedad fisiológica del cuestionario Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA-B) [54] ($U = 37.5$, $p < 0.05$). No hubo diferencias significativas en ansiedad cognitiva y motora, ni en los 4 dominios situacionales (evaluativo, interpersonal, fóbico, motor).

Por su parte, Duarte et al. (2010) [42] aleatorizaron 135 estudiantes a 6 grupos: placebo, RdR, *Elm*, *White Chestnut*, *Mimulus* y *Larch*, que fueron tratados durante 4 días. Se realizaron ANOVAs de medidas repetidas para cada subescala del cuestionario ISRA-B aplicado la noche antes del examen, obteniéndose diferencias significativas entre grupos para las situaciones interpersonales ($F = 3.38$, $p = 0.007$), fóbicas ($F = 3.25$, $p = 0.008$) y cotidianas ($F = 2.98$, $p = 0.014$), no así para las evaluativas ni para las tres respuestas de ansiedad (fisiológica, cognitiva y motora). No se realizaron contrastes post-hoc ni se ofrecen los estadísticos descriptivos obtenidos; la inspección de los gráficos muestra que tanto en las puntuaciones post-intervención como en la reducción desde línea base, el grupo placebo mostró en general resultados similares o incluso mejores en muchos casos al resto de grupos.

Por último, Maceo et al. (2013) [38] incluyeron 60 estudiantes. No se especifica la fórmula utilizada ni la duración del tratamiento. Los resultados en el cuestionario Inventario de estrés académico (IEA) [55] fueron significativamente favorables a la intervención, con más pacientes que lograron reducir su puntuaciones de estrés alto a medio, o de medio a bajo (70.0% vs. 23.3%, $p < 0.001$).

REMEDIO DE RESCATE vs. PLACEBO

Adultos hospitalizados con diagnóstico de trastorno psiquiátrico

Muhlack et al. (2006) [27] incluyeron 98 pacientes, diagnosticados de trastornos de ansiedad, depresión o trastorno esquizoafectivo. Durante 3 días tomaron el RdR o placebo cuando se sentían ansiosos, cumplimentando una Escala Visual Analógica (EVA) (que incluía otros síntomas además de ansiedad) inmediatamente antes y media hora después de la toma. No hubo diferencias significativas en el cambio medio en el ítem de ansiedad de la EVA ni en el del cuestionario,

Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) [56] (aplicado antes y después del tratamiento), ni tampoco en el resto de ítems de ambos cuestionarios ($p > 0.05$). Al excluir a los pacientes con trastorno esquizoafectivo los resultados no variaron.

Adultos pre-quirúrgicos

Toyota et al. (2006) [34] compararon el RdR con placebo en 40 pacientes que iban a someterse a una operación quirúrgica, que se auto-aplicaron el tratamiento cuando lo necesitaban (no se especifica la duración total o media del tratamiento). Fueron evaluados mediante EVA el día antes de la operación y tras entrar en el quirófano (en este momento se evaluó también la tasa cardíaca y la presión sanguínea). No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables.

Estudiantes universitarios

Dos estudios analizaron el efecto del RdR sobre la ansiedad ante un examen en estudiantes universitarios. Armstrong et al. (2001) [10] incluyeron 100 participantes que tomaron el tratamiento o placebo durante siete días antes del examen, y cumplimentaron una EVA cada día, así como el cuestionario STAI-S la noche antes del examen. Sólo 45 completaron el estudio, sin observarse diferencias significativas entre grupos en las medidas de resultado. Tres pacientes en cada grupo reportaron efectos adversos: dolor de cabeza ($n = 2$) y erupciones cutáneas en el grupo de intervención, y vómitos, fiebre y ánimo depresivo, respectivamente, en el grupo de placebo.

Por su parte, Halberstein et al. (2007) [11] incluyeron 111 participantes a los que anunciaron un examen (no real) a realizarse 3 horas después, tras lo cual cumplimentaron el STAI-S. Posteriormente, cada 20 minutos los participantes tomaron las dosis de RdR o placebo, y 20 minutos después de la quinta toma volvieron a cumplimentar el STAI-S. No hubo diferencias significativas en el post-test. Sin embargo, un análisis post-hoc encontró una diferencia significativa favorable a la intervención (ANOVA: $F = 4.96$, $p = 0.03$) en el grupo con mayor ansiedad en línea base (definido como aquellos con al menos una desviación típica por encima de los valores obtenidos en estudiantes por los autores del STAI, estudio cuya referencia no se especifica). Un posterior ANCOVA con toda la muestra ajustando por las puntuaciones en línea base también resultó significativamente favorable a la intervención ($F = 40.7$, $p < 0.001$). No hubo efectos adversos.

Otro estudio [32] analizó el efecto del RdR sobre la inducción experimental de ansiedad en laboratorio ($n = 62$). Se incluyó un grupo placebo al que se informó de que estaban tomando el verdadero RdR y otro que permaneció cegado. Las diferencias evaluadas tras la intervención en un inventario de estados mentales teóricamente

afectados por el RdR no fueron significativas.

Mujeres sanas

Yang et al. (2012) [31] analizaron el efecto del RdR frente a placebo sobre la función cardíaca autonómica, en un ECA cruzado con 7 mujeres sanas (con un periodo de lavado de un mes). Se observaron diferencias significativas (p-valores no reportados) en la variabilidad de la tasa cardíaca, con un menor porcentaje de cambio durante la fase del RdR en la potencia de baja frecuencia ($-15.9 \pm 7.4\%$ vs. $18.3 \pm 21.6\%$), así como en la ratio potencia de baja/alta frecuencia ($-27.8 \pm 13.0\%$ vs. $53.2 \pm 89.1\%$).

IV.2.1.2 Trastornos mentales comunes

FÓRMULA GENERAL vs. PLACEBO

Un resumen publicado por Turrini (2012) [35] incluyó 70 estudiantes universitarios elegidos según su puntuación en un cuestionario de cribado de salud mental (no se especifica el cuestionario ni el punto de corte). No se informa de las esencias utilizadas. Los pacientes fueron evaluados a los 3 y 6 meses del comienzo del estudio con el cuestionario de salud mental *Self-Reporting Questionnaire* (SRQ-20) [57] y una escala de bienestar espiritual (no especificada). Hubo una alta tasa de pérdidas (53% a los 3 meses y 74% a los 6). No se observaron diferencias significativas en la evaluación de salud mental (datos numéricos no reportados). Para la escala de bienestar espiritual no se reporta la significación de la diferencia inter-grupos.

IV.2.1.3 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

FÓRMULA GENERAL vs. PLACEBO

Pintov et al. (2005) [13] incluyeron 40 niños con TDAH que fueron aleatorizados a tratamiento (combinación de *Cherry Plum*, *Clematis*, *Impatiens*, *Rock Rose* y *Star of Bethlenher*) o placebo durante 3 meses. Completaron el estudio 23 niños; no se mencionan efectos adversos entre los que abandonaron (debido principalmente a no poder tomar las gotas regularmente). Ambos grupos mejoraron significativamente en la escala de Conners [58] (complimentado por padres y profesores), pero no hubo diferencias significativas entre ellos a 1, 2 y 3 meses (t-tests). Un ANOVA de medidas repetidas tampoco resultó significativo.

Por su parte, Mehta et al. (2002) [26] incluyeron 10 niños, con seguimiento a las 3 semanas y 3 meses. La combinación de flores de Bach usada consistió en: RdR, *vervain*, *crab apple*, y *walnut*. No hubo

diferencias significativas en las puntuaciones de los padres en el cuestionario *Columbia Impairment Scale* (CIS), pero sí en el *Childhood Attention Profile* (CAP), con un mejor resultado para el grupo de intervención a las 3 semanas (7.0 puntos, $p = 0.03$) y a los 3 meses (7.2 puntos, $p = 0.03$). No se especifica el análisis realizado, ni si se ajustó por las diferencias en línea base (4.4 puntos). Ningún niño en el grupo de intervención fue hospitalizado y 3 mostraban un buen funcionamiento sin tomar medicación; en el grupo control los 5 continuaban medicados y 3 tuvieron ingresos hospitalarios (ninguna de estas diferencias fue significativa).

IV.2.1.4 Pensamientos intrusivos

WHITE CHESTNUT vs. PLACEBO

Rodríguez-Martín (2012) [12] incluyó 77 voluntarios entre 18-64 años, sin diagnóstico de trastorno mental, que reportaban pensamientos intrusivos. Fueron tratados durante 2 semanas con *White Chestnut* o placebo. Los resultados mostraron un efecto significativamente favorable a la intervención en la puntuación total del cuestionario *White Bear Suppression Inventory* (WBSI) [59] ($d = 0.52$, $p = 0.034$), debida al efecto significativo sobre la subescala “Pensamientos intrusivos” ($d = 0.68$, $p = 0.006$). No hubo diferencias significativas en la subescala “Supresión de pensamientos” ($p = 0.496$) ni en la dificultad auto-percibida para suprimir los pensamientos no deseados ($p = 0.086$). No hubo efectos adversos.

Por su parte, Bernal et al. (2010) [44], analizaron la misma comparación en 45 adultos mayores de 60 años tratados durante 2 semanas. Mediante ANOVA de medidas repetidas se obtuvo una interacción significativa grupo x tiempo en el WBSI ($F = 6.29$, $p < 0.05$), con una reducción en el grupo de intervención pero no en el placebo. El efecto de grupo fue significativamente favorable a la intervención ($F = 9.02$, $p < 0.01$).

IV.2.1.5 Disfunción sexual masculina (no orgánica)

FÓRMULA INDIVIDUALIZADA vs. PLACEBO

Antuña et al. [46] incluyeron 115 hombres en psicoterapia por disfunción sexual, tratados con una fórmula individualizada o placebo durante 6 meses. El porcentaje de pérdidas fue del 28.7%. Al final del tratamiento hubo significativamente más participantes en el grupo de intervención

que mostraron remisión (al menos un 80% de intentos sexuales exitosos en el último mes, 92.7% vs. 73.2%, RR = 1.27, IC 95%: 1.03, 1.55).

IV.2.1.6 Succión digital en niños

FÓRMULA GENERAL + TRATAMIENTO HABITUAL vs. TRATAMIENTO HABITUAL

Martínez et al. (2007) [37] incluyó 60 niños con hábito de succión digital, que fueron tratados con flores de Bach (más tratamiento habitual: “psicoterapia, mioterapia bucal y lingual”) o tratamiento habitual solo (“psicoterapia, mioterapia bucal y lingual, muestra de láminas, modelos de yeso, conversatorios, juegos didácticos, demostraciones”). La intervención (mezcla de *Agrimony*, *Cherry plum*, *Chicory*, *Impatiens* y *Walnut*) se continuó hasta la desaparición del hábito. A los 6 meses de comenzar el tratamiento, el porcentaje de pacientes curados fue significativamente superior en el grupo de intervención (33.3% vs. 6.6%, $p = 0.010$).

IV.2.1.7 Diabetes Mellitus Tipo 2

FÓRMULA INDIVIDUALIZADA vs. PLACEBO

Mahia et al. (2014) [36] incluyeron 200 pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) y dislipidemia, sin manifestaciones clínicas de pie diabético y sin historia de amputación, que fueron asignados a tratamiento individualizado o placebo durante 8 semanas. Tras este periodo, el grupo de intervención mostró niveles de glucosa (5.3 vs. 5.8 mmol/L, $p = 0.001$) y de cortisol (540 vs. 580 mmol/L, $p = 0.02$) significativamente menores (cálculos propios mediante t-tests de las puntuaciones post-intervención, dado que solo se reporta la significación del cambio intragrupo).

IV.2.1.8 Síndrome de túnel carpiano

FÓRMULA GENERAL vs. PLACEBO

Rivas-Suárez et al. (2017) [28] incluyeron 47 pacientes adultos con síndrome de túnel carpiano, que recibieron tratamiento tópico con flores de Bach (*Ulmus procera*, *Ornithogalum umbellatum*, *Verbena officinalis*, *Clematis vitalba*, y *Carpinus betulus*) o placebo durante 21 días. Además

de estos dos grupos cegados, un tercer grupo fue aleatorizado a recibir las esencias florales de forma no cegada. Un ANOVA de medidas repetidas mostró diferencias significativas entre grupos en las cuatro variables evaluadas: *Symptom Severity Scale* (SSS) [60] ($p < 0.001$), EVA de dolor ($p < 0.001$), y evaluación clínica de signos ($p < 0.001$) y síntomas ($p = 0.001$). La comparación entre los dos grupos cegados (cálculo propio mediante t-tests de las puntuaciones post-intervención) fue significativamente favorable a la intervención para la SSS ($t = 4.27$, $p < 0.001$), EVA ($t = 4.24$, $p < 0.001$), Signos ($t = 4.26$, $p < 0.001$) y Síntomas ($t = 3.19$, $p = 0.004$). El grupo de intervención no cegado obtuvo los mejores resultados, superando significativamente al cegado en Signos ($t = 2.58$, $p = 0.016$) y EVA ($t = 2.08$, $p = 0.047$). La tasa de pacientes que recibieron cirugía fue del 92.3% vs. 43.4% en los grupos placebo e intervención cegado, respectivamente ($p = 0.004$), aunque no se especifica en qué momento tras el fin de la intervención.

IV.2.1.9 Hipertensión arterial

FÓRMULA INDIVIDUALIZADA vs. PLACEBO

Rivas-Suárez [48] analizó la efectividad del tratamiento individualizado frente a placebo en 62 pacientes con hipertensión arterial esencial, tratados durante 6 meses. Los resultados al final del tratamiento fueron significativamente mejores para el grupo de intervención en la tensión media (95.5 vs. 105.5 mmHg), sistólica (126.4 vs. 139.6) y diastólica (80.1 vs. 88.5) (p 's < 0.001 , t-tests). En el grupo de intervención hubo más personas que suspendieron o redujeron el uso de diuréticos ($p = 0.04$) y sedantes ($p = 0.006$) (cálculo propio mediante χ^2 ; sin diferencias significativas en beta-bloqueadores anti-cálcicos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).

FÓRMULA GENERAL + TRATAMIENTO HABITUAL vs. TRATAMIENTO HABITUAL

Valdés y Armas [47] incluyeron 21 pacientes con hipertensión leve, aleatorizados a tratamiento habitual con o sin la adición de flores de Bach (*Star of Bethlehem*, *Vine* y *Oak*), durante 2 meses. Se evaluó la tensión arterial una vez al día durante los 3 días previos al inicio del tratamiento, y una vez por semana durante este y los 3 días posteriores. Aunque el porcentaje de pacientes que alcanzó valores normales fue superior en el grupo de intervención (73% vs. 30%), la diferencia no fue

significativa ($p = 0.09$, cálculo propio mediante χ^2).

IV.2.1.10 Tiroiditis crónica con tirotoxicosis

FÓRMULA INDIVIDUALIZADA + TRATAMIENTO HABITUAL vs. TRATAMIENTO HABITUAL

En la web de SEDIBAC se incluyen dos estudios de Prado et al. [49], cada uno de ellos con 30 pacientes con tiroiditis crónica y tirotoxicosis que fueron aleatorizados a una fórmula individualizada más tratamiento habitual frente a este último solo. Se informa de que los pacientes fueron reclutados en los primeros meses de 2003 y 2004, respectivamente. Sin embargo, a partir de los datos reportados en línea base y tras el tratamiento, parece claro que el grupo control es el mismo en ambos estudios, por lo que se describe solamente el realizado en 2003. El tratamiento (uso tópico) tuvo una duración de 4 meses. En el grupo de intervención hubo significativamente más participantes que mostraron disminución del nódulo (26.7% vs. 0%, $p < 0.01$), del bocio (33% vs. 6.7%, $p < 0.01$), de las hormonas T3 y T4 (40% vs. 6.7%, $p < 0.01$) y un aumento de hormonas estimulantes del tiroides (TSH) (86.7% vs. 6.7%, $p < 0.01$), así como una menor puntuación en el índice de tirotoxicosis (sumatorio de la presencia de 14 síntomas, $p < 0.001$).

IV.2.1.11 Artrosis de rodilla

FÓRMULA GENERAL + ULTRASONIDO vs. ULTRASONIDO

Prado et al. [50] aleatorizaron a 20 pacientes con artrosis de rodilla a recibir terapia de ultrasonido (con el gel inerte habitual) o el mismo tratamiento pero incluyendo las esencias florales en el gel (*Elm, Vervain, Star of Bethlehem, Willow, Hornbeam, Rock Water*). Los pacientes y el técnico que aplicó el ultrasonido estaban cegados a la intervención. Se aplicó el tratamiento de lunes a viernes durante 2 semanas, con evaluación de resultados al final de cada una de ellas (dolor auto-reportado y 5 ítems de exploración clínica). A las 2 semanas se observó una reducción significativa en ambos grupos en todas las variables evaluadas, sin diferencias significativas entre ellos. Se informa de un tiempo menor en el grupo de terapia floral hasta el comienzo de la mejoría (3.2 vs. 5.6 días), pero no se especifica cómo se evaluó dicho comienzo de la mejoría, ni se realiza contraste estadístico (no se ofrecen las desviaciones típicas).

IV.2.1.12 Síndrome premenstrual

FÓRMULA INDIVIDUALIZADA + TRATAMIENTO HABITUAL vs. TRATAMIENTO HABITUAL

Yanes y Morales [51] incluyeron a 64 mujeres con dismenorrea y otros síntomas en los 6 meses previos al estudio, que fueron aleatorizadas a tratamiento habitual con o sin la adición de flores de Bach de forma individualizada. Se realizaron evaluaciones mensuales durante un año. No se realizan contrastes estadísticos, por lo que estos se han llevado a cabo a partir de los datos reportados (t-test y χ^2). En una escala de dolor de 6 puntos (0-5), la diferencia a los 12 meses fue significativamente favorable a la intervención (1.41 vs. 4.06, $p < 0.001$). Respecto al uso de medicación, estableciendo un nivel de significación de 0.0045 debido a las comparaciones múltiples (11 medicamentos), significativamente menos pacientes en el grupo de intervención usaron Dipirona ($p < 0.001$), Paracetamol ($p < 0.001$), Aspirina ($p < 0.001$), Euparín ($p = 0.002$) e Indometacina ($p < 0.001$). Menos pacientes en el grupo de intervención acudieron a urgencias (12.5% vs. 81.3%, $p < 0.001$) y reportaron afectación en las actividades laborales o escolares (11.5% vs. 92.3%, $p < 0.001$).

IV.2.1.13 Embarazo postérmino

FÓRMULA INDIVIDUALIZADA vs. CONTROL (atención) vs. TRATAMIENTO HABITUAL

Von Ruhle et al. (1995) [33] compararon estos tres grupos en 24 mujeres embarazadas con retraso en el parto. La única diferencia significativa observada fue un menor consumo de medicación durante el parto en el grupo de intervención ($p = 0.032$). No hubo diferencias significativas en tiempo hasta el parto, tipo de parto, ansiedad o bienestar psicológico.

IV.2.1.14 Gingivoestomatitis herpética aguda

FÓRMULA GENERAL vs. TRATAMIENTO HABITUAL

Peña et al. (2019) [39] incluyeron 42 niños con gingivoestomatitis herpética aguda, tratados hasta la desaparición de síntomas y evaluados a los 7 días de comenzar el tratamiento. Se emplearon el RdR y las esencias *Vervain*, *Crac Apple*, *Agrimony*, y *Elm*. No hubo

diferencias significativas en el porcentaje de pacientes sin signos clínicos (GI: 66.6% vs. GC: 47.6%, $p = 0.212$). En cuanto a síntomas psíquicos (irritabilidad y ansiedad, llanto fácil y mantenido, trastornos del sueño), evaluados mediante entrevista a los padres, la diferencia fue significativamente favorable a la intervención (47.6% vs. 100%, $p < 0.001$), aunque no se especifica la codificación de la medida.

V. Discusión

En la RS llevada a cabo en este informe sobre la eficacia y la seguridad de la terapia floral, no se ha identificado ningún estudio que aplicara la terapia de Bush, por lo que la evaluación se restringe a las flores de Bach. No se han identificado RS recientes (tan solo dos publicadas en los años 2009 y 2010) y, por tanto, se han valorado todos los estudios primarios identificados, sin límite de fecha. En un intento de ser exhaustivos se ha incluido todo tipo de publicaciones, así como los estudios no publicados incluidos en el repositorio de SEDIBAC [45]. De los 28 estudios primarios incluidos, 16 han sido realizados en Cuba, 12 de ellos por el GCI Bach (10 no publicados en revistas científicas).

El problema de salud más analizado ha sido la ansiedad (12 estudios); sin embargo, sólo uno de ellos incluyó pacientes diagnosticados de trastorno mental [27], mientras que otro incluyó pacientes de psicología pero no se especifican los diagnósticos clínicos que presentaban [43]. Otro estudio evaluó la ansiedad en pacientes prequirúrgicos, mientras que el resto se realizó en población sana (mayoritariamente estudiantes universitarios con ansiedad a los exámenes) o que reportaba ansiedad/estrés, pero sin diagnóstico de trastorno mental. El resto de las condiciones de salud en las que se han evaluado las flores de Bach tan solo incluyen un estudio cada una, dos en algunos casos.

El riesgo de sesgo ha sido calificado como alto para todos los estudios excepto dos, en los que se ha valorado como incierto. Ningún estudio publicó un protocolo, y sólo en un caso se realizó el cálculo previo del tamaño muestral requerido. En la mayoría de ellos no se ofrece información detallada sobre aspectos metodológicos básicos como el método de aleatorización aplicado o el ocultamiento de la asignación. Varios estudios que se denominan de doble-ciego no ofrecen información sobre los procedimientos de cegamiento. En otros casos los instrumentos o métodos de evaluación no están descritos con suficiente detalle. En algunos estudios se han identificado análisis estadísticos inapropiados, y en otros ni siquiera se reportan los estadísticos descriptivos obtenidos (tan solo los inferenciales). Ningún estudio realiza análisis por intención-de-tratar, y en algunos de ellos el porcentaje de pérdidas en el seguimiento fue alto. Todo esto, unido a los pequeños tamaños muestrales en general, hace que la calidad de la evidencia disponible sea muy baja para todos los problemas de salud evaluados.

En cuanto a los resultados obtenidos, se observa una clara diferencia en los hallazgos significativos observados entre los estudios realizados en Cuba (los únicos que incluyen enfermedades físicas) frente a los realizados por otros grupos de investigación. En los primeros, de 16 estudios incluidos se encontró alguna diferencia significativa en 12 (para 10 condiciones de salud). Sin embargo, el SESCO considera que estos resultados son muy poco confiables, por tratarse en su mayoría de estudios no revisados por pares y realizados por el mismo grupo de investigación, y que de hecho son los que muestran las mayores limitaciones metodológicas de las comentadas en el párrafo anterior, con un reporte procedimental y de resultados que no cumple con los estándares establecidos internacionalmente [61]. Además, estos estudios se han realizado en un país donde esta terapia se incluye entre las prestaciones sanitarias públicas (sin que, como muestra este informe, exista evidencia de calidad que lo justifique), de lo que cabe deducir que puede existir un prejuicio favorable hacia su eficacia. Por otra parte, la estrategia de investigar la eficacia clínica de una terapia para cualquier problema de salud imaginable, sin un marco teórico-operativo preciso y con estudios diseñados sin la adecuada potencia estadística, incrementa considerablemente la probabilidad de resultados espurios [62]. El estudio cubano de mayor calidad metodológica es el realizado por Rivas-Suárez et al. [28] en pacientes con síndrome de túnel carpiano (fórmula de 5 flores, de uso tópico); obtiene resultados estadística y clínicamente significativos, aunque se trata de una muestra pequeña ($n = 47$) y seguimiento corto (3 semanas).

Por su parte, de los 12 estudios realizados fuera de Cuba, sólo se obtuvo alguna diferencia significativa en 4: un ECA cruzado con 7 mujeres sanas en las que se evaluó la respuesta cardíaca autonómica [31]; otro paralelo con 10 niños con TDAH que encontró un efecto significativo en uno de los dos cuestionarios aplicados [26]. Respecto a estos dos estudios, tanto los pequeños tamaños muestrales como las medidas evaluadas hacen que la evidencia que aportan sea prácticamente anecdótica, y en el caso del TDAH no fue confirmada en otro estudio con 40 niños [13] (si bien la combinación de flores usada fue diferente y también tiene un alto riesgo de sesgo). Otro estudio, con 24 mujeres con embarazo prolongado, observó un menor consumo de medicación durante el parto en el grupo de terapia floral, pero el estudio no fue controlado por placebo y además no hubo diferencias en las variables principales. Por último, un estudio con estudiantes universitarios evaluados en clase durante 3 horas, encontró un efecto significativo sobre la ansiedad ante el examen sólo en el subgrupo de

mayor ansiedad inicial [63]; sin embargo, se trata de un análisis post-hoc y en el resto de estudios con estudiantes no realizados en Cuba no hubo efectos significativos, con tratamientos de mayor duración [10,30,32].

En resumen, un análisis crítico de la evidencia disponible no permite afirmar que la terapia floral de Bach sea efectiva en el tratamiento de síntomas o trastornos físicos o mentales. En el caso concreto de la ansiedad, que ha sido la condición más evaluada (en poblaciones no clínicas), los nulos resultados observados en la mayoría de los casos cuestionan directamente los mecanismos de acción teóricos propuestos para la terapia floral, que indican que el efecto de las esencias se produce fundamentalmente sobre el equilibrio psicoafectivo de la persona. En cualquier caso, la muy baja calidad de la evidencia disponible no permite establecer estas conclusiones como definitivas.

Limitaciones

La principal limitación de esta revisión se refiere a la posibilidad de sesgo de publicación, que no ha podido ser evaluado formalmente debido a la imposibilidad de realizar una síntesis cuantitativa de resultados. Se ha hecho un esfuerzo de exhaustividad en la inclusión de estudios, mediante la consulta a los agentes implicados. Todos los estudios identificados no publicados en revistas científicas han sido desarrollados en Cuba, y es posible que exista literatura gris no identificada procedente de otros países.

El resto de limitaciones tiene su origen en la baja calidad metodológica de los artículos incluidos, que no permite extraer conclusiones sólidas sobre los resultados reportados.

VI. Conclusiones

- Aunque se han realizado un buen número de ECAs analizando la eficacia de la terapia floral de Bach, sólo se han identificado uno o dos para cada problema de salud evaluado, salvo en el caso de la ansiedad (mayoritariamente situacional o subclínica). Además, su alto riesgo de sesgo y los pequeños tamaños muestrales empleados no permiten extraer conclusiones definitivas en ningún caso. No se han encontrado estudios referentes a la terapia floral de Bush.
- Muy pocos estudios reportan datos sobre seguridad, sin observarse efectos adversos en aquellos que lo han hecho. La ausencia de principios activos en las disoluciones empleadas hace que la ocurrencia de efectos adversos no parezca posible, aunque su contenido de alcohol podría desaconsejar su uso habitual en personas con problemas de abuso de esta sustancia. Por otra parte, existe la posibilidad de que, debido a la creencia en su eficacia, los pacientes abandonen o sean menos adherentes a los tratamientos médicos convencionales que se les han indicado.
- En cuanto a la eficacia, los resultados significativos han ocurrido casi exclusivamente en los estudios realizados por el mismo grupo de investigación, que representan más de la mitad de los incluidos en este informe y los únicos que evalúan enfermedades físicas. Estos estudios, en su mayoría no revisados por pares, muestran un muy alto riesgo de sesgo. Los resultados obtenidos en estudios de otros grupos de investigación (que también muestran un alto riesgo de sesgo) no apoyan la eficacia de la terapia floral.
- En el caso de la ansiedad, la condición más evaluada, los resultados nulos en la mayoría de los casos cuestionan los mecanismos de acción teóricos propuestos para la terapia floral, que indican que el efecto de las esencias se produce fundamentalmente sobre el equilibrio psicoafectivo de la persona.

Contribución de los autores

- *Lilisbeth Perestelo-Perez*. ✉ Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, dirección y revisión del estudio y redacción parcial del presente informe.
- *Amado Rivero-Santana*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Extracción de datos, diseño y redacción parcial del presente informe.
- *Yolanda Álvarez-Pérez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión del primer borrador del informe, selección de estudios, extracción de datos y redacción parcial del informe.
- *Vanesa Ramos-García*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión del primer borrador del informe, selección de estudios, extracción de datos y redacción parcial del informe.
- *Aleazandra Torres-Castaño*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Revisión del primer borrador del informe, selección de estudios y extracción de datos.
- *Ana Toledo-Chávarri*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión del protocolo y revisión interna del informe.
- *Anna Jansana*. Grupo de Investigación y Epidemiología del IMIM del Hospital del Mar. Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión del protocolo y revisión interna del informe.
- *Leticia Rodríguez-Rodríguez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda y consulta en bases de datos.

- *Pedro Serrano-Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Supervisión del estudio, revisión del borrador del informe y de la versión final del informe.

 lilisbeth.peresteloperez@sescs.es

Declaración de intereses

Los autores del presente informe declaran no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Referencias bibliográficas

1. Bach E. The twelve healers and other remedies. In: Wakden S, editor. The complete book of flowers. England: C.W. Daniel; 1936.
2. Weeks N, Bullen V. The Bach Flower Remedies. Illustrations And Preparations. Safron Walden The C.W. Daniel Company Limited; 1964.
3. Scheffer M. Bach Flower Therapy: Theory and Practice. Rochester, Vermont: Healing Arts Press; 1986.
4. van Haselen RA. The relationship between homeopathy and the Dr Bach system of flower remedies: a critical appraisal. Br. Homeopath. J. 1999 Jul;88(3):121–7.
5. Bell IR, Koithan M. A model for homeopathic remedy effects: low dose nanoparticles, allostatic cross-adaptation, and time-dependent sensitization in a complex adaptive system. BMC Complement. Altern. Med. 2012 Dec 22;12(1):191.
6. Bellavite P. Homeopathy and integrative medicine: keeping an open mind. J. Med. Person. 2015 Apr 17;13(1):1–6.
7. White I. Australian bush flower healing. Bantam; 1999.
8. Fundación Bach. El Código de Práctica.
9. Societat per a l'Estudi i la Difusió de la Teràpia del Dr. Bach de Catalunya - SEDIBAC. Declaración Colectiva de Principios para los Profesionales de la Terapia Floral de Bach Pertenecientes a SEDIBAC Profesional.
10. Armstrong NC, Ernst E. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a Bach Flower Remedy. Complement. Ther. Nurs. Midwifery. 2001 Nov;7(4):215–21.
11. Halberstein R, DeSantis L, Sirkin A, Padron-Fajardo V, Ojeda-Vaz M. Healing With Bach Flower Essences: Testing a Complementary Therapy. Complement. Health Pract. Rev. 2007 Jan 2;12(1):3–14.
12. Rodríguez-Martín BC. Esencias florales de Bach: efecto del White Chestnut sobre los pensamientos intrusos indeseados. Rev. Cuba. Investig. Biomédicas. 2012;31(2).
13. Pintov S, Hochman M, Livne A, Heyman E, Lahat E. Bach flower remedies used for attention deficit hyperactivity disorder in children—A prospective double blind controlled study. Eur. J.

- Paediatr. Neurol. 2005 Nov;9(6):395–8.
14. Howard J. Do Bach flower remedies have a role to play in pain control? *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2007 Aug;13(3):174–83.
 15. Masi MP. Bach flower therapy in the treatment of chronic major depressive disorder. *Altern. Ther. Health Med.* 9(6):112, 108–10.
 16. Siegler M, Frange C, Andersen ML, Tufik S, Hachul H. Effects of Bach Flower Remedies on Menopausal Symptoms and Sleep Pattern: A Case Report. *Altern. Ther. Health Med.* 2017 Mar;23(2):44–8.
 17. Gottschling S, Meyer S, Längler A, Scharifi G, Ebinger F, Gronwald B. Differences in use of complementary and alternative medicine between children and adolescents with cancer in Germany: A population based survey. *Pediatr. Blood Cancer.* 2014 Mar;61(3):488–92.
 18. Oliva Segura M. Emotional support and Bach Flower Therapy. *Rev. Enfermería.* 2009 Oct;32(10):16–9.
 19. Burkhard B. Bach Flower Remedy: Flowers which heal though the soul? *PZ Prism.* 2007;14(2):82–8.
 20. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, avalia-t. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
 21. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
 22. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
 23. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;
 24. Ernst E. Bach flower remedies: a systematic review of randomised clinical trials. *Swiss Med. Wkly.* 2010 Aug 24;

25. Thaler K, Kaminski A, Chapman A, Langley T, Gartlehner G. Bach Flower Remedies for psychological problems and pain: a systematic review. *BMC Complement. Altern. Med.* 2009 Dec 26;9(1):16.
26. Mehta SK. Oral flower essences for ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2002 Aug;41(8):895.
27. Muhlack S, Lemmer W, Klotz P, M??ller T, Lehmann, Dipl. E, Klieser E. Anxiolytic Effect of Rescue Remedy for Psychiatric Patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006 Oct;26(5):541–2.
28. Rivas-Suárez SR, Águila-Vázquez J, Suárez-Rodríguez B, Vázquez-León L, Casanova-Giral M, Morales-Morales R, et al. Exploring the Effectiveness of External Use of Bach Flower Remedies on Carpal Tunnel Syndrome. *J. Evid. Based. Complementary Altern. Med.* 2017 Jan 23;22(1):18–24.
29. Salles L fortes, Silva MJP da. Efeito das essências florais em indivíduos ansiosos. *Acta Paul. Enferm.* 2012;25(2):238–42.
30. Walach H, Rilling C, Engelke U. Efficacy of Bach-flower remedies in test anxiety: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial with partial crossover. *J. Anxiety Disord.* 15(4):359–66.
31. Yang S, Wang Y. P02.177. Effects of Bach Rescue remedy on cardiac autonomic balance in healthy women. *BMC Complement. Altern. Med.* 2012 Jun 12;12(S1):P233.
32. Forshaw MJ, Jones SJ. A test of the properties of a proprietary complementary remedy in conditions of temporary, induced, cognitive stress. *Perfusion.* 2010;23:14–7.
33. von Rühle G. Pilotstudie zur Anwendung von Bach-Blütenessenzen bei Erstgebärenden mit verlängerter Tragzeit. *Erfahrungsheilkunde.* 1995;44:854–60.
34. Toyota S. The Study of Bach Flower Remedies as Premedication. *J. Int. Soc. Life Inf. Sci.* 2006;24(2).
35. Turrini R. Clinical trial with Bach Flower Remedies to evaluate their effect on the spiritual well being of Brazilian university students with common mental disorders. Poster Present. / *Eur. J. Integr. Med.* 2012;4S:124–201.
36. Mahia M, Díaz A, Alonso C, García M, Hernández J, Ramos L. Comportamiento del cortisol sérico en pacientes diabéticos tratados con terapia floral. *Rev. Latinoam. Patol. Clínica.* 2014;61(1):47–51.
37. Martínez Ramos M, Corona Carpio M, González Rodríguez W,

- García Milanés M. Eficacia de la terapia floral de Bach aplicada en niños de primer grado con hábito de succión digital. *Rev. Cuba. Investig. Biomédicas*. 2007;44(3).
38. Maceo O, Ramos K, Maceo A, Morales I, Maceo M. Eficacia de la terapia floral de Bach contra el estrés académico en estudiantes de primer año de estomatología. *Medisan*. 2013;17(9):4064.
 39. Peña M, Calzado M, Peña L, González E, Villalona J. Flores de Bach para el tratamiento de niños con gingivoestomatitis herpética aguda. *Medisan*. 2019;23(5).
 40. Artilles M, Pardo E, Suárez R, Gil P, González L. Cuadernos de Investigación II. GB Bach. Hacia una práctica basada en la evidencia. 2010.
 41. Fernández E, Camejo Y, Rodríguez-Martín BC. Efectividad de Fórmula de Examen para reducción de ansiedad en estudiantes universitarios. In: Cuadernos de Investigación II. GB Bach. Hacia una práctica basada en la evidencia. 2010. p. 63–75.
 42. Duarte L, Rodríguez-Martín BC, González S. Esencias florales y ansiedad ante examen: factores asociados a su efectividad. In: Cuadernos de Investigación II. GB Bach. Hacia una práctica basada en la evidencia. 2010. p. 76–91.
 43. Hernández I, González D, Blanco D, Rodríguez-Martín BC. Efectividad de Agrimony en el tratamiento de la ansiedad. In: Cuadernos de Investigación II. GB Bach. Hacia una práctica basada en la evidencia. 2010. p. 92–102.
 44. Bernal L, Frías L, Mejías Y, Rodríguez I, Rodríguez-Martín BC. White Chestnut y supresión de pensamientos en adultos mayores. In: Cuadernos de Investigación II. GB Bach. Hacia una práctica basada en la evidencia. 2010. p. 52–62.
 45. SEDIBAC. Investigación [Internet]. Disponible en: <https://sedibac.org/que-hacemos/investigacion/>
 46. Antuña E, Morales G, Pacheco J, Domínguez O. Tratamiento de la disfunción sexual masculina con flores de Bach. Soc. per a l'Estudi i la Difusió la Teràpia del Dr. Bach Catalunya - SEDIBAC. 2002;
 47. Valdés M, Armas M. Utilización transpersonal de Star of Bethlehem, Vine y Oak en el tratamiento de la hipertensión arterial ligera. Soc. per a l'Estudi i la Difusió la Teràpia del Dr. Bach Catalunya - SEDIBAC. 2003;
 48. Rivas-Suárez S. Efectividad de las esencias florales de Bach en el tratamiento de pacientes hipertensos. Soc. per a l'Estudi i la

Difusió la Teràpia del Dr. Bach Catalunya - SEDIBAC. 2003;

49. Prado M, Esmel N, Rodríguez J, Castillo Z. Efectividad de la terapia floral de Bach, atendiendo al diagnóstico mediante el empleo de patrones transpersonales, en adultos con tiroiditis crónica y tirotoxicosis. Soc. per a l'Estudi i la Difusió la Teràpia del Dr. Bach Catalunya - SEDIBAC. 2003;
50. Prado M, García M, Muñiz I, Ocampo B, Montes de Oca A. Impacto de la terapia floral como complemento del ultrasonido en la osteoartritis de rodilla. Soc. per a l'Estudi i la Difusió la Teràpia del Dr. Bach Catalunya - SEDIBAC. 2002;
51. Yanes M, Morales M. Efectividad de las esencias florales de Bach en el tratamiento del Síndrome Premenstrual. Soc. per a l'Estudi i la Difusió la Teràpia del Dr. Bach Catalunya - SEDIBAC. 2002;
52. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. Inventário de ansiedade traço-estado - IDATE. Trad. de Ângela M. B. Biaggio e Luiz Natalício. Rio de Janeiro: CEPA; 1979.
53. Hodapp V. The Test Anxiety Inventory TAI-G: An extended and modified version with four components. *Zeitschrift fur Padagogische Psychol.* 1991;5:121-30.
54. Molerio O, Nieves Z, Otero I, Casas G. Manual del Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA-B): Adaptación cubana. Informe de Investigación Científica, Santa Clara, Facultad de Psicología, Universidad Central «Marta Abreu» de Las Villas; 2004.
55. Polo A, Hernández J, Poza C. Evaluación del estrés académico en estudiantes universitarios. *Ansiedad y estrés.* 1996;2-3:159-72.
56. Derogatis LR. The SCL-90-R. Baltimore: MD: Clinical Psychometric Research; 1975.
57. Harding TW, De Arango V, Baltazar J, Climent CE, Ibrahim HHA, Ladrado-Ignacio L, et al. Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. *Psychol. Med.* 1980 May 9;10(2):231-41.
58. Conners CK. Conners' Rating Scales. In: Maruish ME, editor. *Theuse of psychological testing for treatment planning and outcome as-sessmen.* Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum; 1994. p. 550-78.
59. Wegner DM, Zanakos S. Chronic thought suppression. *J. Pers.* 1994;62:615-40.

60. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, Daltroy LH, Hohl GG, Fossel AH, et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J. Bone Jt. Surg.* 1993 Nov;75(11):1585–92.
61. Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). *Med. Clin. (Barc).* 2005 Dec;125:21–7.
62. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med.* 2005 Aug 30;2(8):e124.
63. Halberstein RA, Sirkin A, Ojeda-Vaz MM. When Less Is Better: A Comparison of Bach® Flower Remedies and Homeopathy. *Ann. Epidemiol.* 2010 Apr;20(4):298–307.
64. Grau J. Aspectos psicológicos de la ansiedad patológica. Moscú: Universidad de Moscú; 1992.

Anexos

Anexo 1. Flores de Bach

Flor	Indicación ¹
Agrimony (<i>Agrimonia eupatoria</i>)	Tortura mental detrás de una cara alegre.
Aspen (<i>Populus tremula</i>)	Miedo a cosas desconocidas.
Beech (<i>Fagus sylvatica</i>)	Intolerancia, perfeccionismo.
Centaury (<i>Centaurium umbellatum</i>)	Incapacidad para decir 'no'.
Cerato (<i>Ceratostigma Willmottian</i>)	Falta de confianza en las propias decisiones.
Cherry Plum (<i>Prunus Cerasifera</i>)	Miedo a perder el control.
Chestnut Bud (<i>Aesculus hippocastanum</i>)	No aprender de los errores.
Chicory (<i>Cichorium intybus</i>)	Amor egoísta, posesivo, necesidad del aprecio de los demás.
Clematis (<i>Clematis vitalba</i>)	Soñar con el futuro sin trabajar en el presente, distraído/a.
Crab Apple (<i>Malus pumila</i>)	Auto-odio, mala imagen corporal. Remedio limpiador
Elm (<i>Ulmus procera</i>)	Abrumado/a por la responsabilidad y presiones del trabajo.
Gentian (<i>Genciana amarella</i>)	Desánimo después de un revés, pesimismo.
Gorse (<i>Ulex europaeus</i>)	Desesperanza y desesperación.
Heather (<i>Calluna vulgaris</i>)	Egocentrismo y preocupación por uno/a mismo/a.
Holly (<i>Ilex aquifolium</i>)	Odio, envidia y celos, sentimiento de víctima.
Honeysuckle (<i>Lonicera caprifolium</i>)	Nostalgia abrumadora por el pasado.
Hornbeam (<i>Carpinus betulus</i>)	Dilación, cansancio al pensar en hacer algo.
Impatiens (<i>Impatiens glandulifera</i>)	Impaciencia.
Larch (<i>Larix decidua</i>)	Falta de confianza, competencia pero miedo al fracaso.
Mimulus (<i>Mimulus guttatus</i>)	Miedo a las cosas conocidas, timidez, personalidad nerviosa.
Mustard (<i>Sinapis arvensis</i>)	Profunda tristeza sin razón.
Oak (<i>Quercus robur</i>)	Holgazanería.
Olive (<i>Olea europaea</i>)	Agotamiento después de un esfuerzo físico o mental.
Pine (<i>Pinus sylvestris</i>)	Culpabilidad.
Red Chestnut (<i>Aesculus carnea</i>)	Exceso de preocupación por el bienestar de los seres queridos.

Rock Rose (<i>Helianthemum nummularium</i>)	Terror y miedo. Remedio útil para las pesadillas.
Rock Water (<i>Aqua Petra</i>)	Abnegación, rigidez y auto-represión.
Scleranthus (<i>Scleranthus annuus</i>)	Incapacidad para elegir entre alternativas.
Star of Bethlehem (<i>Ornithogalum umbellatum</i>)	Shock, pérdida, duelo, trauma.
Sweet Chestnut (<i>Castanea sativa</i>)	Angustia mental extrema, desesperanza.
Vervain (<i>Verbena officinalis</i>)	Exceso de entusiasmo, perfeccionismo.
Vine (<i>Vitis vinifera</i>)	Dominación e inflexibilidad.
Walnut (<i>Juglans regia</i>)	Protección contra el cambio y las influencias no deseadas, nacimiento, pubertad, divorcio.
Water Violet (<i>Hottonia palustris</i>)	Orgullo y distanciamiento.
White Chestnut (<i>Aesculus hippocastanum</i>)	Pensamientos y discusiones mentales no deseados, incapacidad de concentración.
Wild Oat (<i>Avena fatua</i>)	Incertidumbre sobre la dirección de la vida.
Wild Rose (<i>Rosa canina</i>)	A la deriva, resignación, apatía.
Willow (<i>Salix vitellina</i>)	Autocompasión y resentimiento.
Remedio de rescate	Remedio compuesto que consiste en la combinación de las flores Star of Bethlehem, Rock Rose, Cherry Plum y Clementis, para situaciones de emergencia en las que se requiera combatir el miedo, el pánico, el shock y el miedo a perder el control.
¹ Fuente: Adaptado de Thaler et al. [25]	

Anexo 2. Estrategia de búsqueda

Medline (Ovid)		
1	flower remed*.ti,ab.	26
2	flower therap*.ti,ab.	12
3	"rescue remedy".ti,ab.	8
4	((bach* or bush*) adj flower*).ti,ab.	35
5	(bach adj3 (flower* or plant*or therap* or remed*)).ti,ab.	37
6	flower essenc*.ti,ab.	17
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	68
8	Randomized Controlled Trials as Topic/	124774
9	randomized controlled trial/	484623
10	Random Allocation/	99473
11	Double Blind Method/	151940
12	Single Blind Method/	26962
13	clinical trial/	516718
14	clinical trial, phase i.pt.	19069
15	clinical trial, phase ii.pt.	30755
16	clinical trial, phase iii.pt.	15191
17	clinical trial, phase iv.pt.	1723
18	controlled clinical trial.pt.	93136
19	randomized controlled trial.pt.	484623
20	multicenter study.pt.	252441
21	clinical trial.pt.	516718
22	exp Clinical Trials as topic/	327408
23	or/8-22	1300276
24	(clinical adj trial\$).tw.	335863
25	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	164543
26	PLACEBOS/	34387
27	placebo\$.tw.	205293
28	randomly allocated.tw.	26460
29	(allocated adj2 random\$).tw.	29626
30	or/24-29	593399
31	23 or 30	1544634
32	case report.tw.	290182
33	letter/	1032160
34	historical article/	352440
35	or/32-34	1659799
36	31 not 35	1509669
37	7 and 36	19

Embase (Elsevier)		
40	#9 AND #39	26
39	#29 NOT #38	1581868
38	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	6787956
37	'note'/it	737118
36	'editorial'/it	589513
35	'conference proceeding'/it	0

Embase (Elsevier)		
34	'conference abstract'/it	3293251
33	'conference paper'/it	749308
32	'abstract report'/de OR 'letter'/de	1084800
31	'case report':ti,ab	388379
30	'case study'/de	58795
29	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27OR #28	2100849
28	'prospective study'/de	500308
27	placebo*:ti,ab	284931
26	((treble OR triple) NEAR/1 blind*):ti,ab	1015
25	'double blind*':ti,ab	196554
24	'single blind*':ti,ab	22356
23	(random* NEAR/2 allocat*):ti,ab	38813
22	rct:ti,ab	31466
21	'randomi*ed controlled trial*':ti,ab	194912
20	'placebo'/de	336229
19	'crossover procedure'/de	58081
18	'double blind procedure'/de	157909
17	'single blind procedure'/de	34003
16	'randomization'/exp	81184
15	'phase 4 clinical trial'/de	3304
14	'phase 3 clinical trial'/de	38105
13	'multicenter study'/de	206417
12	'controlled clinical trial'/de	426215
11	'randomized controlled trial'/de	536242
10	'clinical trial'/de	963806
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	134
8	(bush NEXT/1 (flower* OR plant* OR therap* OR remed*)):ti,ab	14
7	'bush flower*':ti,ab	1
6	(bach NEXT/3 (flower* OR plant* OR therap* OR remed*)):ti,ab	79
5	'bach flower*':ti,ab	67
4	'rescue remedy':ti,ab	15
3	'flower essence*':ti,ab	32
2	'flower therap*':ti,ab	18
1	'flower remed*':ti,ab	44

CINHAL (Ebsco)		
S21	S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20	1,452,380
S20	TX allocat* random*	19,136
S19	(MH "Quantitative Studies")	22,893
S18	(MH "Placebos")	11,352
S17	TX placebo*	109,234
S16	TX random* allocat*	19,136
S15	(MH "Random Assignment")	55,308
S14	TX randomi* control* trial*	252,344
S13	TX ((doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*))	1,036,359
S12	TX ((tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*))	675
S11	TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*))	12

CINHAL (Ebsco)		
S10	TX clinic* n1 trial*	341,114
S9	PT Clinical trial	86,699
S8	(MH "Clinical Trials+")	261,888
S7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	189
S6	"rescue remedy"	10
S5	flower essenc*	85
S4	flower essences therapy	7
S3	(bach or bush) flower	60
S2	flower therap*	86
S1	flower remed*	52

Cochrane Library - Wiley		
#1	flower NEXT remed*	11
#2	flower NEXT therap*	2
#3	rescue NEXT remed*	6
#4	bach NEXT flower*	14
#5	flower NEXT essenc*	11
#6	(bach NEXT (flower* or plant* or therap* or remed*))	14
#7	bush flower*	4
#8	MeSH descriptor: [Flower Essences] explode all trees	2
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	31

AMED	
1	flower therap*.ti,ab.
2	"rescue remedy".ti,ab.
3	bach* flower*.ti,ab.
4	bush flower*.ti,ab.
5	(bach adj3 (flower* or plant* or therap* or remed*)).ti,ab.
6	(bush adj3 (flower* or plant* or therap* or remed*)).ti,ab.
7	flower essenc*.ti,ab.
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7

Revistas científicas cubanas consultadas
Medisan
Revista Cubana de Cirugía
Revista Cubana de Enfermería
Revista Cubana de Estomatología
Revista Cubana de Medicina
Revista Cubana de Medicina General Integral
Revista Cubana de Salud Pública

Anexo 3. Organizaciones contactadas

Organizaciones participantes en la revisión del protocolo

Organización	Contacto	Papel	Envía revisión
Asociación de Terapia Floral Integrativa (ATFI)	Junta Directiva	Representante de Asociación	Sí
Asociación Galibach	José Cortiñas Alvilares	Representante de Asociación	No
Asociación Nacional de Profesionales y Autónomos de Terapias Naturales (COFENAT)	Sally Morón	Representante de Asociación	Sí
Sociedad Española para la investigación, promoción y uso terapéutico de las esencias florales (SEFLOR)	Carmen Risueño Izquierdo	Representante de Sociedad	No
Sociedad para el Estudio de la Difusión de la Terapia del Dr. Bach de Cataluña (SEDIBAC)	Ricardo Orozco Elisa Villagrasa Garsín	Representante de Sociedad	Sí
Sociedad Española de Medicina Naturista Clásica (SEMNC)	Pablo Saz	Representante de Sociedad	No
Asociación Navarra para el Estudio y Difusión de las Esencias Florales (FLOBANA)	Emma Garde Sánchez	Representante de Asociación	No

Organizaciones contactadas sin respuesta en la revisión del protocolo

Organización
Aloe Vera Ourense FLP
Asociación Española de Médicos Naturistas (AEMN)
Asociación Internacional de Medicinas Tradicionales y Terapias Alternativas
Asociación Komyo Reiki Canarias de Terapias Alternativas
Asociación Loraldi
Mundo Armonía Tenerife

Organizaciones participantes en la revisión externa del informe

Organización
Asociación Nacional de Profesionales y Autónomos de Terapias Naturales (COFENAT)
Asociación para Proteger al Enfermo de Terapias Pseudocientíficas (APETP)
Fundacion Terapias Naturales (FTN)

Anexo 4. Estudios excluidos

Diseño:
1. Armstrong NC, Barnes J, Ernst E (1998). A randomised controlled trial of five-flower remedy for examination anxiety: preliminary results. <i>Focus on Alternative & Complementary Therapies</i> .
2. Ernst E (2001). E. Ernst's rejoinder to P. Mittman and D. Ullman on the Bach Flower Remedy Study. <i>Complementary health practice review</i> .
3. Halberstein RA, Sirkin A, Ojeda-Vaz MM (2010). When less is better: a comparison of Bach Flower Remedies and homeopathy. <i>Focus on Alternative & Complementary Therapies</i> .
4. Howard J (1990). The Bach flower remedies step by step.
5. Hyland ME, Geraghty AWA, Joy OET, Turner S (2006). Spirituality predicts outcome independently of expectancy following flower essence self-treatment. <i>Journal of psychosomatic research</i> .
6. Jhaveri H (2001). Depression treated by Bach remedies. <i>National Journal of Homoeopathy</i> .
7. Masi MP (2003). Bach flower therapy in the treatment of chronic major depressive disorder. <i>Alternative Therapies in Health and Medicine</i> .
8. Corrêa Castello AP (2011). Relationship Between Treatment With Bachs Flower Remedy and Spiritual Well-Being of People With Common Mental Disorder. Trial: NCT01324674. https://clinicaltrials.gov/show/nct01324674 .
Intervención:
9. Hicks Balgobin S (2016). Impact of Bach Flower Remedies on Stress Among Emergency and Health Service Workers. <i>Positive Health</i> .
10. Prado De Negreiros N, Silva DF, Santim MD, Brandao LC (2014). Placebo controlled study for assessment of bach flower and state of anxiety in the treatment of patients with overweight a pilot study. <i>Clinical Nutrition</i> .
11. Cai T, Verze P, La Rocca R, Anceschi U, De Nunzio C, Mirone V (2017). The role of flower pollen extract in managing patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a comprehensive analysis of all published clinical trials. <i>BMC Urology</i> .
Objetivo:
12. Hyland ME, Whalley B (2008). Motivational concordance: an important mechanism in self-help therapeutic rituals involving inert (placebo) substances. <i>Journal of psychosomatic research</i> .
No recuperadas / No disponibles:
13. Ernst E (2000) [Bach flower therapy. What is the value of a water-brandy mixture?]. <i>MMW Fortschritte der Medizin</i> .
14. Silva MJl (2014). Effects of Flower Essences in Individuals with Anxiety. <i>Journal of Alternative & Complementary Medicine</i> .
15. - (2018) Effect of Floral Therapy on Anxious Overweight Adults.
16. - (2016) Flower Essences in relieving anxiety during labor.
Duplicados:
17. Halberstein R (2007). A false-positive result with Bach flower remedies? <i>Focus on Alternative & Complementary Therapies</i> .
18. Fisher P (2000). Bach flower remedy is ineffective for examination nerves. <i>Focus on Alternative & Complementary Therapies</i> .
19. Prado De Negreiros N, Tavares ARDS, Horstmann H, Couceiro KDN (2015). SUN-LB019: Placebo-Controlled Study for Evaluation of Commercially Available Formula GÇ-Bach Flower for Weight Loss and Binge Eating in Obese Patients. <i>Clinical Nutrition</i> .
20. Walach H, Rilling C, Engelke U (1999). Bach-Flower remedies are ineffective for test-anxiety: results of a blinded, placebo-controlled, randomized trial.

Anexo 5. Características de los estudios incluidos

Tabla 4. Características de las RS incluidas					
1º autor (año)	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Nº estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Problema de salud y medidas de resultado incluidas
Ernst (2010) [24]	MEDLINE, Embase, AMED, Cochrane Library y Biosis (búsqueda hasta mayo de 2010)	1) Voluntarios sanos y pacientes, independientemente de la enfermedad que padecieran y de las medidas de resultado o el tipo de intervención de control empleada 2) Eficacia de la terapia floral de Bach 3) Diseño: ECAs	7 estudios (ECAs)	Escala Jadad	Eficacia de la terapia floral en diferentes condiciones de salud: - Ansiedad - Ansiedad ante exámenes - Embarazo con retraso en el parto - TDAH
Thaler (2009) [25]	MEDLINE, Embase, AMED y Cochrane Library (búsqueda hasta junio de 2008)	1) Pacientes con dolor y/o síntomas psicológicos 2) Intervención sólo con flores de Bach 3) Comparación con placebo 4) Medidas de resultado: Reducción del dolor, mejoría de los síntomas, eventos adversos 5) Diseño: 1) Estudios prospectivos controlados sin limitaciones del tamaño de la muestra para explorar eficacia; y 2) Estudios prospectivos controlados y estudios observacionales con tamaño muestral > 30 para explorar efectos adversos	6 estudios (3 ECAs, 1 ECA cruzado y 2 series de casos)	Criterios Cochrane	Eficacia y seguridad de la terapia floral en diferentes condiciones de salud: - Ansiedad ante exámenes - TDAH
ECAs: Ensayos Controlados Aleatorizados; RS: Revisiones Sistemáticas; TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad					

Tabla 5. Características de los estudios incluidos

ANSIEDAD/ ESTRÉS						
1 ^{er} autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Armstrong (2001) [10] Reino Unido	Estudiantes universitarios con ansiedad ante los exámenes	N = 100 Edad media: 21.8 Mujeres: 77%	RdR - Posología: 1-4 dosis (4-16 gotas)/día - Duración: 7 días	Placebo	7 días	- Ansiedad (STAI-S; EVA promedio de los 7 días)
Duartes (2010)[42] ^{1,2} Cuba	Estudiantes universitarios con ansiedad ante exámenes	N = 150 Edad media: 18.7 Mujeres: n.r.	Fórmula general (5 grupos): RdR, <i>Elm</i> , <i>Minulis</i> , <i>White Chestnut</i> , <i>Larch</i> . - Posología: 1 dosis (4 gotas)/4horas - Duración: 4 días	Placebo	4 días	- Ansiedad (ISRA-B) - Cuestionario de Autorreporte vivencial - Seguridad para enfrentarse al examen (sí/no)
Fernández (2010)[41] ^{1,2} Cuba	Estudiantes universitarios con ansiedad ante exámenes	N = 28 Edad media: 19.8 Mujeres: 22%	Fórmula general (<i>Elm</i> , <i>White Chestnut</i> , <i>Mimuls</i> , <i>Larch</i> y <i>Walnut</i>) - Posología: 6 gránulos / 4 horas - Duración: 4 días	Placebo	4 días	Ansiedad (ISRA-B)
Forshaw (2009)[32] Reino Unido	Estudiantes sanos (estrés experimental)	N = 62 Edad: n.r. Mujeres: n.r.	RdR - Posología: 50 ml de agua con 4 gotas - Duración: 1 sesión de laboratorio	Placebo	Inmediato	- Autoevaluación de estados mentales para los que está indicado el RdR (escala auto-desarrollada de 20 ítems)
Halberstein (2007)[11] EEUU	Estudiantes universitarios con ansiedad ante exámenes y estrés situacional	N = 111 Edad media: 25.6 Mujeres: 91%	RdR - Posología: 1 dosis (4 gotas) / 20 minutos - Duración: 3 horas	Placebo	3 horas	- Ansiedad (STAI-S)

Hernández (2010)[43] ^{1,2} Cuba	Adultos en consulta psicológica	N = 31 Edad media: n.r. Mujeres: n.r.	Fórmula general (<i>Argrimony</i>) - Posología: n.r. - Duración: 2 semanas	Placebo	2 y 4 semanas	- Ansiedad (CAV; Eficacia percibida)
Maceo (2013)[38] Cuba	Estudiantes universitarios con ansiedad/estrés académico	N = 60 Edad media: n.r. Mujeres: n.r.	Fórmula general: n.r. - Posología: n.r. - Duración: n.r.	Placebo	n.r.	- Estrés académico (IEA)
Muhlack (2006)[27] Alemania	Adultos con trastorno mental hospitalizados	N = 98 Edad media: 48.1 Mujeres: 49.4%	RdR - Posología: a demanda - Duración: 3 días	Placebo	3 días	- Ansiedad (EVA) - Otros síntomas de salud mental (EVA) - Salud mental (SCL-90R)
Salles (2012)[29] Brasil	Trabajadores de un centro sanitario (STAI-T > 34)	N = 34 Edad media: 37.0 Mujeres: 97.1%	Fórmula general (<i>Beech, Cherry plum, Impatiens, White Chestnut</i>) - Posología: 4 dosis (16 gotas) / día - Duración: 2 meses	Placebo	2 meses	- Ansiedad (STAI-S)
Toyota (2006)[34] Japón	Adultos pre- operatorios	N = 40 Edad media: 51.2 Mujeres: 50%	RdR -Posología: a demanda -Duración: n.r.	Placebo	n.r.	- Ansiedad: EVA - Tasa cardíaca - Presión sanguínea
Walach (2001)[30] Alemania	Estudiantes universitarios con ansiedad ante exámenes	N = 61 Edad media: 28.0 Mujeres: 86.9%	Fórmula general (<i>Cherry plum, Chestnut bud, Elm, Gentian, Impatiens, Larch, Mimulus, Rock rose, Scleranthus, White Chestnut</i>) -Posología (mínima): 1 dosis (4 gotas) / día -Duración: 2 semanas	Placebo	2 semanas	- Ansiedad (TAI-G, ansiedad en el periodo de preparación, ansiedad-estado, termómetro de ansiedad)

Yang (2012)[31] Taiwán (ECA cruzado)	Mujeres sanas	N = 7 Edad media: 26.0	RdR -Posología: 1 dosis (4 gotas) / día -Duración: n.r.	Placebo	n.r.	- Función cardíaca autonómica
TRASTORNO MENTAL COMÚN						
1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Turrini (2012)[35] Brasil	Estudiantes cribados con cuestionario de salud mental	N = 70 Edad media: n.r. Mujeres: n.r.	Fórmula general (n.r.) - Posología: n.r. - Duración: n.r.	Placebo	n.r.	- Salud mental (SRQ-20) - Bienestar espiritual
TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD						
1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Mehta (2002)[26] EEUU	Niños con TDAH	N = 10 Edad (rango): 5-12	Fórmula general (<i>RdR, Vervain, Crab Apple y Walnut</i>) - Posología: 1 dosis/día (1ª semana), luego 3 dosis/día - Duración: 3 meses	Placebo	3 meses	- Sintomatología TDAH reportada por los padres (CIS, CAP)
Pintov (2005)[13] Israel	Niños con TDAH	N = 40 Edad media: 7.7 Mujeres: 40%	Fórmula general (<i>Cherry Plum, Clematis, Impatiens, Rock Rose y Star of Bethlehem</i>) - Posología: 4 dosis (16 gotas) / día - Duración: 3 meses	Placebo	3 meses	- Sintomatología TDAH reportada por los padres (escala de Conners)
PENSAMIENTOS INTRUSIVOS						

1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Bernal (2010)[44] ^{1,2} Cuba	Adultos mayores con pensamientos intrusivos	N = 45 Edad media: 73.1 Mujeres: n.r.	Fórmula general (<i>White Chesnut</i>) - Posología: 5 dosis (20 gotas) / día - Duración: 2 semanas	Placebo	2 semanas	- Pensamientos intrusivos (WBSI)
Rodríguez (2012)[12] ¹ Cuba	Adultos con pensamientos intrusivos	N = 70 Edad media: 36.4 Mujeres: 67.1%	Fórmula general (<i>White chesnut</i>) - Posología: 5 dosis (20 gotas) / día - Duración: 2 semanas	Placebo	2 semanas	- Pensamientos intrusivos (WBSI). - Dificultad para suprimir pensamientos intrusivos (ítem con rango 1-3).
DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA (no orgánica)						
1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Antuña (2002)[46] Cuba ^{1,3}	Hombres con disfunción sexual no orgánica en psicoterapia	N = 115 Edad (rango): 25-44	Fórmula individualizada - Posología: 6 dosis (24 gotas)/día - Duración: 6 meses	Placebo	2,4 y 6 meses	- Al menos 80% de intentos sexuales con éxito en los últimos 30 días
SUCCIÓN DIGITAL						
1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Martínez (2007)[37] Cuba	Niños con hábito de succión digital	N = 60 Edad (rango): 6-7 Mujeres: 73.3%	Fórmula general (<i>Agrimony, Cherry plum, Chicory, Impatiens, Walnut</i>) + Tratamiento habitual - Posología: 6 dosis (24 gotas) / día - Duración: hasta desaparición hábito	Tratamiento habitual	6 meses	- Desaparición del hábito (curado, mejorado, no curado; no se especifica la evaluación)
DIABETES MELLITUS TIPO II						

1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Mahia (2014)[36] Cuba	Adultos con Diabetes Mellitus Tipo II	N = 200 Edad media: 61.6 Mujeres: 73.5%	Fórmula individualizada - Posología: 4 dosis (16 gotas) / día - Duración: 2 meses	Placebo	2 meses	- Niveles de glucosa - Niveles de cortisol - N° de pacientes que alcanza valores terapéuticos en colesterol y triglicéridos)
SÍNDROME DE TÚNEL CARPIANO						
1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Rivas-Suárez (2017)[28] ¹ Cuba	Pacientes con síndrome de túnel carpiano	N = 47 Edad media: 50.9 Mujeres: 93%	Fórmula general, uso tópico (<i>Hornbeam, Clematis, Star of Bethlehem, Elm y Vervain</i>) - Posología: 2 veces / día - Duración: 3 semanas	Placebo GI no cegado	3 semanas	- Síntomas auto-reportados (SSS) - EVA de dolor - Signos y síntomas evaluados por el clínico - N° de pacientes operados
HIPERTENSIÓN ARTERIAL						
1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Rivas-Suárez (2003)[48] ^{1,3} Cuba	Adultos con hipertensión arterial esencial	N = 62 Edad (rango): 20-60 Mujeres: 61.3%	Fórmula individualizada - Posología: 4-6 dosis (16-24 gotas) /día - Duración: 6 meses	Placebo	6 meses	- Tensión arterial media, sistólica y diastólica - Uso de medicación
Valdés (2003)[47] ^{1,3} Cuba	Adultos con hipertensión arterial leve	N = 21 Edad: > 20 Mujeres: 19.0%	Fórmula general (<i>Star of Bethlehem, Vine y Oak</i>) + Tratamiento habitual - Posología: 4 dosis (16 gotas) /día - Duración: 2 meses	Tratamiento habitual	2 meses	- Porcentaje de pacientes que alcanzan valores terapéuticos

TIROIDITIS CRÓNICA CON TIROXICOSIS						
1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Prado (2003)[49] ^{1,3} Cuba	Adultos con tiroiditis crónica	N = 30 Edad (rango): 20-65 Mujeres: n.r.	Fórmula general (<i>Cherry Plum, Impatiens, Vervain, Pine</i> y <i>Rock Water</i> y <i>Willow</i> en presencia de nódulos) + Tratamiento habitual - Posología: 3 dosis (12 gotas) / día - Duración: hasta 4 meses	Tratamiento habitual	6 meses	- Disminución del nódulo - Disminución del bocio - Disminución de las hormonas T3 y T4 - Aumento de hormonas estimulantes del tiroides - Índice de tirotoxicosis
ARTROSIS DE RODILLA						
1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Prado (2002)[50] ^{1,3} Cuba	Adultos con artrosis de rodilla	N = 20 Edad media: 40.2 Mujeres: 70%	Fórmula general (<i>Elm, Vervain, Star of Bethlehem, Willow, Hornbeam, Rock Water</i>) en el gel de aplicación del ultrasonido - Posología: 10 sesiones - Duración: 2 semanas	Ultrasonido con gel inerte habitual	2 semanas	- EVA de dolor - Evaluación clínica: signos y síntomas relacionados con la intensidad, dolor al movimiento, presencia de rigidez, aumento del volumen y grado de incapacidad
SÍNDROME PREMENSTRUAL						
1º autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Yanes (2002)[51] ^{1,3} Cuba	Mujeres sanas con síndrome premenstrual	N = 64 Edad (rango): 15-45	Fórmula individualizada (<i>Scleranthus, Chicory, Agrimony, Star of Bethlehem, Crab Apple, Mimulu</i>) + Tratamiento habitual - Posología: 1 dosis (4 gotas) / día - Duración: 1 año	Tratamiento habitual	1 año	- EVA de dolor - Uso de medicación - Visitas a urgencias - Afectación laboral/escolar

GINGIVOESTOMATITIS HERPÉTICA AGUDA						
1 ^{er} autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Peña (2019)[39] Cuba	Niños con gingivostomatitis herpética aguda	N = 42 Edad (rango): 2-6 Mujeres: n.r.	Fórmula general (RdR, <i>Crac Apple, Vervain, Argrimony y Elm</i>) - Posología: 4 dosis (16 gotas) / día - Duración: 1 semana	Tratamiento habitual	1 semana	- Evaluación clínica de signos: mantenido, disminuido, ausente - Síntomas psicológicos
EMBARAZO POSTÉRMINO						
1 ^{er} autor (año), país	Población	Muestra	Intervención (GI)	Comparador (GC)	Seguimiento	Medidas de resultado e instrumentos
Von Rühle (1995)[33] ⁴	Mujeres con embarazo prolongado	N = 24	Fórmula individualizada + Tratamiento habitual	Tratamiento habitual Grupo control (atención)	Hasta el parto	- Tiempo hasta el parto - Tipo de parto - Uso de medicación - Ansiedad - Bienestar psicológico

¹ Estudios realizados por el Grupo Cubano de Investigación del Sistema Diagnóstico-Terapéutico de Edward Bach.
² Estudios publicados en la monografía de Artiles et al. [40].
³ Estudios no publicados, incluidos en el repositorio de SEDIBAC [45].
⁴ Artículo completo no disponible; datos extraídos de la revisión de Ernst (2010) [24].
CAP: *Childhood Attention Profile*; CIS: *Columbia Impairment Scale*; CORE-OM: *Clinical Outcome in routine evaluation-Outcome measure*; EVA: Escala Visual Analógica; GI: grupo de intervención; IEA: Inventario de Estrés Académico; ISRA-B: Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad; n.r.: no reportado; RdR: Remedio de Rescate; SCL-90R: *Symptoms Checklist Revised*; SRQ-20: *Self-Reporting Questionnaire*; SSS: *Symptom Severity Scale*; STAI: *State-Trait Anxiety Inventory*; TAI-G: *Test Anxiety Inventory-German*; TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; WBSI: *White Bear Suppression Inventory*.

Anexo 6. Calidad metodológica de los estudios incluidos

Escala AMSTAR-2 para evaluar el riesgo de sesgo de las RS incluidas

Tabla 6. Nivel de calidad de las RS incluidas. Escala AMSTAR-2		
	Ernst (2010) [24]	Thaler (2009) [25]
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No se comenta	Sí
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No se comenta	Sí
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	No aplica	Sí
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	Sí
11. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA
12. Si se realizó un MA, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del MA u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No	No
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí
RS: Revisiones Sistemáticas; MA: Meta-análisis		

Resumen de la valoración del riesgo de sesgo (Escala RoB-2 de la Colaboración Cochrane)

Tabla 7. Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos (resumen). Escala RoB-2 de la Cochrane

	Dominio 1: Derivado del proceso de aleatorización	Dominio 2: Debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de la asignación a la intervención)	Dominio 3: Datos de resultados faltantes	Dominio 4: En la medición del resultado	Dominio 5: En la selección del resultado reportado	Riesgo de sesgo general
<i>Ansiedad / Estrés</i>						
Armstrong (2001)[10]	Bajo	Alto	Incierto	Bajo	Incierto	Alto
Duartes (2010)[42]	Incierto	Alto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Fernández (2010)[41]	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Forshaw (2009)[32]	Alto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Halberstein (2007)[11]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Incierto
Hernández (2010)[43]	Incierto	Bajo	Bajo	Alto	Incierto	Alto
Maceo (2013)[38]	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Muhlack (2006)[27]	Incierto	Incierto	Incierto	Bajo	Incierto	Alto
Salles (2012)[29]	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Incierto	Alto
Toyota (2006)[34]	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Walach (2001)[30]	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Yang (2012)[31]	Incierto	Alto	Alto	Incierto	Incierto	Alto
<i>Trastornos mentales comunes</i>						
Turrini (2012)	Incierto	Alto	Alto	Bajo	Incierto	Alto
<i>Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)</i>						
Mehta (2002)[26]	Incierto	Alto	Bajo	Alto	Incierto	Alto

Tabla 7. Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos (resumen). Escala RoB-2 de la Cochrane

	Dominio 1: Derivado del proceso de aleatorización	Dominio 2: Debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de la asignación a la intervención)	Dominio 3: Datos de resultados faltantes	Dominio 4: En la medición del resultado	Dominio 5: En la selección del resultado reportado	Riesgo de sesgo general
Pintov (2005)[13]	Bajo	Alto	Alto	Incierto	Incierto	Alto
<i>Pensamientos intrusivos</i>						
Bernal (2010)[44]	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Rodríguez (2012)[12]	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
<i>Disfunción sexual masculina (no orgánica)</i>						
Antuña (2002)[46]	Incierto	Alto	Alto	Bajo	Incierto	Alto
<i>Succión digital</i>						
Martínez (2007)[37]	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
<i>Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)</i>						
Mahía (2014)[36]	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
<i>Síndrome del túnel carpiano</i>						
Rivas-Suárez (2017)[28]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Incierto
<i>Hipertensión arterial</i>						
Rivas-Suárez (2003)[48]	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
Valdés (2003)[47]	Incierto	Incierto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
<i>Tiroiditis crónica con tirotoxicosis</i>						

Tabla 7. Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos (resumen). Escala RoB-2 de la Cochrane

	Dominio 1: Derivado del proceso de aleatorización	Dominio 2: Debido a desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de la asignación a la intervención)	Dominio 3: Datos de resultados faltantes	Dominio 4: En la medición del resultado	Dominio 5: En la selección del resultado reportado	Riesgo de sesgo general
Prado (2003)[49]	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
<i>Artrosis de rodilla</i>						
Prado (2002)[50]	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
<i>Síndrome premenstrual</i>						
Yanes (2002)[51]	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
<i>Gingivostomatitis herpética aguda</i>						
Peña (2019)[39]	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Incierto	Alto
ECAs: ensayos controlados aleatorizados						

Valoración completa de la calidad metodológica de los ECAs incluidos (Escala RoB-2 (Colaboración Cochrane))

Estudio: Armstrong (2001)		
Study design		
☒ ☐ ☐	Individually-randomized parallel-group trial Cluster-randomized parallel-group trial Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
Specify which outcome is being assessed for risk of bias:		Nivel de ansiedad la noche antes del examen (medida de resultado principal): Instrumento: STA
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.		No hubieron diferencias significativas con la escala STAI en la reducción de la ansiedad; STAI State I score (p=0.501); STAI State II (p=0.481). Tampoco hubieron diferencias significativas con la escala VAS
Is the review team's aim for this result...?		
☒ ☐	to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)	
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)		
☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Journal article(s) with results of the trial Trial protocol Statistical analysis plan (SAP) Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) Personal communication with trialist Personal communication with the sponsor	
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se describe secuencia de aleatorización	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, cualquier desequilibrio es compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados, ya que la asignación se realizó de forma aleatoria a la condición (intervención de flores de Bach vs. placebo)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Los evaluadores y personal del estudio no eran conscientes del grupo al que fueron asignados los participantes y el personal del estudio (personal farmacéutico que realizó la asignación) estaba ciego a la condición de intervención. Los evaluadores que explicaron el número de dosis por días a los participantes, no conocían el número que se les asignó a cada bote.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis por protocolo utilizados no fueron apropiados debido al alto número de abandonos tras la aleatorización	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Existe la posibilidad de un impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis por Intención de Tratar	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El estudio proporciona información sobre todos los resultados de los participantes	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados es apropiado; se utilizó el STAI para medir el nivel de ansiedad de los participantes durante 3 veces a lo largo del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Las medidas utilizadas para medir la ansiedad (STAI) fue comparable en ambos grupos y utilizados en puntos temporales comparables	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los evaluadores no eran conscientes de la intervención que recibió cada participante, ya que el análisis de los datos fue cegado	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes /

been influenced by knowledge of intervention received?		Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no parece estar disponible, por lo que no se dispone de la intención de los análisis que permita una evaluación	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles aunque, el análisis de covarianza se realizó ajustado por línea base	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominio 2)	Low / High / Some concerns

Estudio: Duarte (2010)	
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)	Ansiedad ante los exámenes evaluada con la escala: ISRA-B. Hubieron diferencias significativas ($p < 0.005$) en todas las escalas del ISRA-B excepto para la la subescala "fóbica" con un diseño de medidas repetidas e interacción de dos factores. Sin embargo, no se pudieron confirmar para comparaciones inter-sujetos.
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ Journal article(s) with results of the trial ☐ Trial protocol ☐ Statistical analysis plan (SAP)	

☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐	Conference abstract(s) about the trial
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	
Signalling questions	Comments
1.1 Was the allocation sequence random?	No hay información sobre la generación de la secuencia
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No hay suficiente información
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, cualquier desequilibrio es compatible con el azar
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Aunque el protocolo del estudio no está disponible, parece que se realizó una análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación a la intervención (Análisis de pruebas no paramétricas de dos muestras independientes y medidas repetidas)
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo posibilidad de impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo
Domain 3: Missing outcome data	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Parece que el 100% de los participantes completaron el estudio, por tanto, no han podido marcar una diferencia en los resultados.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica

3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado, se utilizó la escala ISRA-B para evaluar la ansiedad a nivel fisiológico, cognitivo y motor	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado (Nivel de ansiedad con Escala ISRA-B) fue comparable en ambos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron pruebas paramétricas para la comparación de dos muestras independientes y medidas repetidas en puntos temporales determinados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominio 2)	Low / High / Some concerns

Estudio: Fernández (2010)	
Study design	
☒	Individually-randomized parallel-group trial
☐	Cluster-randomized parallel-group trial
☐	Individually randomized cross-over (or other matched) trial

Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Journal article(s) with results of the trial Trial protocol Statistical analysis plan (SAP) Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) Personal communication with trialist Personal communication with the sponsor	Ansiedad ante los exámenes evaluada con la escala: ISRA-B Hubo diferencias significativas en la reducción de la respuesta fisiológica de ansiedad favorable hacia el grupo experimental (0.020) p<0.05 y representado gráficamente (tabla 4).
--	--

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No hay información sobre la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No hay suficiente información	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, cualquier desequilibrio es compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

2.5 If N/PN/Ni to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Aunque el protocolo del estudio no está disponible, parece que se realizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación a la intervención (Análisis de pruebas no paramétricas)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Parece que el 100% de los participantes completaron el estudio, por tanto, no han podido marcar una diferencia en los resultados	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado, se utilizó la escala validada "ISRA-B" para evaluar la ansiedad a nivel fisiológico, cognitivo y motor	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado (Nivel de ansiedad con Escala ISRA-B) fue comparable en ambos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no parece estar disponible, pero se realizaron análisis de comparaciones intergrupos en puntos temporales determinado	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Forshaw (2009)		
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Ansiedad ante los exámenes, irritabilidad, sensación de vacío Las puntuaciones de estrés se redujeron significativamente después del tratamiento con flores de Bach, aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (abstract) Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Journal article(s) with results of the trial Trial protocol Statistical analysis plan (SAP) Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) Personal communication with trialist Personal communication with the sponsor		
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	La secuencia de asignación no estuvo oculta	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay suficiente información que explicite si hubo desequilibrios aparentes observados	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio fue consciente de la asignación a la intervención	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se dispone de suficiente información para conocer si las desviaciones surgieron por el contexto experimental	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible pero los análisis realizados (análisis de diseño mixto 3x4) de varianza son apropiados para estimar el efecto de la intervención	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El 100% de los participantes (n=62) completaron el estudio ya que la medición fue inmediata, por tanto, es poco probable que los resultados hayan podido marcar una diferencia importante en el efecto estimado de la intervención	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: Escala de auto-reporte para estados mentales estresantes (20 ítems)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Parece que la medida de resultado principal (irritabilidad y sensación de vacío) fue comparable entre los grupos (inicio, después de la 1ª prueba, después de la intervención y después de la prueba 2), de forma inmediata	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es	Yes / Probably yes / Probably no / No /

the intervention received by study participants?	poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible para conocer los análisis realizados y pero al tratarse de una medida de resultado inmediata (al finalizar la 2ª prueba) no es probable que el resultado numérico haya sido seleccionado	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible pero los análisis realizados parecen ser apropiados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominio 1)	Low / High / Some concerns

Estudio: Halberstein (2007)	
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Nivel de ansiedad ante los exámenes (pre-post) con la escala S-Anxiety Sólo hubo diferencias significativas en el nivel alto de ansiedad (p=0.03), nivel medio (p=0.53), nivel bajo (p=0.66) Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)	

☒	Journal article(s) with results of the trial
☐	Trial protocol
☐	Statistical analysis plan (SAP)
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐	Conference abstract(s) about the trial
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	El proceso de generación de la secuencia de asignación se realizó mediante números aleatorios por ordenador	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No hay información	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay información	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible, sin embargo, no se espera que haya grandes desviaciones por el tipo de intervención realizada	Yes / Probably yes / Probably no / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns

Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Lo hubieron datos perdidos. el 100% de los participantes completaron los datos	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes /

biased by missing outcome data?		Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir el resultado fue apropiado (Escala S-Anxiety) con una escala altamente validada	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado (Nivel de ansiedad con Escala S-Anxiety) fue comparable en ambos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	No es probable que el resultado numérico haya sido seleccionado, ya que sólo se realizaron dos puntos en el tiempo	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible aunque parece que se realizaron todos los análisis posibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominio 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Hernández (2010)	
Study design	
☒	Individually-randomized parallel-group trial
☐	Cluster-randomized parallel-group trial

☐	Individually randomized cross-over (or other matched) trial																									
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.		Ansiedad vivencial en un grupo de participantes atendidos en consulta psicológica.; medida con autorreporte vivencial y entrevistas No hubieron diferencias significativas intergrupos en cuanto a los reportes de ansiedad, aunque sí entre comparaciones intragrupo.																								
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)																										
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) <table style="width: 100%;"> <tr><td>☒</td><td>Journal article(s) with results of the trial</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Trial protocol</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Statistical analysis plan (SAP)</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)</td></tr> <tr><td>☐</td><td>"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Conference abstract(s) about the trial</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Research ethics application</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Personal communication with trialist</td></tr> <tr><td>☐</td><td>Personal communication with the sponsor</td></tr> </table>			☒	Journal article(s) with results of the trial	☐	Trial protocol	☐	Statistical analysis plan (SAP)	☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)	☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)	☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)	☐	Conference abstract(s) about the trial	☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)	☐	Research ethics application	☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)	☐	Personal communication with trialist	☐	Personal communication with the sponsor
☒	Journal article(s) with results of the trial																									
☐	Trial protocol																									
☐	Statistical analysis plan (SAP)																									
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)																									
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)																									
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)																									
☐	Conference abstract(s) about the trial																									
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)																									
☐	Research ethics application																									
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)																									
☐	Personal communication with trialist																									
☐	Personal communication with the sponsor																									
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process																										
Signalling questions	Comments	Response options																								
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information																								
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No existe suficiente información	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information																								
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, cualquier desequilibrio es compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information																								
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns																								
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)																										
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information																								
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio (terapeuta) no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information																								
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information																								

2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/Ni to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Aunque el protocolo del estudio no está disponible, parece que se realizó una análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación a la intervención (Análisis de pruebas no paramétricas de dos muestras independientes y comparación de medidas relacionadas)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Parece que el 100% de los participantes completaron el estudio, por tanto, no han podido marcar una diferencia en los resultados	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: autorreporte vivencial y entrevistas	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado (nivel de ansiedad con autorreporte vivencial y entrevistas) fue comparable en ambos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	No hay información, el protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		

5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron diseños no paramétricos (U de Mann-Whitney y Test de Friedman) en puntos del tiempo determinados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominio 4)	Low / High / Some concerns

Estudio: Maceo (2013)	
Study design ☒ X ☐ ☐ Individually-randomized parallel-group trial Cluster-randomized parallel-group trial Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Estrés académico medido con el Inventario de estrés académico (IEA) La terapia floral mostró eficacia en los estudiantes con alto nivel de estrés X2c (6,65) > X2t (3,84) (tabla 2) y con niveles medios de estrés X2c (11,21) > X2t (3,84) (tabla 3) Is the review team's aim for this result...? ☒ x ☐ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ X ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Journal article(s) with results of the trial Trial protocol Statistical analysis plan (SAP) Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) Personal communication with trialist Personal communication with the sponsor	
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	La generación de la secuencia de aleatorización se llevó a cabo a través de una tabla de números aleatorios	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No se especifica si hubo diferencias significativas entre ambos grupos en las puntuaciones de línea base	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Se comenta que es un estudio cegado simple	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Se comenta que es un estudio cegado simple, por lo que los investigadores no estuvieron cegados a la condición de los grupos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se produjeron desviaciones de la intervención prevista	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El análisis que se llevó a cabo fue un contraste de hipótesis (prueba x2 de Friedman).	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se aporta suficiente información	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Parece que el 100% de los participantes completaron el estudio (N=60)	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método de evaluar los resultados fue adecuado para registrar la medida principal	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado fue comparable en ambos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Se especifica que se trata de un estudio simple ciego y los resultados son auto-reportados en la escala IEA	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominio 2)	Low / High / Some concerns

Estudio: Muhlack (2006)	
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Cambio en el ítem 15 (ansiedad) de la EVA y puntuación en escala SCL-90R	
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	EVA: No diferencias significativas entre el grupo de intervención y el grupo control (p=0.335) SCL-90R: reducción significativa de la ansiedad en el grupo placebo (p=0.009)
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)	

Which of the following sources were **obtained** to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

☒	Journal article(s) with results of the trial
☐	Trial protocol
☐	Statistical analysis plan (SAP)
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐	Conference abstract(s) about the trial
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se describe secuencia de aleatorización	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No reportan diferencias significativas entre los grupos	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	En el título de especifica que se trata de un estudio cegado, sin embargo, no se describe cómo se llevó a cabo	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	En el título de especifica que se trata de un estudio cegado, sin embargo, no se describe cómo se llevó a cabo	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	El protocolo del estudio no está disponible, sin embargo, no se espera que haya grandes desviaciones por el tipo de intervención realizada	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible para poder contrastar si se realizó un análisis apropiado. No se comenta análisis por intención a tratar	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se aporta suficiente información	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	De los 98 participantes que se incluyeron en el estudio se analizaron los datos de 87 participantes (>5% pérdidas). No se especifica el motivo de las	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information

	pérdidas y los datos están disponibles sólo para los participantes que completaron el estudio	
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No se especifica el método de análisis para corregir el sesgo debido a la falta de datos en los resultados	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No information
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No hay suficiente información	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No hay suficiente información	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado, se utilizaron las escala EVA y SCL-90	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado fue comparable en ambos grupos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	En el título se especifica que se trata de un estudio doble ciego y los resultados son auto-reportados en la escala EVA	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1-3 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Salles (2012)		
Study design		
☒	Individually-randomized parallel-group trial	
☐	Cluster-randomized parallel-group trial	
☐	Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Nivel de ansiedad Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. En ambos grupos aumenta la ansiedad. Pero las diferencias de puntuaciones entre la medida inicial y la final en el grupo de intervención es de 16.2 y en el grupo control es de 3.2. Indicando una diferencia significativa $p=0.001$ de acuerdo a la t de student		
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)		
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)		
☒	Journal article(s) with results of the trial	
☐	Trial protocol	
☐	Statistical analysis plan (SAP)	
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)	
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)	
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)	
☐	Conference abstract(s) about the trial	
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)	
☐	Research ethics application	
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)	
☐	Personal communication with trialist	
☐	Personal communication with the sponsor	
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Se realizó una lista de números aleatorios para la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	El personal del estudio estuvo cegado la secuencia de asignación	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, cualquier desequilibrio es compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		

2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Los análisis por protocolo utilizados no fueron apropiados debido al alto número de abandonos tras la aleatorización. No se realizó un análisis por Intención de Tratar.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Existe la posibilidad de un impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis por Intención de Tratar	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Las pérdidas fueron superiores al 5% (de los 34 aleatorizados hubieron 4 pérdidas) lo cual ha podido marcar una diferencia en los resultados	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No se especifica el método de análisis para corregir el sesgo debido a la falta de datos en los resultados	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No existe información suficiente que permita valorar los motivos de abandono en el seguimiento	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No hay información suficiente para evaluar si la falta de información en el resultado podría depender de su verdadero valor	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados es apropiado; se utilizó el STAI (ampliamente validada) para medir el nivel de ansiedad de los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Las medidas utilizadas para medir la ansiedad (STAI) fue comparable en ambos grupos y utilizados en puntos temporales comparables	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		

5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible aunque los análisis realizados parecen ser acordes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	No es probable que el resultado numérico haya sido seleccionado, ya que sólo hay un punto en el tiempo	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible aunque los análisis realizados parecen ser apropiados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 2 y 3)	Low / High / Some concerns

Estudio: Toyota (2006)	
Study design ☒ X ☐ ☐ Individually-randomized parallel-group trial Cluster-randomized parallel-group trial Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. A ansiedad medida a través de la escala EVA, presión sanguínea, ritmo cardiaco y frecuencia de ingesta del remedio de rescate N o diferencias significativas en presión sanguínea, ritmo cardiaco y escala EVA entre ambos grupos (Tabla 2 y Figura 2 de los resultados). La frecuencia de la ingesta del remedio de rescate disminuyó significativamente en el grupo de intervención en comparación con la ingesta del grupo de control (Figura 1 de los resultados) Is the review team's aim for this result...? ☒ X ☐ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ X ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Journal article(s) with results of the trial Trial protocol Statistical analysis plan (SAP) Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)	

	Personal communication with trialist	
	Personal communication with the sponsor	
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se describe secuencia de aleatorización.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No reportan diferencias significativas entre los grupos en las puntuaciones de línea base del cuestionario.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	En el título de especifica que se trata de un estudio cegado, sin embargo, no se describe cómo se llevó a cabo	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	En el título de especifica que se trata de un estudio cegado, sin embargo, no se describe cómo se llevó a cabo	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	El protocolo del estudio no está disponible, sin embargo, no se espera que haya grandes desviaciones por el tipo de intervención realizada.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible para poder contrastar si se realizó un análisis apropiado. Sin embargo, los análisis realizados no parecen ser los más apropiados en este tipo de estudio.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	La exclusión de los 4 participantes de los análisis se llevó a cabo por el no seguimiento por parte de los participantes de la pauta de administración de la terapia floral	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	De los 40 participantes que se incluyeron en el estudio, 37 lo completaron (>5% pérdidas). Sin embargo, el motivo de las exclusiones fue debida al no seguimiento por parte de los participantes de la pauta de administración de la terapia floral.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		

4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado, se utilizó la EVA y la medición de la presión sanguínea y ritmo cardíaco.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado fue comparable en ambos grupos.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No se dispone de suficiente información para conocer si los evaluadores eran o no conscientes de la intervención que recibió cada participante, sin embargo, al tratarse de medidas objetivas (presión sanguínea y ritmo cardíaco) el cegamiento de los evaluadores podría no influir en los resultados. En relación a la EVA, al tratarse de una medida auto-reportada (EVA), el cegamiento de los participantes lleva a pensar que no hubo influencia en los datos reportados.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo incierto de sesgo	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1,2 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Walach (2001)	
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a	Ansiedad ante los exámenes (medida de resultado principal) con la escala TAI-G No hubo diferencias significas en los niveles de reducción de ansiedad con la escala TAI-G en ninguno de los periodos temporales: Tras dos semanas (p=0.55); Tras dos o más semanas

reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	(p=0.86)
---	----------

Is the review team's aim for this result...?

☒	to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)
☐	to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

☒	Journal article(s) with results of the trial
☐	Trial protocol
☐	Statistical analysis plan (SAP)
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐	Conference abstract(s) about the trial
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se informa el método de secuencia de asignación	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No hay información	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay información	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible, aunque debido al bajo tamaño de la muestra parece apropiado estimar el efecto de la asignación a la	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

	intervención (Análisis factorial 2x3 de medidas repetidas ANOVA) no se realizaron análisis ITT	
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Casi todos, el número de datos de resultados faltantes es suficientemente pequeño como para que los resultados no hayan podido marcar una diferencia en los resultados.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir el resultado fue apropiado (TAI-G) con una escala ampliamente validada	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado (Nivel de ansiedad con TAI-G) fue comparable en ambos grupos y en temporalidad.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Baja riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible, sin embargo, no se espera que haya grandes desviaciones por el tipo de intervención realizada	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible aunque parece que se realizaron todos los análisis posibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

		No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1,2 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Yang (2012)		
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Hubieron diferencias significativas entre los dos grupos: el porcentaje medio de cambio en los índices de dominio fue de 15,9+/-7,4% en el grupo de intervención, frente a 18,3+/-21,6% del grupo control Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Journal article(s) with results of the trial Trial protocol Statistical analysis plan (SAP) Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) Personal communication with trialist Personal communication with the sponsor		
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No hay información sobre la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants	No información	Yes / Probably yes / Probably No / No /

were enrolled and assigned to interventions?		No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No se dispone de suficiente información de referencia útil para conocer las características iniciales de los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se dispone de suficiente información para conocer si las desviaciones surgieron por el contexto experimental	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	No se dispone de suficiente información para valorar si los análisis realizados fueron apropiados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo posibilidad de impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis de los participantes en el grupo en que fueron asignados	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	No existe suficiente información suficiente sobre los resultados de los participantes	Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No existe suficiente información para determinar si la falta de datos pudo influir en el resultado	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No existe suficiente información para conocer si hubieron datos perdidos de los participantes	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No existe suficiente información para determinar si la falta de resultados depende de las diferencias entre los grupos, las circunstancias del ensayo, etc.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado, se utilizó la medición de alta y baja frecuencia cardíaca	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Aunque la medida de resultado es auto-reportada, no se dispone de suficiente información para conocer fue comparable en ambos grupos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado es auto-reportada y aunque se trate de un abstract, es poco probable que la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes /

been influenced by knowledge of intervention received?		Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El método para medir los resultados parece ser apropiado, se utilizó la medición de alta y baja frecuencia cardíaca	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Aunque la medida de resultado es auto-reportada, no se dispone de suficiente información para conocer fue comparable en ambos grupos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	La medida de resultado es auto-reportada y aunque se trate de un abstract, es poco probable que la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominio 2 y 3)	Low / High / Some concerns

Estudio: Turrini (2012)	
Study design ☒ X ☐ ☐ Individually-randomized parallel-group trial Cluster-randomized parallel-group trial Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Bienestar espiritual en estudiantes con trastorno mental común Hubieron resultados estadísticamente significativos para mejorar el bienestar espiritual de estudiantes con trastornos mentales comunes (párrafo resultados y conclusiones) Is the review team's aim for this result...? ☒ X ☐ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☐ Journal article(s) with results of the trial ☐ Trial protocol ☐ Statistical analysis plan (SAP)	

☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)	
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)	
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)	
☒	Conference abstract(s) about the trial	
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)	
☐	Research ethics application	
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)	
☐	Personal communication with trialist	
☐	Personal communication with the sponsor	
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No hay suficiente información	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay suficiente información para conocer si existen o no desequilibrios aparentemente observados o éstos son producidos por el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No hay información sobre el cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	No hay información sobre el cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se dispone de suficiente información para conocer si las desviaciones surgieron por el contexto experimental	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/Ni to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible para conocer qué análisis realizaron los investigadores	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Hubo un alto porcentaje de pérdidas en la 2ª evaluación y al final (>5%), lo cual ha podido marcar una diferencia en los resultados	Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No se especifica el método de análisis para corregir el sesgo debido a la falta de datos en los resultados	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No existe información suficiente que permita valorar los motivos de abandono en el seguimiento	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No hay información suficiente para evaluar si la falta de información en el resultado podría depender de su verdadero valor.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Aunque el método para medir los resultados parece ser apropiado "escala de bienestar espiritual", el número de ítems de dicha escala	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	No existe suficiente información para valorar si la medida de resultado (escala de bienestar espiritual) fue comparable en ambos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es auto-reportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Es poco probable que el conocimiento de la intervención recibida haya influido en resultado, ya que el resultado es auto-reportado.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible, aunque se llevaron a cabo análisis de regresión logística para medidas repetidas	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo incierto de sesgo	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 2 y 3)	Low / High / Some concerns
Estudio: Mehta (2002)		
Study design		
☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial		
Specify which outcome is being assessed for risk of bias:		
Cambio en puntuación de inatención e hiperactividad en las escalas CAP y CIS		
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being		
Diferencias significativas sólo en la escala CAP (p = 0.02). Las diferencias entre las puntuaciones en la escala CAP fueron 4,4 al inicio, 7,0 en el primer seguimiento (p = 0,03) y 7,2 en el segundo seguimiento (p = 0,03).		

assessed.

Is the review team's aim for this result...?

- ☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- ☒ Journal article(s) with results of the trial
☐ Trial protocol
☐ Statistical analysis plan (SAP)
☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐ Conference abstract(s) about the trial
☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐ Research ethics application
☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Personal communication with trialist
☐ Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se describe secuencia de aleatorización	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No se reporta si hubo diferencias significativas entre los grupos	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo incierto	Low /High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No se ofrece información acerca del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	No se ofrece información acerca del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	El protocolo del estudio no está disponible, sin embargo, no se espera que haya grandes desviaciones por el tipo de intervención realizada.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	En el estudio no se describe el método de análisis y el protocolo del estudio no está disponible para poder contrastar qué tipo de análisis se llevó a cabo	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se aporta suficiente información	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Parece que el 100% de los participantes completaron el estudio (N=10)	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado, se utilizaron las escalas CAP y CIS.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	No se dispone de suficiente información para conocer si hubo diferencias significativas entre los grupos en línea base.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Se trata de una medida auto-reportada y no se dispone de suficiente información para conocer si los pacientes estaban cegados para determinar si hubo influencia en los datos reportados.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No se dispone de suficiente información para valorar si el conocimiento de la intervención recibida pudo afectar a los resultados	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No se ofrece información	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 2 y 4)	Low / High / Some concerns

Estudio: Pintov (2005)		
Study design ☒ X ☐ ☐ Individually-randomized parallel-group trial Cluster-randomized parallel-group trial Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Cambio en puntuación de inatención e hiperactividad en cuestionario Conner No diferencias significativas entre ambos grupos de intervención antes y después del tratamiento en las puntuaciones del cuestionario Conner Is the review team's aim for this result...? ☒ X ☐ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ X ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Journal article(s) with results of the trial Trial protocol Statistical analysis plan (SAP) Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) Personal communication with trialist Personal communication with the sponsor		
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se describe secuencia de aleatorización.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No se reportan diferencias significativas entre ambos grupos en características demográficas ni en las puntuaciones de línea base del cuestionario	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low /High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		

2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	En el título de especifica que se trata de un estudio cegado, pero no se describe cómo se llevó a cabo. Sin embargo, se especifica que tanto el placebo como las dosis de terapia floral fueron embotellados en frascos indistinguibles y por personal ajeno al estudio.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	En el título de especifica que se trata de un estudio cegado, pero no se describe cómo se llevó a cabo. Sin embargo, se especifica que tanto el placebo como las dosis de terapia floral fueron embotellados en frascos indistinguibles y por personal ajeno al estudio.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	El protocolo del estudio no está disponible, sin embargo, no se espera que haya grandes desviaciones por el tipo de intervención realizada.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El estudio cuenta con grandes tasas de abandono y no se llevaron a cabo análisis por intención a tratar	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Debido a los análisis realizados, es de esperar que haya un impacto potencial en los resultados del estudio.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	De los 40 participantes que se incluyeron en el estudio, 23 lo completaron (>5% pérdidas). No se comentan los motivos de las pérdidas	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No se especifica el método de análisis para corregir el sesgo debido a la falta de datos en los resultados y no se llevó a cabo análisis por intención a tratar	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	La pérdida de datos podría haber influido	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No hay suficiente información	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir el resultado fue apropiado (Cuestionario Conner)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado (Conducta de atención e hiperactividad medida por el cuestionario) fue comparable en ambos grupos y en temporalidad.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	El título del estudio es doble ciego y los resultados son auto-reportados en el cuestionario Conner	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 2 y 3)	Low / High / Some concerns

Estudio: Bernal (2010)	
Study design	
☒ X	Individually-randomized parallel-group trial
☐	Cluster-randomized parallel-group trial
☐	Individually randomized cross-over (or other matched) trial
Specify which outcome is being assessed for risk of bias:	
Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Pensamientos intrusivos, mediante en White Bear Suppression Inventory: WBSI donde a mayor puntuación, mayor tendencia a suprimir Parece que el White Chestnut es efectivo. -Diferencias significativas entre ambos grupos (F (1,43)= 8.096, p<0.1) (párrafo resultados) -Diferencias significativas interacción intergrupo (F (1,43)= 9.019, p<0.1) (párrafo resultados) -Grupo tratado con White Chestnut mayor reducción de pensamientos (gráfico 1)
Is the review team's aim for this result...?	
☒ X	to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)
☐	to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)	
☒ X	Journal article(s) with results of the trial
☐	Trial protocol
☐	Statistical analysis plan (SAP)
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)

	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) Personal communication with trialist Personal communication with the sponsor	
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible. Realizaron un análisis factorial de medidas repetidas y no hubieron pérdidas tras la aleatorización	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El 100% de los participantes completaron el estudio, por tanto, es poco probable que los resultados hayan podido marcar una diferencia importante en el efecto estimado de la intervención	Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes /

depended on its true value?		Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: WBSI: para conocer la tendencia de las personas al uso de la supresión de pensamientos (mayor puntuación, mayor tendencia a suprimir)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Parece que la medida de resultado (reducción de pensamientos intrusivos) fueron comparables en ambos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron análisis factorial de medidas repetidas y puntos temporales determinados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Rodríguez (2012)	
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
Specify which outcome is being assessed for risk of bias:	Pensamientos intrusivos, mediante entrevista semiestructurada, inventario de influenciabilidad y White Bear Suppression Inventory: WBSI

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Parece que el White Chestnut es efectivo. Diferencias significativas intergrupos para la clasificación de prueba T (-2,16, p<0.05) con predominio del factor que mide pensamientos intrusivos (-2,84, p<0.01) (resumen y tabla 3).
--	--

Is the review team's aim for this result...?

☒	to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)
☐	to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

☒	Journal article(s) with results of the trial
☐	Trial protocol
☐	Statistical analysis plan (SAP)
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐	Conference abstract(s) about the trial
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/Ni to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible, pero se realizaron análisis apropiados mediante la prueba T para muestras relacionadas e independientes y análisis de Wilcoxon, aunque no análisis por ITT	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Parece que no existe posibilidad de impacto sustancial en los resultados ya que las pérdidas fueron significativamente pequeñas <5% como para hayan marcado en el grupo al que fueron aleatorizados	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El número de participantes con datos faltantes es lo suficientemente pequeño (< 5% de pérdidas en ambos grupos (GI: 3 pérdidas; GC: 4 pérdidas)) como para que los resultados, hayan podido marcar una diferencia importante en el efecto estimado de la intervención.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados es apropiado "auto-reportado": Entrevista semiestructurada: para caracterizar los pensamientos intrusivos; Sub-escala de influenciabilidad: para evaluar el grado en que los demás "personas" influyen en las actitudes, pensamientos y estado de ánimo; WBSI: para conocer la tendencia de las personas al uso de la supresión de pensamientos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Parece que la la medida de resultado (reducción de pensamientos intrusivos) fueron comparables en ambos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron comparaciones inter e intragrupos en puntos temporales determinados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1,2 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Antuña (2002)		
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Disfunción sexual masculina: curada con éxito en al menos 80% de los intentos sexuales con éxito La utilización de la terapia floral fue efectiva y estadísticamente significativa - A los 4 meses= 82.2% curados; RR. 3.09 (95% IC 1.83 A 5.22)) en comparación con el tratamiento convencional (párrafo resumen y tabla 2) - A los 6 meses= 92.7% curados; RR=1.27 (95% IC 1.03 a 1.55) en comparación con tratamiento convencional (tabla 3) Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ Journal article(s) with results of the trial ☐ Trial protocol ☐ Statistical analysis plan (SAP) ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) ☐ Conference abstract(s) about the trial ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) ☐ Research ethics application ☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Personal communication with trialist ☐ Personal communication with the sponsor		
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se dispone de suficiente información para conocer si las desviaciones surgieron por el contexto experimental	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible. Los análisis no fueron apropiados debido al alto número de abandonos tras la aleatorización	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Existe la posibilidad de un impacto sustancial en los resultados debido a la falta de análisis por Intención de Tratar	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El número de participantes con datos faltantes es lo suficientemente grande (> 5% de pérdidas en ambos grupos (33 casos de pérdidas)) para que los resultados hayan podido marcar una diferencia importante en el efecto estimado de la intervención.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Es posible que el resultado estuviese cegado por la falta de datos de resultado, ya que no se utilizó ningún método de análisis para corregir el sesgo por la falta de datos de resultado	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No hay suficiente información que determine el motivo de abandono de los participantes	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No existe suficiente información para determinar si la falta de resultados depende de las diferencias entre los grupos, las circunstancias del ensayo, etc.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: Escala subjetiva para medir el éxito del número de intentos sexuales, aunque no se especifica el número de ítems de dicha escala	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Parece que la medida de resultado (disminución de la disfunción sexual) fueron comparables en los cuatro grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No existe suficiente información para evaluar si los evaluadores eran conscientes de la intervención recibida por los participantes del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	Na aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: Escala subjetiva para medir el éxito del número de intentos sexuales, aunque no se especifica el número de ítems de dicha escala	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Parece que la medida de resultado (disminución de la disfunción sexual) fueron comparables en los cuatro grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 2 y 3)	Low / High / Some concerns

Estudio: Martínez (2007)		
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ Journal article(s) with results of the trial		
		Frecuencia de la succión digital (medida a partir de criterios clínicos: ligera/severa frecuencia) La frecuencia del hábito de forma ligera mejoró en un 13,3% de la muestra y un 50% de ésta fueron curados (tabla 4). La frecuencia del hábito de forma severa mejoró en un 20% de la muestra y un 16,6% de ésta fueron curados (tabla 4).

☐	Trial protocol
☐	Statistical analysis plan (SAP)
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐	Conference abstract(s) about the trial
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	
Signalling questions	Comments
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio
2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se dispone de suficiente información para conocer si las desviaciones surgieron por el contexto experimental
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica
2.5 If N/PN/Ni to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron análisis comparativos para estimar el efecto de la asignación a la intervención fueron apropiados
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Parece que no existe posibilidad de impacto sustancial en los resultados ya que todos los participantes completaron el estudio tras la aleatorización, por lo que no fue necesario un análisis por Intención de Tratar.
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo
Domain 3: Missing outcome data	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El 100% de los participantes completaron el estudio en todas sus mediciones, por lo que ha podido marcar una diferencia en los resultados
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica

3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: "frecuencia del hábito de la succión medidos de forma subjetiva (evaluación clínicos): curados, mejorados y no mejorados"	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado (frecuencia del hábito de la succión) fue comparable en ambos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es a través de la evaluación clínica, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron comparaciones intergrupos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Mahia (2014)	
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial	

Specify which outcome is being assessed for risk of bias:

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Disminución de la glucosa y lípidos en sangre (colesterol total y triglicéridos)

Diferencias significativas en la reducción de la glucosa ($p = 0.049$), en la reducción del nivel de colesterol total ($p=0.004$) y en la reducción del nivel de triglicéridos ($p=0.001$).

Is the review team's aim for this result...?

- ☒ to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
☐ to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- ☒ Journal article(s) with results of the trial
☐ Trial protocol
☐ Statistical analysis plan (SAP)
☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐ Conference abstract(s) about the trial
☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐ Research ethics application
☐ Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐ Personal communication with trialist
☐ Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No da información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	No da información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	El protocolo del estudio no está disponible, sin embargo, no se espera que haya grandes desviaciones por el tipo de intervención realizada.	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes /

intervention balanced between groups?		Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible para poder contrastar si se realizó un análisis apropiado. Sólo comprobaron la normalidad y homogeneidad de los grupos (intragrupos)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se reporta si hubo errores en el análisis de los grupos	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El 100% de los participantes (n=200) completaron el estudio, por lo que sus datos estaban disponibles	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	La medida de resultado fue auto-reportada (objetiva) y además se utilizó el criterio clínico (medida de resultado subjetiva)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Las medidas utilizadas para medir los parámetros de glucosa y lípidos en sangre fue comparable en ambos grupos y utilizados en puntos temporales comparables	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron análisis de varianza entre los grupos y dentro de los grupos (ANOVA) en puntos del tiempo (al inicio y a las 8 semanas)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information

5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible pero no parece que el resultado numérico informado en el estudio haya sido seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiple.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo incierto de sesgo	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominio 2)	Low / High / Some concerns

were enrolled and assigned to interventions?	asignados a un grupo. A partir de ese momento, se forman grupos cegados y no cegados	No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No se observan diferencias en línea base.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	En el ensayo se formaron grupos cegados y no cegados, por lo tanto sólo los no cegados sabían la asignación	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Los investigadores también estaban cegados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/Ni to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Se hizo un análisis para estimar el efecto de la asignación a los grupos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	No se menciona que se hubieran producido pérdidas de participantes después del momento de la aleatorización	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método de evaluar los resultados es adecuado y coherente con la medida principal	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Se usó el mismo método de evaluación para los grupos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No se ofrece información sobre este aspecto pero al ser doble ciego se entiende que los asesores tampoco conocían la asignación	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes /

was influenced by knowledge of intervention received?		Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron comparaciones intergrupos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto (dominio 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Rivas-Suárez (2003)	
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Hipertensión en estadios 1 y 2 a los 6 meses de tratamiento con flores de Bach Las puntuaciones de hipertensión se redujeron en el grupo experimental (TAD TAS y TAM) en ambos estadios, así como una reducción o supresión de los medicamentos alopáticos prescritos durante 6 meses (resumen)
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)	
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ Journal article(s) with results of the trial ☐ Trial protocol ☐ Statistical analysis plan (SAP) ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)	

☐	Conference abstract(s) about the trial
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	
Signalling questions	Comments
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente de la asignación a la intervención
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se dispone de suficiente información para conocer si las desviaciones surgieron por el contexto experimental
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible. Los análisis realizados parecen ser apropiados para estimar el efecto asignado a la intervención. No realizaron análisis por intención de tratar
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto
Domain 3: Missing outcome data	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El 100% de los participantes (n=62) completaron el estudio, por tanto, es poco probable que los resultados hayan podido marcar una diferencia importante en el efecto estimado de la intervención
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome	No aplica

depended on its true value?		Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados es apropiado: Tensión arterial media, sistólica y diastólica (criterio clínico)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado principal de hipertensión (hipertensión arterial media, sistólica y diastólica) fue comparable en los grupos y en temporalidad (6 meses)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es auto-reportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	No es probable que el resultado numérico haya sido seleccionado, ya que sólo hay un punto en el tiempo (6 meses)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles, aunque los análisis realizados parecen ser apropiados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1, 2 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Valdés (2003)	
Study design	
☒	Individually-randomized parallel-group trial
☐	Cluster-randomized parallel-group trial
☐	Individually randomized cross-over (or other matched) trial

Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Disminución de la presión arterial ligera con respuesta subjetiva al tratamiento (según puntuación en escala: buena, regular, mala) La combinación de las 3 esencias parece ser efectiva, ya que normaliza y reduce en los pacientes con hipertensión arterial ligera las cifras tensionales en un 72.2% (8 pacientes) y en un 27.3% (3 pacientes) (párrafo conclusiones)																								
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)																									
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="width: 30px; border: 1px solid black; text-align: center;">☒</td><td>Journal article(s) with results of the trial</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Trial protocol</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Statistical analysis plan (SAP)</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Conference abstract(s) about the trial</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Research ethics application</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Personal communication with trialist</td></tr> <tr><td style="border: 1px solid black; text-align: center;">☐</td><td>Personal communication with the sponsor</td></tr> </table>		☒	Journal article(s) with results of the trial	☐	Trial protocol	☐	Statistical analysis plan (SAP)	☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)	☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)	☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)	☐	Conference abstract(s) about the trial	☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)	☐	Research ethics application	☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)	☐	Personal communication with trialist	☐	Personal communication with the sponsor
☒	Journal article(s) with results of the trial																								
☐	Trial protocol																								
☐	Statistical analysis plan (SAP)																								
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)																								
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)																								
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)																								
☐	Conference abstract(s) about the trial																								
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)																								
☐	Research ethics application																								
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)																								
☐	Personal communication with trialist																								
☐	Personal communication with the sponsor																								
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #e1f5fe;"> <th style="width: 40%;">Signalling questions</th> <th style="width: 30%;">Comments</th> <th style="width: 30%;">Response options</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.1 Was the allocation sequence random?</td> <td>No se explicita la generación de la secuencia</td> <td>Yes / Probably yes / Probably No / No / No information</td> </tr> <tr> <td>1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</td> <td>No se especifica</td> <td>Yes / Probably yes / Probably No / No / No information</td> </tr> <tr> <td>1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</td> <td>No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar</td> <td>Yes / Probably yes / Probably No / No / No information</td> </tr> <tr> <td>Risk-of-bias judgement</td> <td>Riesgo de sesgo incierto</td> <td>Low /High / Some concerns</td> </tr> </tbody> </table>		Signalling questions	Comments	Response options	1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information	Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns									
Signalling questions	Comments	Response options																							
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information																							
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information																							
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information																							
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns																							
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 40%;">2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?</td> <td style="width: 30%;">No hay información del cegamiento del estudio</td> <td style="width: 30%;">Yes / Probably yes / Probably no / No / No information</td> </tr> <tr> <td>2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?</td> <td>No hay información del cegamiento del estudio</td> <td>Yes / Probably yes / Probably no / No / No information</td> </tr> <tr> <td>2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?</td> <td>No se dispone de suficiente información para conocer si las desviaciones surgieron por el contexto experimental</td> <td>No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information</td> </tr> <tr> <td>2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?</td> <td>No aplica</td> <td>No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information</td> </tr> </tbody> </table>		2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se dispone de suficiente información para conocer si las desviaciones surgieron por el contexto experimental	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information												
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information																							
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	No hay información del cegamiento del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information																							
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No se dispone de suficiente información para conocer si las desviaciones surgieron por el contexto experimental	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information																							
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information																							

2.5 If N/PN/Ni to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible. Los análisis comparativos parecen ser apropiados para estimar el efecto asignado a la intervención. No realizaron análisis por intención de tratar	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El 100% de los participantes (n=21) completaron el estudio, por tanto, es poco probable que los resultados hayan podido marcar una diferencia importante en el efecto estimado de la intervención.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: Escala subjetiva para medir cambios en la presión arterial (según criterio clínico)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Parece que la medida de resultado (disminución de la presión arterial) fueron comparables en los cuatro grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions,	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron análisis	Yes / Probably yes / Probably no / No /

time points) within the outcome domain?	comparativos en los puntos temporales determinados	No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible pero parece que no se realizaron múltiples análisis elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1, 2 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Prado (2003)		
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Tiroxicosis medido con el Test Tiroxicosis El empleo conjunto de flores de bach más tratamiento convencional demuestra mayor efectividad que el tratamiento convencional sólo en pacientes con hipotiroidismo (párrafo conclusiones) Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Journal article(s) with results of the trial Trial protocol Statistical analysis plan (SAP) Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) Personal communication with trialist Personal communication with the sponsor		
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options

1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible. Los análisis realizados parecen ser apropiados para estimar el efecto de la intervención	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El 100% de los participantes (n=30) completaron el estudio, por tanto, es poco probable que los resultados hayan podido marcar una diferencia importante en el efecto estimado de la intervención.	Yes / Probably yes / Probably No / No / No Information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: Test de Tiroxicosis para evaluar la mejora en relación al hipotiroidismo, aunque no se especifica el nombre de dicha escala.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Parece que la medida de resultado (mejora del hipotiroidismo) fueron comparables en los cuatro grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No /

		No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron análisis comparativos en el punto temporal del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron análisis comparativos en el punto temporal del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron análisis comparativos en el punto temporal del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Prado (2002)	
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Artrosis de rodilla: valorada mediante auto-reporte subjetivo La aplicación de la Terapia floral unido al gel de ultrasonido es muy efectivo para mejorar los síntomas de la artrosis de rodilla (párrafo resumen)
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect)	

☐	to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)
Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)	
☒	Journal article(s) with results of the trial
☐	Trial protocol
☐	Statistical analysis plan (SAP)
☐	Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
☐	Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
☐	"Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
☐	Conference abstract(s) about the trial
☐	Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	
Signalling questions	Comments
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes
2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica
2.5 If N/PN/Ni to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo de estudio no está disponible. Los análisis realizados parecen ser apropiados
2.7 If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo
Domain 3: Missing outcome data	

3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El 100% de los participantes (n=20) completaron el estudio, por tanto, es poco probable que los resultados hayan podido marcar una diferencia importante en el efecto estimado de la intervención	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: Escala subjetiva y objetiva "auto-reportada" para evaluar la mejora de los síntomas de la artrosis de rodilla (6 ítems)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Parece que la medida de resultado (mejora de los síntomas de la artrosis de rodilla) fueron comparables en los cuatro grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron análisis de prueba T en el punto temporal	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Yanes (2002)																				
Study design ☒ X ☐ ☐ Individually-randomized parallel-group trial Cluster-randomized parallel-group trial Individually randomized cross-over (or other matched) trial Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Síndrome premenstrual valorada con escala subjetiva La aplicación del tratamiento de Terapia Floral es efectiva en el mejoramiento de la intensidad del dolor y otros síntomas del Síndrome Pre Menstrual (párrafo conclusiones) Is the review team's aim for this result...? ☒ x ☐ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect) Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ X ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Journal article(s) with results of the trial Trial protocol Statistical analysis plan (SAP) Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) Conference abstract(s) about the trial Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package) Research ethics application Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) Personal communication with trialist Personal communication with the sponsor <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <th colspan="3" style="background-color: #f2f2f2; padding: 5px;">Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process</th> </tr> <tr> <th style="width: 35%; background-color: #a6c9ec; padding: 5px;">Signalling questions</th> <th style="width: 35%; background-color: #a6c9ec; padding: 5px;">Comments</th> <th style="width: 30%; background-color: #a6c9ec; padding: 5px;">Response options</th> </tr> <tr> <td style="background-color: #a6c9ec; padding: 5px;">1.1 Was the allocation sequence random?</td> <td style="padding: 5px;">No se explicita la generación de la secuencia</td> <td style="padding: 5px;">Yes / Probably yes / Probably No / No / No information</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #a6c9ec; padding: 5px;">1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?</td> <td style="padding: 5px;">No se especifica</td> <td style="padding: 5px;">Yes / Probably yes / Probably No / No / No information</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #a6c9ec; padding: 5px;">1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?</td> <td style="padding: 5px;">No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar</td> <td style="padding: 5px;">Yes / Probably yes / Probably No / No / No information</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #a6c9ec; padding: 5px;">Risk-of-bias judgement</td> <td style="padding: 5px;">Riesgo de sesgo incierto</td> <td style="padding: 5px;">Low /High / Some concerns</td> </tr> </table> Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)			Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process			Signalling questions	Comments	Response options	1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information	Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process																				
Signalling questions	Comments	Response options																		
1.1 Was the allocation sequence random?	No se explicita la generación de la secuencia	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information																		
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information																		
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hay desequilibrios aparentes observados, si hubiera cualquier desequilibrio podría ser compatible con el azar	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information																		
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low /High / Some concerns																		

2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no fueron conscientes del grupo al que fueron asignados	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	El personal del estudio no fue consciente del grupo al que fueron asignados los participantes	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El protocolo del estudio no está disponible. Los análisis realizados parecen ser apropiados para estimar el efecto de la asignación a la intervención	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	El 100% de los participantes (n=64) completaron el estudio, por tanto, es poco probable que los resultados hayan podido marcar una diferencia importante en el efecto estimado de la intervención	Yes / Probably yes / Probably No / No / No information
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece ser apropiado: Escala de dolor para evaluar la mejora del dolor en el síndrome premenstrual (1 ítem)	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Parece que la medida de resultado (mejora del dolor premenstrual) fueron comparables en los dos grupos y en temporalidad	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida de resultado del participante es autoreportada, por tanto es poco probable que la evaluación de la medida de resultado haya sido influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio no está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no está disponible pero se realizaron análisis comparativos (sin contrastes estadísticos) en el punto temporal del estudio	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para contrastar si una medición se analizó de múltiples maneras elegibles	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1 y 5)	Low / High / Some concerns

Estudio: Peña (2019)	
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial	
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.	Niños con gingivostomatitis herpética aguda Mejoría clínica de los síntomas en más de 50,0 % de los pacientes a las 72 horas de recibir el tratamiento y en 100,0 % de estos al séptimo día; sin embargo, en el grupo de control se logró esta mejoría en 57,1 % de los afectados (resultados)
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)	
Which of the following sources were <u>obtained</u> to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ Journal article(s) with results of the trial ☐ Trial protocol ☐ Statistical analysis plan (SAP) ☐ Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record) ☐ Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record) ☐ "Grey literature" (e.g. unpublished thesis) ☐ Conference abstract(s) about the trial ☐ Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)	

☐	Research ethics application
☐	Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
☐	Personal communication with trialist
☐	Personal communication with the sponsor
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	
Signalling questions	Comments
1.1 Was the allocation sequence random?	Se especifica que la aleatorización fue según el orden de llegada
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se especifica
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No se especifica si hubo diferencias significativas entre ambos grupos en las puntuaciones de línea base.
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, el estudio no estuvo cegado
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención, el estudio no estuvo cegado
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	El protocolo del estudio no está disponible, sin embargo, no se espera que haya grandes desviaciones por el tipo de intervención realizada.
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica
2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	El análisis que se llevó a cabo fue un contraste de hipótesis (prueba x2 de Friedman)
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No se aporta suficiente información
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo
Domain 3: Missing outcome data	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Parece que el 100% de los participantes completaron el estudio (N=42)
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome	

4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método de evaluar los resultados fue el criterio clínico para los síntomas físicos.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	La medida de resultado fue comparable en ambos grupos y en temporalidad.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.3 If N/PN/Ni to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Dadas las características de la intervención el estudio no estuvo cegado	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Dadas las características de la intervención podría no haber supuesto influencia en los resultados	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable / Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low / High / Some concerns
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio parece no estar disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El protocolo del estudio no parece estar disponible para comparar si el resultado numérico informado en el estudio fue seleccionado a partir de comparaciones de análisis múltiples.	Yes / Probably yes / Probably no / No / No information
Risk-of-bias judgement	Riesgo incierto de sesgo	Low / High / Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo (dominios 1 y 2)	Low / High / Some concerns

Anexo 7. Resultados de los estudios primarios

Tabla 8. Resultados de los estudios que evaluaron ansiedad/estrés				
Estudio	Población (n)	Duración tratamiento	% perdidos	Resultados
Fórmula general vs. Placebo				
Hernández (2010)[43] ¹ Cuba	Pacientes de psicología (31)	2 semanas	3.2%	- No hubo diferencias significativas entre grupos en ansiedad (cuestionario de Auto-reporte vivencial [64]) - Más pacientes en el GI consideraron que el tratamiento había sido efectivo al final del tratamiento ($\chi^2 = 13.0$, $p < 0.001$) y 2 semanas después ($\chi^2 = 8.89$, $p < 0.005$).
Salles (2012)[29] Brasil	Trabajadores Educativos (34)	2 meses	11.8%	Comparaciones post-intervención (ANCOVA) - STAI-S: efecto no significativo ($B = -0.27$, $p = 0.314$, cálculo propio)
Walach (2001)[30] Alemania	Estudiantes universitarios (61)	2 semanas	9.8%	Cambio pre-post (t-test): - STAI-S (antes del primer examen): -5.25 (12.3) vs. -7.69 (16.5), $p = 0.55$ - Diferencias no significativas en otras 3 medidas de ansiedad
Fernández (2010)[41] ^{1,2} Cuba	Estudiantes universitarios (28)	4 días	0%	Comparaciones post-intervención (U de Mann-Whitney): - ISRA-B: menor puntuación del GI en la subescala "ansiedad fisiológica" ($U = 37$, $p < 0.005$) - Sin diferencias significativas en ansiedad cognitiva y motora, ni en los 4 dominios situacionales (evaluativo, interpersonal, fóbico, motor)
Duartes (2010)[42] ^{1,2} Cuba	Estudiantes universitarios (150)	4 días	10%	Cambio pre-post (ANOVA _{mr}): - ISRA-B: diferencias significativas entre grupos (4 de flores individuales, 1 de RdR, 1 placebo) en tres subescalas: situaciones interpersonales ($F = 3.38$, $p = 0.007$), fóbicas ($F = 3.25$, $p = 0.008$) y cotidianas ($F = 2.98$, $p = 0.014$) - No se realizan contrastes por pares frente a placebo. La inspección de los gráficos muestra que el placebo disminuyó sus puntuaciones de forma similar o incluso superior al resto de grupos
Maceo (2013)[38] Cuba	Estudiantes universitarios (60)			(IEA) más pacientes en el grupo de intervención lograron reducir su puntuaciones de estrés alto a medio, o de medio a bajo (70.0% vs. 23.3%, $p < 0.001$)

Remedio de rescate vs. Placebo				
Muhlack (2006)[27] Alemania	Pacientes con trastorno mental hospitalizados (98)	3 días	11.2%	Comparaciones post-intervención (U de Mann-Whitney): - EVA (promedio ítem ansiedad): 27.4 (30.4) vs. 21.73 (27.3), $p = 0.335$ - SCL-90R (ítem ansiedad): 0.99 (0.71) vs. 1.12 (0.74), $p = 0.464$ - Sin diferencias significativas en el resto de ítems (síntomas) de ambos cuestionarios - Evaluación clínica (AMDP): 22.27 (7.88) vs. 21.98 (11.98), $p = 0.333$
Toyota (2006)[34] Japón	Pacientes pre- operatorios (40)	n.r.	10%	- EVA (día antes-post): n.s. (ANOVA): - Tasa cardíaca (latidos/minuto): 69.8 (15.6) vs. 77.4 (20.9), n.s. - Presión sanguínea (mmHg): 100.8 (18.1) vs. 107.8 (13.5), n.s. - Sistólica: 141.3 (25) vs. 145.7 (16.7), n.s. - Diastólica: 81.2 (13.3) vs. 85.2 (13.3), n.s.
Armstrong (2001)[10] Reino Unido	Estudiantes universitarios (100)	1 semana	55%	Comparaciones post-intervención (ANCOVA): - STAI-S (noche antes del examen): 51.5 (2.7) vs. 54.4 (3.0), $p = 0.481$ - EVA_diario: 41.3 (3.4) vs. 46.1 (3.8), $p = 0.350$
Halberstein (2007)[11] EEUU	Estudiantes universitarios (111)	3 horas (en el aula)	0%	Comparaciones post-intervención (ANOVA, ANCOVA): - STAI-S (20 min. tras la última dosis): 1.77 (0.45) vs. 1.96 (0.57), $p > 0.10$ - Controlando por línea base: $F(2,107) = 40.73$, $p < 0.001$
Forshaw (2009)[32] Reino Unido	Estudiantes universitarios (62)		0%	- EVA: sin diferencias significativas en ninguno de los estados mentales evaluados
Yang (2012)[31] Taiwán	Mujeres sanas (7)	n.r.	0%	Cambio pre-post: - Diferencia en el cambio en Baja Frecuencia (puntuaciones logarítmicas): -15.9% (7.4) vs. 18.3% (21.6), $p < 0.05$ - Diferencia en el cambio en la ratio Baja/Alta frecuencia: -27.8% (13.0) vs. 53.2% (89.1), $p < 0.05$
¹ Estudio realizado por el Grupo Cubano de Investigación del Sistema Diagnóstico-Terapéutico de Edward Bach. AMDP: Association for Methodology and Documentation in Psychiatry System; ANOVA(m): Análisis de varianza (medidas repetidas); ANCOVA: Análisis de covarianza; EVA: Escala Visual Analógica; GI: grupo de intervención; ISRA-B: Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad; RdR: Remedio de Rescate; SCL-90R: Symptom Checklist 90 items; STAI-S: State-Trait Anxiety Inventory (versión estado).				

Tabla 9. Resultados de los estudios que evaluaron problemas psicológico-conductuales distintas de ansiedad

Estudio	Población (n)	Duración tratamiento	% perdidos	Resultados
TDAH - Remedio de rescate vs. Placebo				
Mehta (2002) [26]	Niños con TDAH (10)	3 meses	0%	- CAP: diferencias significativamente favorables a la intervención a las 3 semanas (7.0, p = 0.03) y 3 meses (7.2, p = 0.03) - CIS: n.s. - Hospitalizaciones: 0/5 vs. 3/5, n.s. - Sin medicación: 3/5 vs. 0/5, n.s.
Pintov (2005) [13]	Niños con TDAH (40)	3 meses	42.5%	Cuestionario de Conner: 11.9 (4.24) vs. 13.58 (4.65), n.s. (t-test, ANOVAmr)
Trastornos mentales comunes (cribado por cuestionario) - Fórmula general vs. Placebo				
Turrini (2012) [35]	Estudiantes universitarios (70)	n.r.	74%	- SRQ-20 (salud mental): n.s. - Bienestar espiritual: el GI mejoró de los 3 a los 6 meses, y el de control desde línea base a los 3 meses ($p < 0.05$)
Pensamientos intrusivos – White Chesnut vs. Placebo				
Bernal (2010)[44]	Ancianos sanos (45)	2 semanas	0%	Cambio pre-post (ANOVAmr): - WBSI: efecto a favor de la intervención ($F = 6.29$, p < 0.05)
Rodríguez-Martín (2012) [12]	Adultos sanos (77)	2 semanas	9.1%	Comparaciones post-intervención (t-test): - WBSI: menor puntuación en el GI ($d = 0.52$, p = 0.034), debida al efecto sobre la subescala “Pensamientos intrusivos” ($d = 0.68$, p = 0.006) - No diferencias significativas en la subescala “Supresión de pensamientos” ($p = 0.496$) ni en la dificultad auto-percibida para suprimir los pensamientos no deseados ($p = 0.086$)
Disfunción sexual masculina (no orgánica) - Fórmula individualizada vs. Placebo				
Antuña (2010) [46]	Pacientes de psicología (115)	6 meses	28.7%	- Más pacientes en el GI tuvieron al menos un 80% de intentos sexuales exitosos en el último mes: 92.7% vs. 73.2%, $RR = 1.27$ (IC 95%: 1.03, 1.55)
Succión digital en niños - Fórmula general + tratamiento habitual vs. Tratamiento habitual				
Martínez (2007) [37]	Niños 6-7 años (60)	6 meses	0%	- El porcentaje de pacientes en los que desapareció el hábito fue significativamente superior en el GI (33.3% vs. 6.6%, p = 0.010)
ANOVA(mr): Análisis de varianza (medidas repetidas); CAP: Childhood Attention Profile; CIS: Columbia Impairment Scale; GI: grupo de intervención; IC: intervalo de confianza; n.r.: no reportado; n.s.: no significativo; RR= riesgo relativo; SRQ-20: Self-reported Questionnaire; TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; WBSI: White Bear Suppression Inventory.				

Tabla 10. Resultados de los estudios que evaluaron condiciones físicas

Estudio	Población (n)	Duración tratamiento	% perdidos	Resultados
Diabetes tipo 2 - Fórmula individualizada vs. Placebo				
Mahia (2014)[36]	Diabetes tipo 2 y dislipidemia (200)	8 semanas	0%	Comparaciones post-intervención (t-test y χ^2): - Glucosa: nivel significativamente menor en el GI (5.3 vs. 5.8 mmol/L, p = 0.001) - Cortisol: nivel significativamente menor en el GI (540 vs. 580 mmol/L, p = 0.020) - Colesterol y triglicéridos: el número de pacientes que alcanzó niveles terapéuticos fue mayor en el GI (10% vs. 3%, p = 0.04 , y 59% vs. 18%, p < 0.001 , respectivamente)
Síndrome de túnel carpiano - Fórmula general vs. Placebo				
Rivas-Suárez (2017)[28]	Túnel carpiano (47)	3 semanas	8.5%	Comparaciones post-intervención (t-test y χ^2): - SSS: menor puntuación en el GI (t = 4.27, p < 0.001) - EVA: menor puntuación en el GI (t = 4.24, p < 0.001) - Signos (evaluación clínica): menor puntuación en el GI (t = 4.26, p < 0.001) - Síntomas (evaluación clínica): menor puntuación en el GI (t = 3.19, p = 0.004) - Menos operados en el GI: 43.4% vs. 92.3%, p = 0.004
Hipertensión arterial - Fórmula individualizada vs. Placebo				
Rivas-Suárez (2003)[48]	Hipertensión arterial esencial (62)	6 meses	0%	Comparaciones post-intervención (t-test y χ^2): - Tensión media (mmHg): 95.5 vs. 105.5, p < 0.001 - Sistólica (mmHg): 126.4 vs. 139.6, p < 0.001 - Diastólica (mmHg): 80.1 vs. 88.5, p < 0.001 - Más personas en el GI suspendieron o redujeron el uso de diuréticos (p = 0.04) y sedantes (p = 0.006)
Hipertensión arterial - Fórmula general vs. Placebo				
Valdés (2003)[47]	Hipertensión arterial leve (21)	2 meses	0%	- Más personas en el GI alcanzaron valores terapéuticos, pero la diferencia no fue significativa: 72.7% vs. 30%, p = 0.09
Tirotoxicosis - Fórmula individualizada vs. Tratamiento habitual				
Prado (2003)[49]	Tiroiditis crónica (30)	4 meses	0%	Comparaciones post-intervención (χ^2 y t-test): - Disminución del nódulo: más pacientes en el GI (26.7% vs. 0%, p < 0.01) - Disminución del bocio: más pacientes en el GI (33% vs. 6.7%, p < 0.01) - Disminución de las hormonas T3 y T4: más pacientes en el GI (40% vs. 6.7%, p < 0.01) - Aumento de TSH: más pacientes en el GI (86.7% vs. 6.7%, p < 0.01) - Índice de tirotoxicosis: 93 vs. 134, p < 0.001

Artrosis de rodilla - Fórmula general + ultrasonido vs. Ultrasonido				
Prado (2002)[50]	Artrosis de rodilla (20)	2 semanas	0%	- EVA dolor: n.s. - Evaluación clínica (5 ítems): n.s.
Síndrome premenstrual - Fórmula individualizada + tratamiento habitual vs. Tratamiento habitual				
Yanes (2002)[51]	Mujeres sanas (64)	1 año	0%	Comparaciones post-intervención (t-test y χ^2): - EVA dolor: 1.41 vs. 4.06, p < 0.001 - Medicación: en el GI, menor consumo de Dipirona (p < 0.001), Paracetamol (p < 0.001), Aspirina (p < 0.001), Euparín (p = 0.002) e Indometacina (p < 0.001) - Visitas a urgencias: menos pacientes en el GI (12.5% vs. 81.3%, p < 0.001) - Afectación en las actividades laborales o escolares: menos pacientes en el GI (11.5% vs. 92.3%, p < 0.001)
Embarazo postérmino - Fórmula individualizada vs. Control (atención) vs. Tratamiento habitual				
von Ruhle (1995)[33]	Mujeres embarazadas con embarazo prolongado (24)	n.d.	n.d.	- Menor consumo de medicación durante el parto en el GI (p = 0.032). - Sin diferencias significativas en tiempo hasta el parto, tipo de parto, ansiedad ni bienestar psicológico
ANOVA(mr): Análisis de varianza (medidas repetidas); EVA: Escala Visual Analógica; mmHg: milímetros de mercurio; GI: grupo de intervención; n.s.: no significativo; SSS: Symptom Severity Scale; TSH: Hormonas estimulantes del tiroides.				

