



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA  **Facultat d'Infermeria i Podologia**

PROGRAMA DE DOCTORADO: ENFERMERÍA CLÍNICA Y COMUNITARIA
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: ENVEJECIMIENTO ACTIVO

Intervención comunitaria de ejercicio físico y educación
para la salud en mujeres mayores después de un cáncer
de mama

Pedro Céspedes Aleixandre

Dirigida por:
Dra. Cristina Buigues González
Dr. Omar Cauli

Valencia, 2024

Agradecimientos

A todas las participantes que han pasado por este programa. A su ilusión, compromiso, esfuerzo y calidez.

A todas y todos los profesionales que han formado parte de este proyecto, directa o indirectamente: David Argüelles, Irene Jiménez, Albor Illescas, Raquel Baz, Jose Vicente Cuevas, Leire Ahedo, Guillermo Zaragosí, Ruben Sierra, Sergio Pascual, Teresa Soria, Miguel Corbellas, Inmculada Maestu, Maria Amparo Diaz, Ainhoa Ramos, Laura Caicedo, Eva Martí, Isabel Trapero, Vanessa Sánchez, Marisa Estarlich. Esto también es vuestro.

A la Dra. María Dolores Torregrosa, y al Dr. Francisco Miguel Martínez Arnau. Creo que uno de los secretos de este proyecto, y de la vida en general, es que el núcleo duro estaba formado por PERSONAS excelentes, además de enormes profesionales.

A mis directores de tesis, la Dra. Cristina Buigues González, y el Dr. Omar Cauli. La paciencia y la comprensión pueden convivir con la exigencia bien entendida. En realidad, no sólo es que esto no hubiese sido posible sin vosotros, es que no habría tenido sentido.

A mi familia, que en realidad es por quien he hecho todo siempre, y por quien soy quien soy.

A ti, que me sostuviste y me elevas, espero sostenerte y elevarte cuando lo necesites. Y a ti, que estamos a punto de conocerte. Te queremos ya, te queremos mucho.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento hormonal adyuvante en supervivientes de cáncer de mama (CM) es eficaz para reducir las tasas de recaída y aumentar los períodos libres de enfermedad. En mujeres postmenopáusicas el tratamiento farmacológico de primera línea en las mujeres postmenopáusicas consiste en la administración de los inhibidores de la aromatasas (IA). Sin embargo, este tipo de fármacos pueden tener un impacto negativo en la salud física y psicológica de estas pacientes, afectando a su calidad de vida. Entre otros efectos adversos, los IA aumentan el riesgo de síndrome metabólico (SM) (resistencia a la insulina, obesidad central, dislipidemia aterogénica e hipertensión) asociado a morbilidad y mortalidad prematura, y de síndrome de fragilidad (SF). Además, pueden inducir o incrementar sintomatología ansiosa, depresiva y/o insomnio. El **propósito principal** de la presente tesis doctoral fue evaluar el impacto de un programa multimodal de ejercicio físico y talleres de educación para la salud en la salud física y psicológica de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM en tratamiento hormonal con IA.

Material y métodos: Un total de 56 mujeres posmenopáusicas, diagnosticadas de CM, de 60 años o más (edad media 67,2 años) y en tratamiento hormonal con IA, fueron incluidas en el programa multimodal de ejercicio físico y educación para la salud. 53 de ellas pudieron finalmente participar y fueron evaluadas antes y después de su participación. Con la finalidad de evaluar el impacto del programa multimodal en la salud física y mental de las participantes, en dos de los tres artículos diseñados en el marco de este proyecto de tesis doctoral (artículos I y II) se empleó metodología cuantitativa. Para el artículo III se empleó metodología cualitativa. El objetivo de este tercer estudio fue describir la experiencia de las mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento con Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) y los beneficios de un programa multimodal de ejercicio físico y educación para la salud en comparación con la atención habitual, tanto desde la perspectiva individual de cada participante como desde la visión colectiva construida en conjunto. Entre los años 2023 y 2024 se llevaron a cabo dos estudios longitudinales prospectivos (artículos I y II). En el Artículo I se analizaron los efectos de un programa de ejercicio físico y educación para la salud sobre el síndrome metabólico y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas diagnosticadas de CM que reciben tratamiento adyuvante con IA. La evaluación de los cinco criterios del SM incluyó lo siguiente: circunferencia de la cintura, hipertensión arterial, glucosa en ayunas, triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Se utilizaron dos instrumentos principales para evaluar el impacto de la intervención en la calidad de vida: el EORTC QLQ C30 (cuestionario para cánceres en general) y el EORTC QLQ BR23 (específicamente para pacientes con cáncer de mama). También se utilizó el EuroQol 5D (EQ-5D) para comparar estos resultados. En el artículo II se evaluó el impacto de este mismo programa en los niveles de fragilidad y la salud mental (sintomatología ansiosa, sintomatología depresiva y calidad subjetiva del sueño). La evaluación incluyó los siguientes cinco criterios del síndrome de fragilidad (SF): pérdida de peso involuntaria, debilidad, baja actividad física, velocidad de marcha lenta y baja fuerza

muscular. La salud mental se evaluó mediante la escala de Goldberg, con sus subescalas de ansiedad y síntomas depresivos. La escala de Atenas se utilizó para evaluar la calidad subjetiva del sueño. En el artículo III se llevó a cabo un estudio cualitativo fenomenológico con enfoque descriptivo con el objetivo específico de describir la experiencia de las mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento con Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) y los beneficios de un programa multimodal de ejercicio físico y educación para la salud en comparación con la atención habitual, tanto desde la perspectiva individual de cada participante como desde la visión colectiva construida en conjunto. Los datos se recolectaron mediante entrevistas semiestructuradas presenciales; se aplicó la técnica de análisis de contenido.

Resultados: Respecto a la salud metabólica de las participantes, el porcentaje de mujeres que cumplían los criterios de SM (artículo I) fue del 37,7% al inicio y descendió al 15,1% a los 3 meses después de la intervención ($p = 0,02$). La intervención redujo significativamente la hipertensión ($p < 0,001$), la obesidad central ($p < 0,001$) y la concentración de triglicéridos ($p = 0,016$). No se observaron cambios significativos en la glucosa en ayunas y la concentración de HDL. Se encontró una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida (en las escalas QLQ30 y BR23). Un análisis de modelo de regresión multivariante identificó el estado civil (estar casada) (IC 95%: 1,728-131,615, $p = 0,014$), y el porcentaje de asistencia a sesiones de educación para la salud (IC 95%: 1,010-1,211, $p = 0,029$) como variables predictivas positivas de mejoría en el SM. En cuanto a los niveles de fragilidad (artículo II), hubo una diferencia significativa en el número de mujeres robustas, prefrágiles y frágiles después del programa en comparación con la línea base. El 11,5% no cumplieron ningún criterio para SF (robusto) antes del programa, y el 63,5% no cumplieron ningún criterio para FS tras el mismo. El 63,5% de las mujeres cumplieron uno o dos criterios de FS (prefrágiles) antes del programa, y el 34,6% cumplieron uno o dos criterios de FS después del programa. Respecto a las mujeres que cumplieron tres o más criterios de FS (frágiles), supusieron el 25% antes del programa y una sola mujer (1,9%) después del mismo ($p < 0,001$). Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la escala de Goldberg (en ambas subescalas de ansiedad y síntomas depresivos) ($p < 0,001$). También se observó una mejoría estadísticamente significativa en la escala de insomnio de Atenas ($p < 0,001$). Un análisis de modelo de regresión multivariante identificó el estado civil (estar casado) ($p = 0,047$, coeficiente beta = $-0,249$, IC 95% $-1,4844$ — $-0,14$) y el porcentaje de asistencia a sesiones de entrenamiento ($p = 0,041$, coeficiente beta = $-0,290$, IC 95% $0,104$ — $0,002$) como variables asociadas, con una puntuación más baja en la subescala de depresión de Goldberg. En cuanto a describir la experiencia de las mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento con IA y los beneficios percibidos por las mujeres de un programa multimodal de ejercicio físico y educación para la salud en comparación con la atención habitual, se realizaron 15 entrevistas, de las que surgieron cuatro temas principales: efectos adversos de la terapia de reemplazo hormonal, experiencia con profesionales, apoyo de familiares y amigos con la terapia de reemplazo hormonal y el programa, e impacto del programa de ejercicio multimodal como complemento terapéutico.

Conclusiones: La implementación de programas comunitarios multimodales de ejercicio físico y educación para la salud puede mejorar la salud metabólica, los niveles de fragilidad y la

calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que reciben tratamiento con IA. Además, los niveles de ansiedad, depresión e insomnio, pueden verse beneficiados por ese tipo de intervenciones. Las participantes identificaron efectos adversos físicos y psicológicos de la THS. La mayoría de ellos refirieron que al recibir atención habitual recibían una menor atención a su salud mental, observaban falta de tiempo en sus citas con profesionales y ausencia de información sobre la THS y el autocuidado que conlleva para mantener la salud. El programa multimodal fue visto como una herramienta para mejorar su salud física, emocional y social, reduciendo los efectos adversos de la THS adyuvante, una fuente integral de información y un estímulo motivacional para realizar su autocuidado.

ABSTRACT

Introduction: Adjuvant hormonal treatment in breast cancer (BC) survivors is effective in reducing relapse rates and increasing disease-free periods. In postmenopausal women, the first-line pharmacological treatment consists of the administration of aromatase inhibitors (AI). However, these types of drugs can have a negative impact on the physical and psychological health of these patients, affecting their quality of life. Among other adverse effects, AIs increase the risk of metabolic syndrome (MS) (insulin resistance, central obesity, atherogenic dyslipidemia and hypertension) associated with morbidity and premature mortality, and frailty syndrome (FS). They can also induce or increase anxiety, depressive and/or insomnia symptoms. The main purpose of this doctoral thesis was to evaluate the impact of a multimodal physical exercise program and health education workshops on the physical and psychological health of postmenopausal women diagnosed with BC undergoing hormonal treatment with AI.

Methods: A total of 56 postmenopausal women diagnosed with BC, aged 60 years or older (mean age 67.2 years) and receiving hormone therapy with AI, were included in the multimodal physical exercise and health education programme. 53 of them were ultimately able to participate and were assessed before and after their participation. In order to evaluate the impact of the multimodal program on the physical and mental health of the participants, quantitative methodology was used in two of the three articles designed within the framework of this doctoral thesis project (articles I and II). Qualitative methodology was used for article III. The objective of this third study was to describe the experience of postmenopausal women who received treatment with Hormone Replacement Therapy (HRT) and the benefits of a multimodal physical exercise and health education program compared to usual care, both from the individual perspective of each participant and from the collective vision constructed together. Two prospective longitudinal studies (Articles I and II) were conducted between 2023 and 2024. Article I analyzed the effects of a physical exercise and health education program on metabolic syndrome and quality of life in postmenopausal women diagnosed with BC receiving adjuvant AI treatment. The assessment of the five criteria of MS included the following: waist circumference, arterial hypertension, fasting glucose, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol. Two main instruments were used to assess the impact of the intervention on quality of life: the EORTC QLQ C30 (questionnaire for cancers in general) and the EORTC QLQ BR23 (specifically for patients with breast cancer). The EuroQol 5D (EQ-5D) was also used to compare these results. In article II, the impact of this same program on frailty levels and mental health (anxiety symptoms, depressive symptoms, and subjective sleep quality) was evaluated. The evaluation included the following five criteria of frailty syndrome (FS): involuntary weight loss, weakness, low physical activity, slow walking speed, and low muscle strength. Mental health was assessed using the Goldberg scale, with its subscales for anxiety and depressive symptoms. The Athens scale was used to assess subjective sleep quality. In article III, a qualitative phenomenological study with a descriptive approach was carried out with the specific aim of describing the experience of postmenopausal women who received treatment with Hormone Replacement Therapy (HRT) and the benefits of a multimodal physical exercise

and health education program compared to usual care, both from the individual perspective of each participant and from the collective vision constructed together. Data were collected through face-to-face semi-structured interviews; The content analysis technique was applied.

Results: Regarding the metabolic health of the participants, the percentage of women who met the criteria for MS (item I) was 37.7% at baseline and decreased to 15.1% at 3 months after the intervention ($p = 0.02$). The intervention significantly reduced hypertension ($p < 0.001$), central obesity ($p < 0.001$) and triglyceride concentration ($p = 0.016$). No significant changes were observed in fasting glucose and HDL concentration. A statistically significant improvement was found in quality of life (on the QLQ30 and BR23 scales). A multivariate regression model analysis identified marital status (being married) (95% CI: 1.728-131.615, $p = 0.014$), and the percentage of attendance at health education sessions (95% CI: 1.010-1.211, $p = 0.029$) as positive predictive variables of improvement in MS. As to frailty levels (Article II), there was a significant difference in the number of robust, pre-frail and frail women after the program compared to baseline. 11.5% of women met no criteria for FS (robust) before the program, and 63.5% met no criteria for FS after the program. 63.5% of women met one or two criteria for FS (pre-frail) before the program, and 34.6% met one or two criteria for FS after the program. Regarding women who met three or more criteria for FS (frail), they accounted for 25% before the program and only one woman (1.9%) after the program ($p < 0.001$). A statistically significant improvement was observed on the Goldberg scale (on both anxiety and depressive symptoms subscales) ($p < 0.001$). A statistically significant improvement was also observed in the Athens Insomnia Scale ($p < 0.001$). A multivariate regression model analysis identified marital status (being married) ($p = 0.047$, beta coefficient = -0.249 , 95% CI -1.4844 – -0.14) and percentage of attendance at training sessions ($p = 0.041$, beta coefficient = -0.290 , 95% CI 0.104 – 0.002) as variables associated with a lower score on the Goldberg depression subscale. In order to describe the experience of postmenopausal women receiving AI treatment and the perceived benefits of a multimodal exercise and health education program compared to usual care, 15 interviews were conducted, from which four main themes emerged: adverse effects of HRT, experience with professionals, support from family and friends with HRT and the program, and impact of the multimodal exercise program as a therapeutic adjunct.

Conclusions: The implementation of multimodal community-based physical exercise and health education programs can improve metabolic health, frailty levels, and quality of life in postmenopausal women with breast cancer receiving AI treatment. In addition, levels of anxiety, depression, and insomnia may benefit from such interventions. Participants identified physical and psychological adverse effects of HRT. Most of them reported that when receiving regular care, they received less attention to their mental health, they noticed a lack of time in their appointments with professionals and a lack of information about HRT and the self-care that it entails to maintain health. The multimodal programme was seen as a tool to improve their physical, emotional and social health, reducing the adverse effects of adjuvant HRT, a comprehensive source of information and a motivational stimulus for self-care.

RESUM

Introducció: El tractament hormonal adjuvant en supervivents de càncer de mama (CM) és eficaç per a reduir les taxes de recaiguda i augmentar els períodes lliures de malaltia. En dones postmenopàusiques el tractament farmacològic de primera línia en les dones postmenopàusiques consisteix en l'administració dels inhibidors de la aromatas (IA). No obstant això, aquest tipus de fàrmacs poden tindre un impacte negatiu en la salut física i psicològica d'aquestes pacients, afectant la seua qualitat de vida. Entre altres efectes adversos, els IA augmenten el risc de síndrome metabòlica (SM) (resistència a la insulina, obesitat central, dislipèmia aterogènica i hipertensió) associat a morbiditat i mortalitat prematura, i de síndrome de fragilitat (SF). A més poden induir o incrementar simptomatologia ansiosa, depressiva i/o insomni. El **propòsit principal** de la present tesi doctoral va ser avaluar l'impacte d'un programa multimodal d'exercici físic i tallers d'educació per a la salut en la salut física i psicològica de dones postmenopàusiques diagnosticades de CM en tractament hormonal amb IA.

Material i mètodes: Un total de 56 dones postmenopàusiques, diagnosticades de CM, de 60 anys o més (edat mitjana 67,2 anys) i en tractament hormonal amb IA, van ser incloses en el programa multimodal d'exercici físic i educació per a la salut. 53 d'elles van poder finalment participar i van ser avaluades abans i després de la seua participació. Amb la finalitat d'avaluar l'impacte del programa multimodal en la salut física i mental de les participants, en dos dels tres articles dissenyats en el marc d'este projecte de tesi doctoral (articles I i II) es va emprar metodologia quantitativa. Per a l'article III es va emprar metodologia qualitativa. L'objectiu d'este tercer estudi va ser descriure l'experiència de les dones postmenopàusiques que van rebre tractament amb Teràpia Hormonal Substitutiva (THS) i els beneficis d'un programa multimodal d'exercici físic i educació per a la salut en comparació amb l'atenció habitual, tant des de la perspectiva individual de cada participant com des de la visió col·lectiva construïda en conjunt. Entre els anys 2023 i 2024 es van dur a terme dos estudis longitudinals prospectius (articles I i II). En l'Article I es van analitzar els efectes d'un programa d'exercici físic i educació per a la salut sobre la SM i la qualitat de vida en dones postmenopàusiques diagnosticades de CM que reben tractament adjuvant amb IA. L'avaluació dels cinc criteris del SM va incloure el següent: circumferència de la cintura, hipertensió arterial, glucosa en dejú, triglicèrids i colesterol unit a lipoproteïnes d'alta densitat. Es van utilitzar dos instruments principals per a avaluar l'impacte de la intervenció en la qualitat de vida: el EORTC QLQ C30 (qüestionari per a càncers en general) i el EORTC QLQ BR23 (específicament per a pacients amb càncer de mama). També es va utilitzar el EuroQol 5D (EQ-5D) per a comparar estos resultats. En l'article II es va avaluar l'impacte d'este mateix programa en els nivells de fragilitat i la salut mental (simptomatologia ansiosa, simptomatologia depressiva i qualitat subjectiva del somni). L'avaluació va incloure els següents cinc criteris de la SF: pèrdua de pes involuntària, debilitat, baixa activitat física, velocitat de marxa lenta i baixa força muscular. La salut mental es va avaluar mitjançant l'escala de Goldberg, amb les seues subescales d'ansietat i símptomes depressius. L'escala d'Atenes es va utilitzar per a avaluar la qualitat subjectiva del somni. En l'article III es va dur a terme un

estudi qualitatiu fenomenològic amb enfocament descriptiu amb l'objectiu específic de descriure l'experiència de les dones postmenopàusiques que van rebre tractament amb Teràpia Hormonal Substitutiva (THS) i els beneficis d'un programa multimodal d'exercici físic i educació per a la salut en comparació amb l'atenció habitual, tant des de la perspectiva individual de cada participant com des de la visió col·lectiva construïda en conjunt. Les dades es van recol·lectar mitjançant entrevistes semiestructurades presencials; es va aplicar la tècnica d'anàlisi de contingut.

Resultats: Respecte a la salut metabòlica de les participants, el percentatge de dones que complien els criteris de SM (article I) va ser del 37,7% a l'inici i va descendir al 15,1% als 3 mesos després de la intervenció ($p = 0,02$). La intervenció va reduir significativament la hipertensió ($p < 0,001$), l'obesitat central ($p < 0,001$) i la concentració de triglicèrids ($p = 0,016$). No es van observar canvis significatius en la glucosa en dejú i la concentració d'HDL. Es va trobar una millora estadísticament significativa en la qualitat de vida (en les escales QLQ30 i BR23). Una anàlisi de model de regressió multivariant va identificar l'estat civil (estar casada) (IC 95%: 1,728-131,615, $p = 0,014$), i el percentatge d'assistència a sessions d'educació per a la salut (IC 95%: 1,010-1,211, $p = 0,029$) com a variables predictives positives de millora al SM. Quant als nivells de fragilitat (article II), va haver-hi una diferència significativa en el nombre de dones robustes, prefràgils i fràgils després del programa en comparació amb la línia base. El 11,5% no van complir cap criteri per a SF (robust) abans del programa, i el 63,5% no van complir cap criteri per a SF després d'este. El 63,5% de les dones van complir un o dos criteris de SF (prefràgils) abans del programa, i el 34,6% van complir un o dos criteris de SF després del programa. Respecte a les dones que van complir tres o més criteris de SF (fràgils), van suposar el 25% abans del programa i una sola dona (1,9%) després del mateix ($p < 0,001$). Es va observar una millora estadísticament significativa en l'escala de Goldberg (en les dos subescales d'ansietat i símptomes depressius) ($p < 0,001$). També es va observar una millora estadísticament significativa en l'escala d'insomni d'Atenes ($p < 0,001$). Una anàlisi de model de regressió multivariant va identificar l'estat civil (estar casat) ($p = 0,047$, coeficient beta = $-0,249$, IC 95% $-1,4844$ — $0,14$) i el percentatge d'assistència a sessions d'entrenament ($p = 0,041$, coeficient beta = $-0,290$, IC 95% $0,104$ — $0,002$) com a variables associades, amb una puntuació més baixa en la subescala de depressió de Goldberg. Quant a descriure l'experiència de les dones postmenopàusiques que van rebre tractament amb IA i els beneficis percebuts per les dones d'un programa multimodal d'exercici físic i educació per a la salut en comparació amb l'atenció habitual, Es van realitzar 15 entrevistes, de les quals van sorgir quatre temes principals: efectes adversos de la teràpia de reemplaçament hormonal, experiència amb professionals, suport de familiars i amics amb la teràpia de reemplaçament hormonal i el programa, i impacte del programa d'exercici multimodal com a complement terapèutic.

Conclusions: La implementació de programes comunitaris multimodals d'exercici físic i educació per a la salut millora la prevalença de SM i criteris específics de SM i la qualitat de vida en dones postmenopàusiques amb càncer de mama que reben tractament amb IA. A més. La salut mental i els nivells de fragilitat, que solen veure's perjudicats pels IA, poden veure's beneficiats per eixa mena d'intervencions. Els participants van identificar efectes adversos físics i psicològics de la THS amb IA. La majoria d'ells van referir que en rebre atenció habitual

reben una menor atenció a la seua salut mental, observaven falta de temps en les seues cites amb professionals i absència d'informació sobre la THS i l'autocura que comporta per a mantindre la salut. El programa multimodal va ser vist com una ferramenta per a millorar la seua salut física, emocional i social, reduint els efectes adversos de la THS adjuvant, una font integral d'informació i un estímul motivacional per a realitzar la seua autocura.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	7
RESUM	9
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	14
ACRÓNIMOS	16
 <u>SECCIÓN A.....</u>	 17
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.....	17
1.1. Cáncer de mama.....	17
1.1.1. Epidemiología.....	17
1.1.2. Envejecimiento progresivo.....	18
1.1.3. Hormonoterapia como herramienta fundamental en el tratamiento del cáncer de mama hormonal.....	18
1.2. Mecanismos de acción y beneficios de los inhibidores de la aromatasa.....	19
1.3. Efectos adversos de los inhibidores de aromatasa	20
1.3.1. Impacto de los inhibidores de la aromatasa en las pacientes	20
1.3.2. Relación de los inhibidores de la aromatasa con el síndrome metabólico.....	21
1.3.3. Relación de los inhibidores de la aromatasa con el síndrome de fragilidad.....	22
1.3.4. Impacto de los inhibidores de la aromatasa en la Salud mental.....	23
1.3.5. Impacto de los inhibidores de la aromatasa en la Calidad de vida	24
1.4. Beneficios del Ejercicio físico en pacientes con cáncer de mama.....	24
1.4.1. Definición de Ejercicio físico y beneficios en la supervivencia y prevención de recaídas del cáncer de mama	25
1.4.2. Características del ejercicio recomendado en pacientes mayores con CM en tratamiento con IA	26
1.4.3. Beneficios ejercicio físico en la salud metabólica	27
1.4.4. Beneficios del ejercicio físico sobre los niveles de fragilidad.....	27
1.4.5. Beneficios del ejercicio físico en la salud mental y la calidad de vida.....	27
1.5. Propuesta multimodal de ejercicio físico y educación para la salud.....	28
1.6. Relevancia del impacto social.....	28
 CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN.....	 30
 CAPÍTULO III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	 32
3.1. Hipótesis	32
3.2. Objetivos	32
3.2.1. Objetivo general.....	32
3.2.2. Objetivos específicos.....	32
 CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	 34
4.1. Metodología cuantitativa (Artículos I y II).....	34
4.1.1. Diseño de estudio.....	34
4.1.2. Participantes y entorno.....	34
4.1.3. Intervención y Seguimiento: Programa Multimodal.....	35
4.1.4. Recogida de datos.....	37

4.1.4.1. Variables sociodemográficas y clínicas.....	37
4.1.4.2. Evaluación del síndrome metabólico y la calidad de vida relacionada con la salud (Artículo I).....	37
- Evaluación del síndrome metabólico	37
- Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud.....	38
4.1.4.3. Evaluación del síndrome de fragilidad, síntomas de ansiedad y depresión y la calidad subjetiva del sueño (Artículo II).....	39
- Evaluación del síndrome de fragilidad.....	39
- Evaluación de los síntomas de ansiedad y depresión.....	39
- Evaluación de la calidad subjetiva del sueño	40
4.1.5. Análisis estadístico.....	40
4.2. Metodología cualitativa (Artículo III)	41
4.2.1. Diseño de estudio	41
4.2.2. Participantes y entorno.....	42
4.2.3. Recogida de datos.....	42
4.2.4. Análisis estadístico	43
4.2.5. Reflexividad de las autoras	43
 CAPÍTULO V. RESULTADOS.....	44
5.1. Artículo I	44
5.1.1. Datos sociodemográficos y clínicos.....	44
5.1.2. Evaluación del síndrome metabólico y variables sociodemográficas y clínicas....	45
5.1.3. Cambios en el síndrome metabólico después de la intervención.....	46
5.1.4. Cambios en la calidad de vida después de la intervención	48
5.1.5. Relación entre las características sociodemográficas y clínicas y la mejoría del síndrome metabólico.....	50
5.2. Artículo II.....	52
5.2.1. Datos sociodemográficos y clínicos.....	52
5.2.2. Cambios en la fragilidad después del programa.....	54
5.2.3. Cambios en la salud mental después del programa.....	56
5.2.4. Síntomas de ansiedad y depresión y calidad del sueño y su relación con características sociodemográficas y clínicas.....	57
5.2.5. Análisis multivariados.....	59
5.3. Artículo III.....	61
5.3.1. Datos sociodemográficos y clínicos.....	61
5.3.2. Efectos adversos de la terapia hormonal.....	64
5.3.3. Experiencia con profesionales de la salud mientras recibe atención habitual.....	65
5.3.4. Apoyo de familiares y amigos durante el HT y el programa.....	66
5.3.5. Impacto del programa multimodal en los efectos adversos y la salud general.....	67
 <u>SECCIÓN B.....</u>	70
ARTÍCULO I.....	70
ARTÍCULO II.....	88
ARTÍCULO III.....	117

<u>SECCIÓN C</u>	132
CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN GENERAL	132
CAPÍTULO VII. LIMITACIONES	139
CAPÍTULO VIII. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA	141
CAPÍTULO IX. IMPLICACIONES PARA LAS POLÍTICAS DE SALUD	143
CAPÍTULO X. IMPLICACIONES PARA LA DOCENCIA	144
CAPÍTULO XI. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN	145
CAPÍTULO XII CONCLUSIONES	146
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	147
ANEXOS	163
ANEXO 1: Puntos de corte escalas, síndrome metabólico y síndrome de fragilidad...	163
ANEXO 2: Estructura tipo sesiones educación para la salud.....	164
ANEXO 3: Diagrama de Gantt ejemplo dinámica de intervención de cada grupo y transición entre grupos.....	165
ANEXO 4: Consentimiento informado.....	166
ANEXO 5: Documento valoración a pacientes pre y post intervención.....	172
ANEXO 6: Documento pruebas físicas pre y post intervención.....	192
ANEXO 7: Guión sesión mindfulness.....	194
ANEXO 8: Guión entrevista cualitativa.....	196
ANEXO 9: Diagrama de participación de pacientes.....	197
ANEXO 10: Documento comité ético hospitalario aprobado por Hospital Dr. Peset.....	198

DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características del programa: Información sobre ejercicios físicos y sesiones de educación para la salud.....	36
Tabla 2. Características demográficas y clínicas de todos los participantes que iniciaron el programa.....	44
Tabla 3. Síndrome metabólico y los diferentes parámetros que lo componen antes y después del programa.....	47
Tabla 4: Variables de resultado de la calidad de vida relacionada con la salud (EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR 23) y diferencias estimadas en p Valores antes y después del programa.....	49
Tabla 5: Modelo de regresión logística: variables clínicas asociadas a la variable de resultado (progresión o no del síndrome metabólico en el seguimiento).....	51
Tabla 6. Características demográficas y clínicas (Artículo II).....	53
Tabla 7. Recuento de criterios del síndrome de fragilidad al inicio y después del programa.....	55
Tabla 8. Mediana de puntuación en las escalas de salud mental de Goldberg y Atenas y diferencias estimadas en los p Valores.	56
Tabla 9. Recuento de criterios de depresión, ansiedad e insomnio al inicio y después del programa.....	57
Tabla 10. Matriz de correlación entre las variables dependientes del estudio antes del programa.	58
Tabla 11. Matriz de correlación entre las variables dependientes del estudio después del programa.	58
Tabla 12. Modelo de regresión lineal multivariable: Asociación de la subescala de depresión de Goldberg con variables clínicas predictivas.....	59
Tabla 13. Variables sociodemográficas y clínicas de las participantes (Artículo III).....	62
Tabla 14. Definición de temas y subtemas.	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cifras estimadas de 2022 a 2050, hombres y mujeres, edad [0-85+] Todos los tipos de cáncer (GCO).....	17
Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa.....	19
Figura 3. Los parámetros que conforman el síndrome metabólico.....	22
Figura 4. Regulación de las células NK dependiente del ejercicio en la protección contra el cáncer.....	26
Figura 5. (A) Correlación entre el número de medicación diaria y el número de criterios de síndrome metabólico antes de la intervención. (B) Correlación entre el IMC (índice de masa corporal) antes de la intervención y el número de criterios de síndrome metabólico antes de la intervención.....	45
Figura 6. Evaluación del síndrome metabólico en función de la presencia del número de criterios después del programa comparado al inicio.....	47
Figura 7. (A) Evaluación del síndrome de fragilidad en función de la presencia del número de criterios después del programa comparado al inicio. (B) Evaluación del diagnóstico de depresión según los criterios de la subescala de depresión de Goldberg antes y después del programa. (C) Evaluación del diagnóstico de ansiedad según los criterios de la subescala de ansiedad de Goldberg antes y después del programa. (D) Evaluación del diagnóstico de insomnio según los criterios de la escala subjetiva de calidad del sueño de Atenas.....	55

LISTA DE ACRÓNIMOS

AIS: Escala de insomnio de Atenas.

BGLC: Biopsia del ganglio linfático centinela

CdV: Calidad de vida

CM: Cáncer de mama

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

ECV: Enfermedad cardiovascular

EORTC: Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer

ER α : Receptor de estrógeno α

ER+: Tumores de mama con receptores de estrógeno positivos

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

HT: Hormonoterapia

HTA: Hipertensión arterial

IA: Inhibidores de la aromatasa

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

IMC: Índice de masa corporal

PA: Presión arterial

PR: Receptor de progesterona

SM: Síndrome metabólico

SF: Síndrome de fragilidad

THS: Terapia hormonal sustitutiva

VAX: Vaciado axilar

SECCIÓN A

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1. Cáncer de mama

1.1.1. Epidemiología

Según datos de proyección del OBSERVATORIO MUNDIAL DEL CÁNCER (GCO) de la OMS, en 2050, alrededor de 35,3 millones de personas padecerán cáncer en el mundo, independientemente de su género o edad [1] (Figura 1), en comparación con los 20 millones registrados en el año 2022. Del mismo modo (Figura 1), se estima un aumento progresivo en la mortalidad por todos los tipos de cáncer.

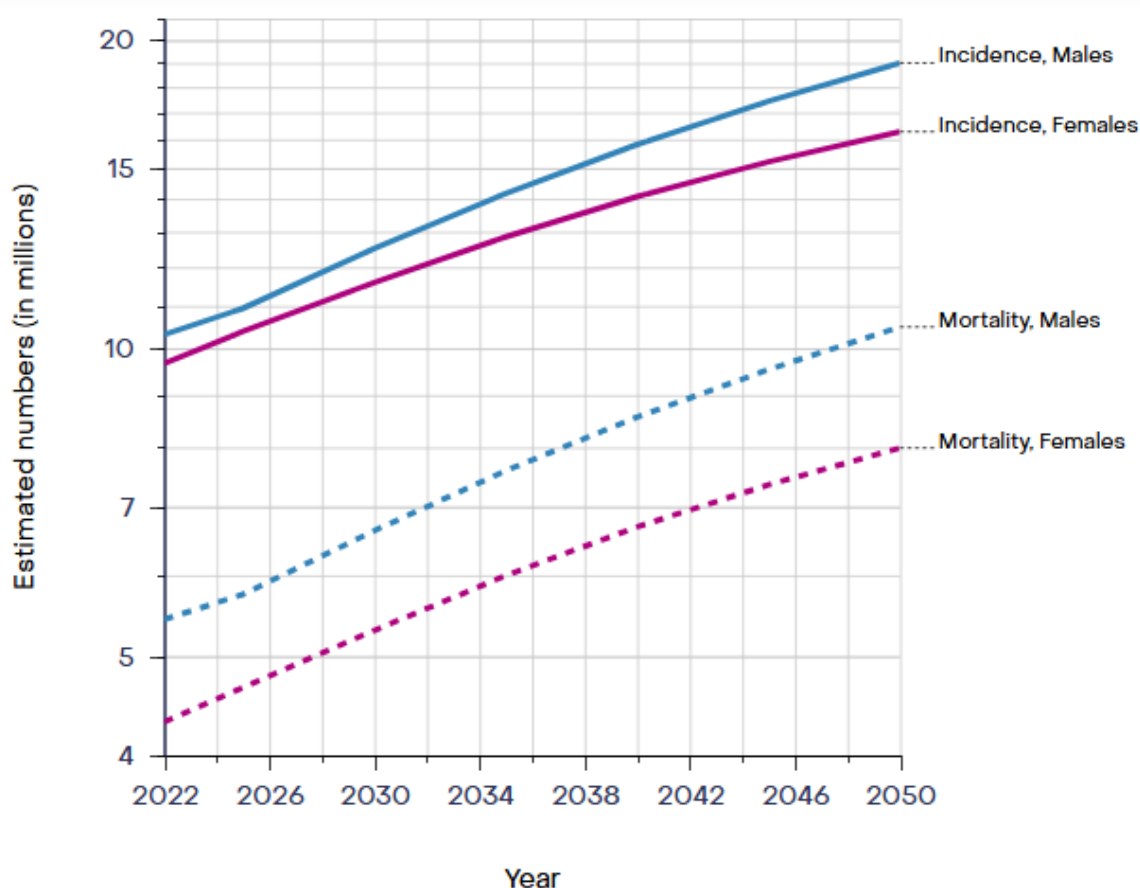


Figura 1. Cifras estimadas de 2022 a 2050, hombres y mujeres, edad [0-85+] Todos los tipos de cáncer (GCO).

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres tanto a nivel mundial como en Europa, y ocupa, además, el primer puesto en mortalidad por cáncer en mujeres [2,3]. En España específicamente, el CM es también el más prevalente entre las mujeres, a mucha distancia de los siguientes [4]. En las últimas décadas, el número absoluto de cánceres de mama diagnosticados ha aumentado a causa del aumento poblacional, el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo y el aumento de la detección

precoz [5]. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), el 36,8% del CM se relaciona con factores ambientales y de estilo de vida en adultos mayores de 30 años. Estos factores de riesgo incluyen el consumo de alcohol (15,1%), un índice de masa corporal (IMC) elevado (8,4%), el tabaquismo (4,4%), la dieta (4,3%) y la falta de actividad física (3%) [6]. Aproximadamente el 13% del cáncer de mama puede atribuirse a factores genéticos [7]. Además, se conoce que la exposición a dosis altas y a largo plazo a estrógenos endógenos, así como la exposición a ciertos estrógenos exógenos como la terapia de reemplazo hormonal o los anticonceptivos hormonales aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama [8–10].

El cáncer de mama representa un grupo heterogéneo de tumores, tanto en su histología, como en su comportamiento clínico y pronóstico [5]. Para la clasificación molecular de este tipo de cáncer se analiza el estado de expresión de tres tipos principales de receptores: receptor de estrógeno α (ER α), receptor de progesterona (PR) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) [11]. Estas dos clasificaciones, la histológica, según la agresividad del tumor y la molecular, son complementarias y su combinación, junto con la estadificación del tamaño del tumor, afectación ganglionar y/ o metástasis a distancia (TNM) del tumor orienta el manejo del paciente y el uso de terapias dirigidas [12].

1.1.2. Envejecimiento progresivo

La mejora de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas en las últimas décadas y, en consecuencia, la mejora del pronóstico han provocado un aumento de la prevalencia del CM en pacientes mayores [13]. Estas mujeres mayores de 60 años (y progresivamente de 70 años) suponen cada vez un porcentaje mayor de todos los CM diagnosticados [14], y su prevalencia va en aumento [15].

El proceso de envejecimiento es heterogéneo, por lo que tanto la funcionalidad como la esperanza de vida en las mujeres diagnosticadas de CM varían sustancialmente de unas mujeres a otras. Algunas de las causas que pueden explicar esta disparidad son el diagnóstico más o menos tardío, el deterioro de la función orgánica y la presencia de multimorbilidades [15,16]. La mayoría de las sociedades científicas recomiendan algún tipo de evaluación geriátrica a las mujeres mayores diagnosticadas de CM antes de tomar decisiones sobre su terapia, ya que la mortalidad específica en este grupo de mujeres es mayor que entre las mujeres más jóvenes [15].

En este subgrupo de pacientes mayores postmenopáusicas, la mayoría de los CM diagnosticados (en torno al 75%) son del subtipo hormono dependiente, es decir, tumores de mama con receptores de estrógeno positivos (ER+) y/o receptores de progesterona positivos (PR+) [17,18]. Entre las mujeres postmenopáusicas con CM con receptores hormonales positivos, el aumento de la edad se asocia con un mayor riesgo de recaída de la enfermedad, mayor mortalidad específica por cáncer, y mayor mortalidad por otras causas [19].

1.1.3. Hormonoterapia como herramienta fundamental en el tratamiento del cáncer de mama hormonal

En este tipo de tumores hormonodependientes, el estrógeno y la progesterona, dos hormonas femeninas esenciales, juegan un papel fundamental [20]. Estas hormonas

poseen numerosas funciones fisiológicas reguladoras en el ciclo menstrual, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, la preparación del útero para un posible embarazo, la resistencia ósea o la hidratación de la piel. Sin embargo, cuando el tumor mamario posee estos receptores ER+ y/o PR+, estas mismas hormonas pueden unirse a dichos receptores estimulando el crecimiento y proliferación de dichas células cancerosas [20,21]. Además del tratamiento local (cirugía y/o radioterapia), las opciones terapéuticas para la terapia sistémica posterior, entre las que destacan la quimioterapia (QT) y la hormonoterapia (HT), son utilizadas o no en función de las características de la paciente y del tumor [12]. En las pacientes diagnosticadas de CM hormonodependientes, la HT se utiliza para prevenir el crecimiento y la proliferación de micrometástasis. Las dos familias principales de fármacos hormonales son los inhibidores de la aromatasa (IA) y el tamoxifeno [17,22].

1.2. Mecanismos de acción y beneficios de los inhibidores de la Aromatasa

El tamoxifeno es otro de los medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, pero su mecanismo de acción es diferente al de los inhibidores de aromatasa [23]. Este fármaco actúa como un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (SERM). Bloquea los receptores de estrógeno en las células mamarias, evitando que el estrógeno se una a ellos y estimule el crecimiento celular. El tamoxifeno puede utilizarse tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas, ya que bloquea los efectos del estrógeno en el tejido mamario [23]. Sin embargo en mujeres postmenopáusicas el tratamiento farmacológico de primera línea consiste en la administración de los IA [17,22–24].

Los IA reducen los niveles de estrógeno al impedir que una de las enzimas de la superfamilia de los citocromos P450, la aromatasa, transforme a los andrógenos en estrógenos. La aromatasa (la androstenediona en estrona y la testosterona en estrógeno) [25]. El motivo por el que estos fármacos son particularmente eficaces en mujeres postmenopáusicas es que en estas mujeres, la producción estrogénica ovárica ha cesado y sus pequeñas cantidades de estrógenos circulantes se deben a la conversión de hormonas esteroideas secretadas por las glándulas suprarrenales y los tejidos adiposos [20,26]. La aromatasa es la fuente más importante de producción de estrógenos en el crecimiento de los tumores de mama. Esta enzima desempeña un papel crucial en las pacientes posmenopáusicas, lo que la convierte en un objetivo prometedor para el tratamiento del cáncer de mama al inhibir su actividad a través de los inhibidores de la aromatasa [27].

El inicio y la duración de este tratamiento adyuvante con hormonoterapia están protocolizados por la ESMO [28] en función del riesgo de recidivas considerando su estudio anatomopatológico, genético, y de si la calidad de vida y el estado físico y psicológico de la mujer le permiten tolerar los 5-10 años de tratamiento recomendados actualmente. Dentro de los IA de tercera generación, que son los que principalmente se utilizan actualmente, están el Anastrozol, el Letrozol y el Exemestano [29].

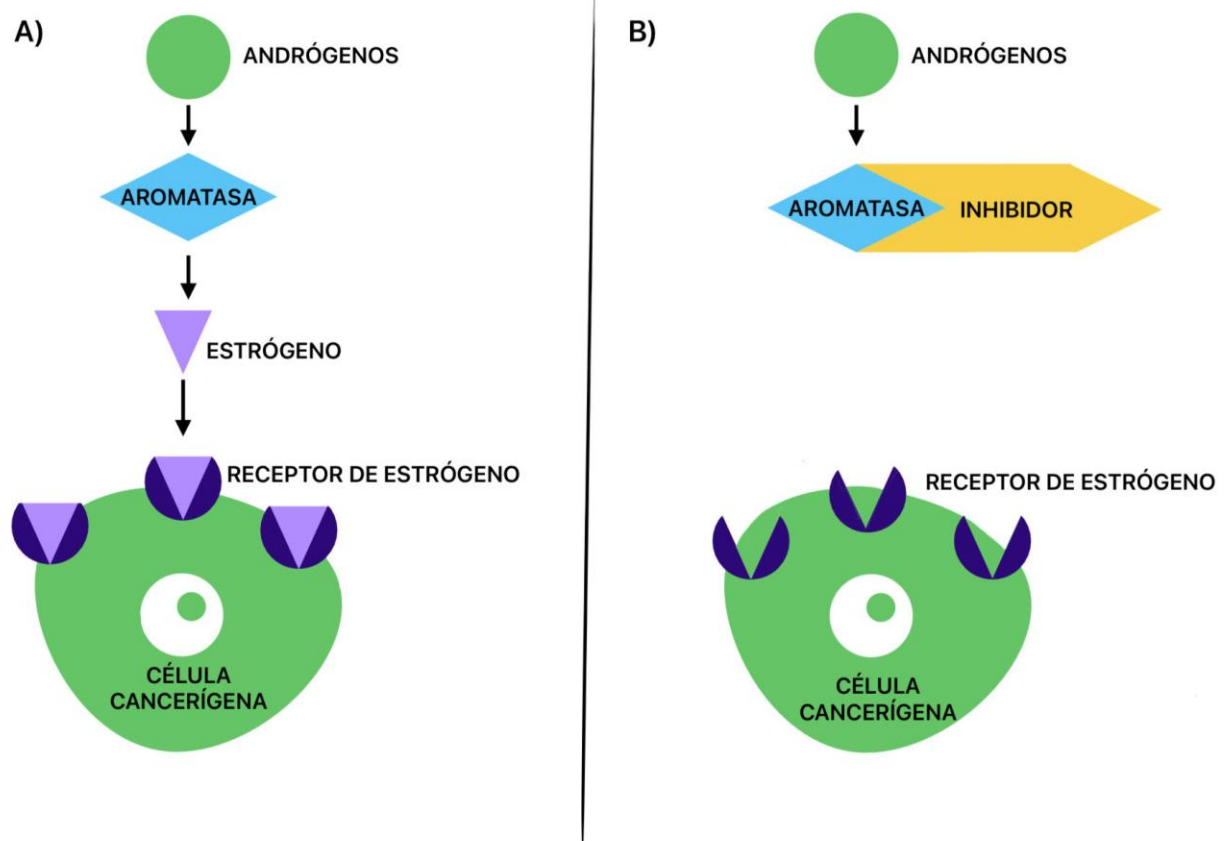


Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores de la aromatasa. A) La aromatasa convierte los andrógenos en estrógeno que se une a los receptores de estrógeno en las células cancerosas. B) Los IAs impiden la conversión de andrógenos en estrógeno, reduciendo la cantidad de estrógeno disponible para unirse a los receptores de estrógeno en las células cancerosas.

Nota: elaboración propia.

1.3. Efectos adversos de los inhibidores de aromatasa

1.3.1. Impacto de los inhibidores de la aromatasa en las pacientes

La terapia hormonal es cada vez más segura y eficaz como terapia adyuvante para reducir las tasas de recaída del cáncer de mama y aumentar los períodos libres de enfermedad [15]. Sin embargo, no están exentos de efectos secundarios físicos y psicológicos adicionales a los que provocan el resto de tratamientos oncológicos, y a las comorbilidades que tienden a ser especialmente predominantes en este grupo de pacientes mayores [15,26,30,31].

Dichos efectos adversos pueden presentarse tanto durante la fase inicial del tratamiento activo, como a lo largo de toda la terapia hormonal, impactando en la calidad de vida y en el normal funcionamiento de las pacientes [32]. Además, la terapia hormonal dificulta la recuperación física y emocional de las supervivientes de CM incluso en la fase de supervivencia larga [33]. A estos problemas de la HT se pueden añadir los ocasionados por la QT, entre ellos fatiga, insomnio, menor funcionalidad física, pérdida de la libido y satisfacción sexual, pérdida de peso involuntaria, anemia, neutropenia, trombocitopenia, neuropatías periféricas y, en algunos casos, cardiotoxicidad [34].

El conjunto de efectos adversos que puede provocar la terapia hormonal, junto con aquellos provocados por el resto de terapias oncológicas, unidos a las comorbilidades prevalentes mencionadas en este grupo de pacientes, provocan un malestar significativo a los pacientes y pueden conducir a una menor adherencia a este tratamiento hormonal [35–38]. Concretamente en torno a una cuarta parte de las mujeres que reciben THS abandonan el tratamiento [39].

1.3.2. Relación de los inhibidores de la aromatasa con el síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se define como un conjunto de desregulaciones metabólicas, que suponen un factor de riesgo de eventos cardiovasculares, diabetes y otros problemas de salud [40]. El SM es un estado de inflamación crónica de bajo grado con efectos sistémicos profundos [41]. Los parámetros que se utilizan para definir a este síndrome son hipertrigliceridemia, bajo colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), resistencia a la insulina, hipertensión arterial (HTA) y obesidad central [40,42]. Se considera la asociación de tres o más de estos parámetros como criterio de síndrome metabólico.

Existe una relación bidireccional entre el CM y el SM. Por un lado, el SM aumenta el riesgo de aparición y recidivas de CM. Entre los diferentes parámetros que componen el SM, la obesidad central está fuertemente asociada con el riesgo de CM con receptores hormonales positivos en mujeres postmenopáusicas [43]. Investigaciones previas sugieren además que los IA son menos efectivos para suprimir la producción de estradiol en pacientes con obesidad que en mujeres con peso saludable [44–46]. Las pacientes con obesidad que recibieron IA tuvieron más recurrencias que los pacientes con peso saludable que recibieron IA, lo que sugiere una eficacia clínica relativa del tratamiento con IA dependiendo del peso corporal [44,47]. La inflamación crónica que provoca la obesidad central es además un factor clave para el desarrollo y la progresión del cáncer de mama. Por otro lado, se ha demostrado que los IA están asociados con el aumento de la presión arterial (PA), la dislipidemia, el desarrollo de resistencia a la insulina y la diabetes [48–50], especialmente en mujeres posmenopáusicas [51]. La hiperinsulinemia también se considera un factor de riesgo de aparición de y recidivas de CM [52,53].

El riesgo de Enfermedades cardiovasculares (ECV) que supone el SM es un factor de especial relevancia en mujeres con CM, ya que, en comparación con las mujeres libres de cáncer, tienen un riesgo significativamente más alto de enfermedad cerebrovascular [54]. Boszkiewicz et al., 2022 [30], demostraron específicamente cómo el impacto de los IA en la salud metabólica y cardiovascular en pacientes con diagnóstico de CM aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Es por ello que modificar los hábitos y estilos de vida que son considerados poco o nada saludables se convierte en una cuestión determinante en las mujeres sometidas a tratamiento con IA para prevenir resultados eventos metabólicos y cardiovasculares y limitar aún más las recaídas del CM, ya que tanto la obesidad como la hiperinsulinemia asociada a la resistencia a la insulina se consideran factores de riesgo para tumores dependientes de hormonas como el CM [44,51].

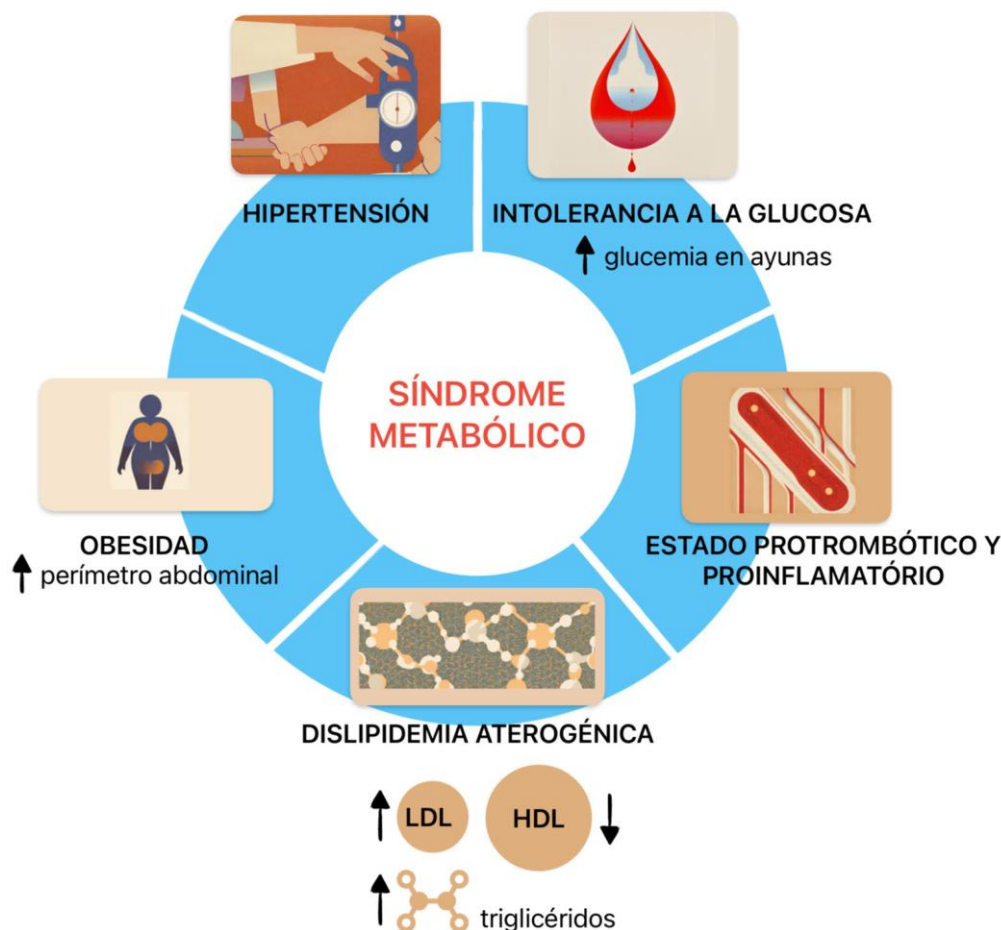


Figura 3. Los parámetros que conforman el síndrome metabólico.
Nota: elaboración propia.

1.3.3. Relación de los inhibidores de la aromatasa con el síndrome de fragilidad

El síndrome de fragilidad (SM) se define como una condición de salud potencialmente reversible caracterizada por una disminución en la reserva fisiológica causada por el deterioro de múltiples sistemas fisiológicos que conduce a una mayor vulnerabilidad a los efectos adversos para la salud y una menor capacidad para reaccionar de manera favorable a eventos estresantes [55,56]. Altos niveles de fragilidad se relacionan con mayores niveles de dependencia, discapacidad, caídas y mortalidad [57–59]. De acuerdo con la definición de Fried [57], el SF se caracteriza por la presencia de tres o más de los cinco criterios siguientes: Pérdida de peso involuntaria, fatiga, baja actividad física, velocidad de marcha lenta y debilidad [57].

El envejecimiento se asocia con una disminución en la función de los órganos en todos los sistemas del cuerpo que provoca una desregulación de las vías neuroendocrinas, inflamatorias y metabólicas, que progresivamente puede aumentar los niveles de fragilidad [55,57,60–62]. Además, se ha observado que es más común en mujeres que en hombres [62]. La menopausia tiene un papel predisponente en el riesgo de fragilidad en mujeres mayores [63]. Los cambios hormonales que ocurren como resultado de la menopausia pueden contribuir a la aparición y/o

al empeoramiento del SF debido a la disminución de los niveles de estrógeno y la pérdida progresiva de masa muscular [25,64].

La evaluación del síndrome de fragilidad es fundamental para la atención médica y los resultados de salud, y es de particular importancia para las pacientes oncológicas debido a que tanto el cáncer en sí como enfermedad, como los tratamientos oncológicos (cirugía, quimioterapia, radioterapia) representan factores de estrés adicionales que reducen la reserva fisiológica del paciente. La incidencia de fragilidad en pacientes con cáncer es alta, especialmente en los/las pacientes mayores [65]. Las mujeres posmenopáusicas diagnosticadas de CM hormonodependiente tienen un mayor riesgo de deterioro de estos niveles de fragilidad debido a la reducción de los niveles de estrógenos causados por los IA [66].

1.3.4. Impacto de los inhibidores de la aromatasa en la Salud mental

Los efectos adversos de los tratamientos hormonales no se limitan a los descritos en la salud física de las pacientes. Los IA también pueden causar o empeorar los síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes con CM hormonodependiente [67–69]. Estos efectos adversos psicológicos no deseados causan un malestar significativo a las pacientes que también pueden contribuir a una peor adherencia a este tratamiento [35–38]. Además, como consecuencia de la reducción de la función de los estrógenos en la regulación del descanso, los IA pueden reducir la calidad subjetiva del sueño [67,70,71].

La fragilidad y las alteraciones psicológicas se superponen parcialmente y pueden influirse mutuamente. El síndrome de fragilidad se asocia con síntomas depresivos y de ansiedad e insomnio en pacientes mayores diagnosticadas de cáncer de mama que reciben terapia hormonal, aumentado por el impacto del tratamiento con IA[22,67,72–75]. Estudios previos han explorado las relaciones entre el estado cognitivo y emocional y la fragilidad física, demostrando una asociación bidireccional entre los dos dominios. Se cree que los síntomas psicológicos empeoran el grado de fragilidad física, y ésta en sí misma, plantea un riesgo de empeoramiento del estado cognitivo y depresión [76,77].

Los tratamientos oncológicos, entre los que están el tratamiento quirúrgico, la radioterapia, el tratamiento hormonal, la quimioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia, se han relacionado con un deterioro de la función cognitiva [78]. Existe, además, una estrecha relación entre esta función cognitiva y los síntomas depresivos [79–81].

La escala Goldberg proporciona una forma rápida y sencilla de evaluar los niveles de ansiedad y depresión en las pacientes, lo que permite a los profesionales obtener una visión más clara de la situación emocional del paciente y adaptar las recomendaciones y atención de manera adecuada. Este cuestionario utiliza dos subescalas para discriminar entre el diagnóstico de ansiedad y depresión, una para cada entidad y está validada en español [82].

Respecto al insomnio, existe una herramienta validada para evaluar la calidad subjetiva del sueño de las pacientes: la Escala de Insomnio de Atenas. Esta herramienta psicométrica autoadministrada ha sido validada en población española [83].

1.3.5. Impacto de los inhibidores de la aromatasa en la Calidad de vida

La calidad de vida (CdV) es un concepto que pretende captar el bienestar, en relación con los elementos positivos y negativos de la totalidad de su existencia en un momento específico del

tiempo[84]. Incluye la salud personal (física, mental y espiritual), las relaciones, el nivel educativo, el entorno laboral, el estatus social, la riqueza, la sensación de seguridad y protección, la libertad, la autonomía en la toma de decisiones, la pertenencia social y el entorno físico [84].

Pese a que como ya ha sido descrito, la terapia hormonal es cada vez más segura y eficaz para reducir las tasas de recaída del cáncer de mama y aumentar los períodos libres de enfermedad, se ha evidenciado cómo los fármacos IA pueden provocar un impacto en la salud metabólica y psicológica en las pacientes que la precisan, pudiendo afectar a su CdV [26,30,31,67]. El efecto de esta familia de fármacos en otros síntomas tales como dolores osteoarticulares, exacerbación de síntomas menopáusicos como los sofocos y los sudores nocturnos, la fatiga y la salud sexual han sido ampliamente demostrados [33,85–91]. Este conjunto de sintomatología indeseada por parte de las pacientes puede también afectar en su CdV [88,89,91–97].

Existe una gran variedad de herramientas validadas de valoración de la CdV con diferencias relevantes entre unas y otras. Una de las más utilizadas es la EuroQol5D (EQ-5D) [98]. El EQ-5D es un instrumento genérico para medir la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que puede administrarse tanto a individuos relativamente sanos (población general) como a grupos de pacientes con diferentes patologías. En el perfil de paciente oncológico existe el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (QLQ-C30) de 30 ítems desarrollado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC). Y más específicamente para valorar las pacientes diagnosticadas de CM, la misma EORTC desarrolló el módulo específico QLQ-BR23.

1.4. Beneficios del Ejercicio físico en pacientes con cáncer de mama

1.4.1. Definición de Ejercicio físico y beneficios en la supervivencia y prevención de recaídas del cáncer de mama

La actividad física se define como todo movimiento corporal producido por el aparato locomotor con gasto de energía [99]. Pese a que habitualmente los términos actividad y física y ejercicio físico se utilizan indistintamente, el ejercicio físico es en realidad una subcategoría de actividad física que ha sido programada, es estructurada y repetitiva, y responde a un fin, en el sentido de mejorar o mantener uno o más componentes de la forma física. Los términos «ejercicio» y «entrenamiento mediante ejercicios» suelen utilizarse como sinónimos, y hacen referencia a la actividad física realizada durante el tiempo de ocio, principalmente con el fin de mejorar o mantener la forma física, el rendimiento físico o la salud [99].

Existe un abanico muy amplio de alternativas de ejercicios físicos. Según sus características y objetivos principales los agrupamos en: Ejercicios aeróbico, ejercicio de fuerza, propiocepción y flexibilidad. El ejercicio aeróbico se caracteriza por ejercicios regulares, mantenidos en el tiempo a una intensidad de media a moderada. El ejercicio de fuerza implica un trabajo contra resistencia de distintos niveles de dificultad temporalizada y secuenciada. Respecto al ejercicio de propiocepción pone el foco en la conciencia corporal mejorando el equilibrio, la estabilidad y el tono postural y suele ser parte implícita de otros ejercicios. Por último el ejercicio de flexibilidad, que busca mejorar la amplitud de movimientos para realizar las actividades

cotidianas y/o deportivas, y se recomienda siempre tras el calentamiento y al finalizar [100]. Formar parte de cualquier programa de entrenamiento puede ser beneficioso para la sarcopenia en personas mayores [101]. Este concepto de sarcopenia se define como la pérdida muscular asociada al envejecimiento que afecta la salud y la funcionalidad de los adultos mayores. Sin embargo el 25% de las personas adultas no cumplen las recomendaciones de ejercicio físico [102]. Pese a lo que habitualmente se piensa, un programa de entrenamiento de fuerza adecuadamente diseñado es seguro para adultos mayores sanos, y deben seguir los principios de individualización, periodización y progresión [103]. El entrenamiento de fuerza mejora más la fuerza y la masa muscular, y la opción multicomponente o combinada mejora más el rendimiento físico [101]. El ejercicio de propiocepción se relaciona con una disminución del número de caídas en personas mayores, especialmente en personas frágiles o prefrágiles [104,105]. Existiendo evidencias sobre cómo los diferentes tipos de ejercicio físico aportan distintos beneficios, se plantea la recomendación de la alternativa multicomponente como opción ideal para maximizar los beneficios en personas mayores [106]. Las recomendaciones específicas en supervivientes por cáncer incluyen la realización de ejercicio cardiovascular de intensidad moderada-alta, tres días a la semana, durante al menos 30 minutos, la inclusión de ejercicios de fuerza globales dos veces a la semana, que incluyan entre 8-10 ejercicios y que acumulen 2 series de entre 8-15 repeticiones, con al menos el 60% de la fuerza máxima y la realización de ejercicios de equilibrio y propiocepción con el fin de conseguir un mayor desarrollo a nivel neural. Todo esto acompañado de estiramientos que ayuden a la relajación de la musculatura tras el ejercicio [106].

Las personas con cargas más altas de ejercicio tienen hasta un 40% menos de mortalidad por cáncer [107]. En combinación con el resto de terapias oncológicas sistémicas y locales, el ejercicio físico, además de ser seguro si es individualizado y ajustado a las características y capacidades individuales de las pacientes, es útil antes, durante y después del tratamiento del CM [108]. El ejercicio físico regular durante y después del tratamiento hormonal adyuvante, puede reducir la probabilidad de recurrencia por varias razones [32]. En primer lugar, reduce los niveles de estrógeno circulante y aumenta los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en mujeres posmenopáusicas anteriormente sedentarias y con sobrepeso, cuyos niveles de secreción de estrógenos podrían verse aumentados debido al exceso de tejido adiposo [21]. En segundo lugar, el ejercicio físico puede ayudar a controlar el aumento de peso (que es común en mujeres adultas y un efecto adverso de la TH) y aumenta la masa muscular. Esta pérdida de tejido adiposo es crucial para reducir la producción de estrógenos y, por lo tanto, un factor crítico en el éxito de la TH [109,110]. En tercer lugar, el ejercicio físico puede limitar el desarrollo, el crecimiento y la propagación de tumores a través de los siguientes mecanismos: inhibición de la proliferación tumoral sostenida, activación de genes supresores de tumores, activación de la apoptosis, activación del sistema inmunitario y funcionamiento del tejido muscular como órgano endocrino protector con capacidad para modular el microambiente tumoral debido a la secreción de mioquinas y al aumento de la actividad e infiltrado en células tumorales de las células asesinas naturales (NK) [106,111–114]. Además, el ejercicio físico induce un aumento de la temperatura y angiogénesis con efecto anticancerígeno que favorece además el efecto de las fármacos antitumorales [114]

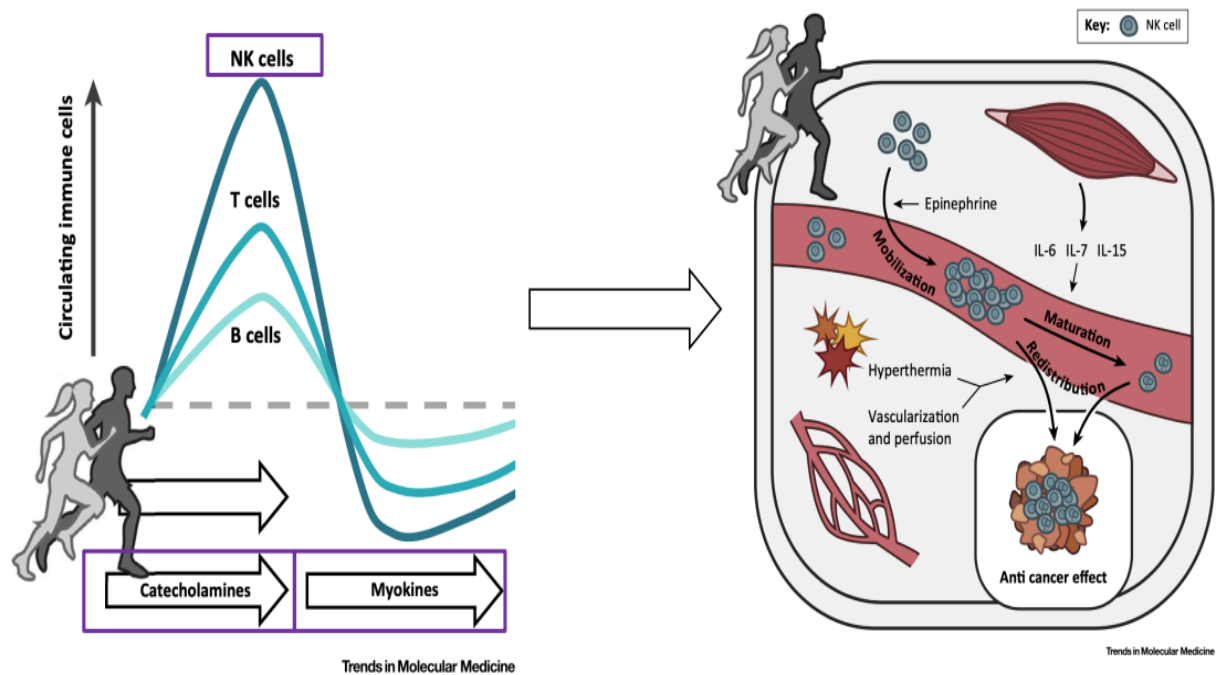


Figura 4. Regulación de las células NK dependiente del ejercicio en la protección contra el cáncer [114]

Además, frecuentemente se infravalora la importancia de la sarcopenia en el CM no metastásico y se presenta en más de un tercio de las pacientes recién diagnosticadas [115]. Las mediciones tanto de sarcopenia como de adiposidad obtenidas mediante tomografías computarizadas en pacientes no metastásicas brindan información pronóstica significativa que supera al IMC y ayudará a orientar las intervenciones para optimizar los resultados de supervivencia [115].

Resulta llamativo con las evidencias sólidas existentes sobre los beneficios del ejercicio físico en pacientes oncológicos en general, y en CM en particular, que, sin embargo, el 80% de los clínicos no conozcan estos beneficios, y la mayoría de las pacientes oncológicas no sigan las recomendaciones de ejercicio físico [112].

1.4.2. Características del ejercicio recomendado en pacientes mayores con CM en tratamiento con IA

El ejercicio físico también contribuye a mejorar la salud general y la función física de los supervivientes de cáncer [32,106,111]. El ejercicio físico regular, especialmente si se programa y supervisa, puede contrarrestar los efectos adversos físicos y psicológicos de los IA y brindar beneficios metabólicos que también contribuyen a una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida [116,117]. De entre los diferentes tipos de ejercicio físico, las evidencias recomiendan incorporar ejercicio combinado aeróbico y de fuerza en el tratamiento de todas

las personas afectadas por cáncer de mama, especialmente en aquellas que reciben hormonoterapia al menos dos veces a la semana, debiendo pasar a ser una parte esencial de la atención holística de las pacientes [118–120].

1.4.3. Beneficios ejercicio físico en la salud metabólica

Entre estos beneficios, es de vital importancia la reducción del riesgo de SM, debido a la relación bidireccional entre SM y CM, especialmente en mujeres postmenopáusicas y cuando el ejercicio es supervisado [121,122]. Además de la reducción de peso y grasa abdominal [109,110], diferentes estudios apoyan el papel del ejercicio físico sobre otros parámetros del SM como la tensión arterial (TA) y los triglicéridos [111,123]. La PA es uno de los factores de riesgo modificables más importantes de ECV. La coexistencia de hipertensión y cáncer es frecuente, y su incidencia aumenta con la edad, por lo que la hipertensión diastólica debe considerarse un factor de riesgo cardiovascular en estos pacientes [124].

1.4.4. Beneficios del ejercicio físico sobre los niveles de fragilidad

De manera similar, la acumulación de deterioro funcional en pacientes mayores con cáncer, y los altos niveles de fragilidad que a menudo los acompañan, pueden controlarse y reducirse con ejercicio físico [74,75,125,126]. Debido al impacto que tiene el diagnóstico de cáncer de mama (y sus tratamientos iniciales) postmenopáusico, y especialmente el tratamiento hormonal con IA, sobre los niveles de fragilidad de las pacientes mayores, resulta fundamental frenar el ritmo de dicho deterioro o incluso mejorar este aspecto mediante intervenciones de ejercicio físico basadas en evidencia sólida. Estas intervenciones pueden apoyar la atención oncológica para atenuar los resultados relacionados con la fragilidad, al tiempo que extienden su beneficio a la salud general de esta población [74,125].

1.4.5. Beneficios del ejercicio físico en la salud mental y la calidad de vida

Existen evidencias sólidas sobre el impacto positivo del ejercicio físico en la dimensión psicológica, especialmente si este está programado, supervisado e implica varios tipos específicos de ejercicio. Se ha demostrado que es eficaz para reducir y prevenir los efectos adversos del tratamiento del cáncer de mama con TH, como ansiedad, fatiga, síntomas depresivos, salud ósea y sueño [106,127–129]. Todo esto contribuye a mejorar la calidad de vida y la salud mental de estas pacientes [32,106,111]. Es especialmente relevante la reducción del dolor y la fatiga en este perfil de pacientes, pues supone alguna de las barreras más importantes a la hora de mantener el ejercicio físico de manera habitual [129–132]. Los beneficios que aporta el ejercicio físico en la salud mental se fundamentan en la liberación de endorfinas, el aumento de confianza y la autoestima, la mejora de la autoimagen y autoeficacia y la interacción social y la mejora del dolor y la fatiga [133]. Las recomendaciones del manejo de la ansiedad y depresión en los y las supervivientes por cáncer recogen la realización de ejercicio físico y actividad física de manera estructurada [134]. Los beneficios evidenciados en la salud mental y, en consecuencia, entre otros, en su adherencia al tratamiento hormonal, no

se circunscriben solo a pacientes con CM localizado. Las mujeres con CM avanzado y metastásico que practican ejercicio físico de manera habitual y en las que se consigue una disminución de los síntomas depresivos tienen una mayor supervivencia [135,136].

1.5. Propuesta multimodal de ejercicio físico y educación para la salud

Se ha demostrado que los programas de ejercicio, combinados con pautas nutricionales, previenen eficazmente la aparición y las recaídas del cáncer de mama en mujeres en general [137] y en mujeres posmenopáusicas en particular [106,138,139]. Una mejor educación para la salud, especialmente entre las mujeres mayores, es esencial para que estos cambios positivos en las actitudes, los estilos de vida y el autocuidado continúen en el tiempo [140].

Los beneficios de los IA se han demostrado claramente en varios ensayos clínicos, aunque la adherencia a largo plazo puede ser un desafío para algunos pacientes debido a problemas relacionados con los efectos adversos de la medicación. La educación para la salud no solo es crucial para el autocuidado, sino que también la prevención, el reconocimiento y el tratamiento de los efectos adversos son de suma importancia para promover la adherencia [69]. Diferentes tipos de intervención educativa parecen brindar resultados positivos sobre la ansiedad, la depresión y el malestar psicológico, el conocimiento del paciente y el dolor en pacientes mayores con cáncer [141].

Dado que la inactividad física es común en este grupo de mujeres y contribuye a la morbilidad y mortalidad, la alfabetización en salud desempeña un papel en la motivación de las personas para que se vuelvan o permanezcan físicamente activas [140]. La evidencia sobre la implementación de programas de educación para la salud parece apoyar esta intervención para mejorar la calidad de vida en las sobrevivientes de cáncer de mama [142]. Existen barreras para la realización de la actividad física en la población superviviente de cáncer. Estas barreras se agrupan en varias dimensiones: logísticas, síntomas, cognitivas, sociales y de conocimiento. La barrera del dolor se distingue tiene entidad propia, y se asocia con otros obstáculos como la ansiedad, el miedo y conductas de evitación [132]. Por ello es primordial evaluar, atender, educar y asesorar individualmente a las pacientes.

1.6. Relevancia del impacto social

Uno de los beneficios que aporta el ejercicio físico, y especialmente en formato de programa multimodal, es la interacción social [133]. Este es un factor clave en la mejora del bienestar psicológico y la adherencia a largo plazo de este ejercicio físico [133]. El apoyo social puede permitir a las supervivientes de cáncer realizar un mejor autocuidado debido a su deseo de alcanzar sus metas futuras optimizando su salud. Sin embargo, aquellas con estructuras de apoyo débiles pueden ser menos propensas a participar en actividades para mejorar su salud debido a sentimientos de menor autoeficacia en su capacidad para hacerlo. Las mujeres que mantienen buenas relaciones a lo largo del tiempo mantienen perspectivas positivas, lo que demuestra los beneficios del apoyo social para la supervivencia [143]. Este apoyo social también actúa como un bucle de retroalimentación, mejorando la capacidad de las mujeres, lo

que puede impulsar aún más las interacciones sociales y la autoeficacia, y así generar este mayor nivel de apoyo recibido [144].

CAPÍTULO II. JUSTIFICACIÓN

El ejercicio físico, especialmente cuando es supervisado, además de ser seguro en mujeres postmenopáusicas con CM localizado en tratamiento hormonal, aporta una serie de beneficios en la supervivencia libre de enfermedad y en la reducción de mortalidad específica por cáncer y por otras causas. Además, puede mejorar la salud física y mental y, la CdV de las pacientes mediante la reducción de efectos adversos indeseados provocados por la HT.

La evidencia encontrada respalda la necesidad de más investigación sobre este tema y la evaluación de intervenciones de ejercicio rigurosamente estructuradas (especialmente en el formato multimodal con sesiones de educación para la salud) [74]. Ningún ensayo ha evaluado el efecto de una intervención multimodal basada en ejercicios físicos combinados y talleres de educación para la salud sobre el síndrome de fragilidad en pacientes mayores con cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante con IA. Además del ejercicio físico, puede ser necesario implementar y adaptar los diseños de intervenciones educativas a la edad de las pacientes, preparándolas para los efectos adversos que el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama tiene a nivel social, físico y funcional, y lograr una reducción de los niveles de ansiedad en este grupo de pacientes, aumentando sus conocimientos y mejorando su autogestión [141,145,146]. Si bien es bien conocido que la disminución de los niveles de estrógenos puede inducir o empeorar la fragilidad [147–149] o inducir alteraciones psicológicas en mujeres mayores [147–151] y que el tratamiento con IA en cáncer de mama puede provocar o empeorar el síndrome de fragilidad [66] y alteraciones psicológicas como síntomas depresivos e insomnio [67,152,153], hasta la fecha no existe ningún ensayo sobre la reversión de estas alteraciones en este grupo de pacientes mediante un programa de intervención multimodal. Además, resulta necesario conocer con mayor profundidad la relación entre estas dos entidades (fragilidad y salud mental) en este perfil de pacientes.

Por otro lado, habiendo evidencia sólida que respalda el impacto positivo del ejercicio físico regular en la salud metabólica de pacientes con CM en tratamiento con IA [116,117], se necesitan más estudios para discernir qué parámetros del SM se ven beneficiados y por qué según las características del ejercicio o si viene acompañado de una rama de intervención que incluya además talleres de educación para la salud. Del mismo modo que se hace mención a la necesidad de mayor conocimiento en la relación entre la fragilidad y la salud mental, existen muy pocos estudios que específicamente en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con IA, analicen la relación entre el SM y la CdV, o cómo una puede predecir la mejoría o no de la tras una intervención de estas características.

Asimismo, son pocos los estudios científicos que han abordado de forma directa y exhaustiva la experiencia de la terapia hormonal en general, y en concreto con IA, en mujeres diagnosticadas con CM. Hasta donde sabemos, ningún estudio cualitativo ha explorado sus experiencias subjetivas comparando la atención habitual con la atención complementada con un programa multimodal de ejercicio físico y talleres de educación para la salud.

Resulta crucial identificar con detalle el impacto real del ejercicio físico y la educación para la salud en la salud física y mental, en los efectos adversos generados por el tratamiento hormonal y en la CdV de las pacientes postmenopáusicas con CM en tratamiento con IA, no infravalorando su percepción individual en la experiencia de una intervención de estas características. Hasta donde sabemos, no se han realizado estudios cualitativos previos que hayan explorado la experiencia de la terapia hormonal en mujeres con cáncer de mama que hayan recibido previamente la atención habitual y luego hayan recibido atención

complementaria consistente en un programa multimodal que incluya ejercicio físico y educación para la salud. Además, resulta interesante poner el foco en un contexto específico como es el mediterráneo.

CAPÍTULO III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis

La participación en una intervención multimodal basada en ejercicio físico supervisado y talleres de educación para la salud puede mejorar la salud mental, los niveles de fragilidad, los síntomas depresivos, ansiosos y la calidad del sueño, y la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM localizado tratadas con IAs utilizados en el contexto adyuvante para prevenir la recaída del cáncer.

Además, en este grupo de pacientes, la salud metabólica y la CdV por un lado, y los niveles de fragilidad y la salud mental por otro, podrían estar relacionados.

La percepción de estas mujeres sobre la toma de IA puede mejorar tras aumentar sus conocimientos y reducir sus efectos adversos mediante ejercicio físico y la implementación de hábitos saludables.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo general

El propósito principal de la presente tesis doctoral fue evaluar el impacto de un programa multimodal de ejercicio físico y talleres de educación para la salud en la salud física y mental de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM en tratamiento hormonal con inhibidores de la Aromatasa.

3.2.2. Objetivos específicos

Objetivo específico 1: Describir la salud metabólica de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM en tratamiento hormonal con inhibidores de la Aromatasa.

Objetivo específico 2: Describir la calidad de vida de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM en tratamiento hormonal con inhibidores de la Aromatasa.

Objetivo específico 3: Evaluar el impacto de un programa multimodal en la salud metabólica y la calidad de vida de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM en tratamiento hormonal con inhibidores de la Aromatasa.

Objetivo específico 4: Analizar la relación de las características clínicas y sociodemográficas con la mejora del síndrome metabólico.

Objetivo específico 5: Describir los niveles de fragilidad de las mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM en tratamiento hormonal con inhibidores de la Aromatasa.

Objetivo específico 6: Describir la sintomatología ansiosa y depresiva y la calidad subjetiva del sueño de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM en tratamiento hormonal con inhibidores de la Aromatasa.

Objetivo específico 7: Evaluar el impacto de un programa multimodal en los niveles de fragilidad y la sintomatología ansiosa, la sintomatología depresiva, y la calidad subjetiva del

sueño de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM en tratamiento hormonal con inhibidores de la Aromatasa.

Objetivo específico 8: Analizar la relación de las características clínicas, entre las que están los niveles de fragilidad, y las características sociodemográficas, y la sintomatología ansiosa, la sintomatología depresiva y la calidad subjetiva del sueño.

Objetivo específico 9: Examinar la experiencia de las mujeres con tratamiento hormonal con IA.

Objetivo específico 10: Explorar la percepción subjetiva de mujeres diagnosticadas con CM comparando la atención habitual con la atención complementada con un programa multimodal de ejercicio físico y talleres de educación para la salud.

Objetivo específico 11: Determinar la adherencia a las sesiones de ejercicio y de educación para la salud de mujeres diagnosticadas de CM en el programa multimodal

CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Metodología cuantitativa (Artículos I y II):

Con la finalidad de evaluar el impacto del programa multimodal en la salud física y mental de las participantes, en dos de los tres artículos diseñados en el marco de este proyecto de tesis doctoral se empleó metodología cuantitativa.

4.1.1. Diseño de estudio

Entre los años 2023 y 2024 se llevaron a cabo dos estudios longitudinales prospectivos. En el Artículo I el objetivo principal fue examinar los efectos de un programa de ejercicio físico y educación para la salud sobre el SM y la CdV en mujeres posmenopáusicas diagnosticadas de CM que reciben tratamiento adyuvante con IA. En el artículo II, el objetivo principal fue evaluar el impacto de este mismo programa en los niveles de fragilidad y la salud mental (síntomatología ansiosa, sintomatología depresiva y calidad subjetiva del sueño).

4.1.2. Participantes y entorno

Se reclutaron mujeres de 60 años o más derivadas del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia entre septiembre de 2023 y abril de 2024. El oncólogo identificó a las mujeres consecutivamente a medida que acudían para las evaluaciones médicas. Las mujeres se consideraron elegibles para el programa si tenían un diagnóstico previo de CM hormonodependiente localizado, se habían sometido a cirugía y estaban recibiendo tratamiento adyuvante con uno de los IA.

Los criterios de exclusión fueron tener deterioro cognitivo o enfermedad mental mal controlada porque limitaría la posibilidad de comprender las sesiones de educación para la salud y tener alguna limitación física/funcional que impidiera la posibilidad de realizar los ejercicios físicos incluidos en el programa.

En ambos estudios (Artículos I y II) se realizaron muestreos por conveniencia. Para el artículo I, basándonos en los datos publicados sobre la prevalencia del SM en España en el grupo de edad de 65 a 74 años [154], estimamos a priori una prevalencia del SM en nuestra muestra de estudio de alrededor del 40%. El número de mujeres que cumplían los criterios de inclusión en la unidad de oncología fue de 90. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y una potencia de 0,8 en una prueba de dos colas, se necesitaban 46 sujetos para detectar una diferencia estadísticamente significativa. Este cálculo se basó en una proporción inicial de síndrome metabólico de alrededor del 50% en la muestra del estudio y una proporción final esperada del 20% después de la intervención. Respecto al Artículo II, para identificar un tamaño de muestra mínimo “a priori”, seleccionamos la mejora del síndrome de fragilidad como el resultado principal de la intervención en pacientes mayores con CM. Para este cálculo, utilizamos datos publicados previamente que informaban una prevalencia del 64% del síndrome de fragilidad (prefragilidad y fragilidad agrupadas) en mujeres mayores con cáncer de mama localizado bajo IA [73].

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y una potencia de 0,8 en una prueba de dos colas, fueron necesarias 51 mujeres para reconocer una diferencia con una prevalencia inicial del síndrome de fragilidad del 64% y una prevalencia final después de la intervención de la mitad de la inicial (32%) como estadísticamente significativa.

4.1.3. Intervención y Seguimiento: Programa Multimodal

El programa se desarrolló en tres fases: valoración preintervención, ejecución de la intervención y valoración postintervención. La enfermera explicó la información complementaria a la proporcionada por los oncólogos a todas las mujeres que cumplían los criterios de inclusión y las invitó formalmente a una primera valoración. En este punto se explicaron las características, duración, tipo de ejercicio y contenido de las sesiones educativas (Tabla 1). Tras la firma del consentimiento informado por parte de las participantes en el servicio de Oncología del Hospital Universitario Doctor Peset, el personal de enfermería realizó una entrevista de valoración previa con el fin de recoger variables sociodemográficas, contrastar la información clínica de las historias clínicas de las participantes y valorar sus niveles de salud mental y calidad subjetiva del sueño mediante las escalas y cuestionarios seleccionados. Además, esta evaluación permitió evaluar los criterios de la SF que son autoadministrados. Con el fin de adaptar el programa a las capacidades específicas de las participantes, la fisioterapeuta, asistida por una licenciada en educación física y una especialista en ejercicio físico, evaluó sus capacidades individuales mediante la administración de una serie de pruebas físicas en el lugar donde posteriormente realizaron las sesiones de ejercicio. Tanto la entrevista de valoración por parte del personal de enfermería como las pruebas físicas se repitieron tras la realización de la intervención.

El programa multimodal consistió en sesiones supervisadas de ejercicio físico y educación para la salud. La intervención multimodal de ejercicio físico y educación para la salud consistió en 12 semanas de entrenamiento físico combinado, con dos sesiones semanales de 60 minutos, y seis talleres educativos sobre temas relacionados con la HT, CM y hábitos saludables, de 90 minutos cada uno (Tabla 1).

El ejercicio físico se llevó a cabo en un centro de mayores gestionado por el Ayuntamiento de Valencia, alternando entre exterior e interior en función de las condiciones meteorológicas. Esta rama del programa fue diseñada por un fisioterapeuta, coordinada por un enfermero, y supervisada y ejecutada con la ayuda de un licenciado en educación y un especialista. Se recomendó a las participantes que adaptaran sus capacidades físicas al ejercicio con el fin de evitar lesiones y/o agravamiento de lesiones previas. El ejercicio consistió en un programa de ejercicio comunitario multicomponente supervisado por un fisioterapeuta capacitado [40,41]. Las sesiones constaron de tres secciones diferentes. En primer lugar, hubo una sección de calentamiento y movilidad articular (5-10 minutos). La parte principal de la sesión (de unos 50 minutos de duración) consistió en secciones de tres series que combinaban ejercicios de miembros inferiores y superiores con bandas elásticas, seguidas de una pausa de 120-180 segundos con descanso activo, a base de ejercicios aeróbicos (equilibrio y/o cardiovasculares). Para finalizar, se realizó una sección de vuelta a la calma (3-

5 minutos) con estiramientos estáticos [42]. Se realizó una adaptación progresiva, tomando como referencia el esfuerzo percibido en cada sesión de forma individual, y se calificó en una escala de 0 a 10 (siendo 0 el menor esfuerzo percibido posible y 10 el máximo esfuerzo). En función de estos resultados, se trató de realizar dos semanas de aclimatación (intensidad del ejercicio 4-5 sobre 10), después tres semanas a mayor intensidad (7 sobre 10) y después semanas alternas de máxima intensidad (9-10 sobre 10) y alta intensidad (7-8 sobre 10).

La enfermera impartió cuatro de las seis sesiones de educación para la salud, en concreto las de nutrición, salud mental, dolor e insomnio. La oncóloga impartió una sesión sobre el tratamiento hormonal y sus efectos adversos y el autocuidado. La sesión restante sobre ejercicio físico fue impartida por la fisioterapeuta. El objetivo de estas sesiones fue informar y formar a las participantes sobre temas relacionados directa o indirectamente con su diagnóstico oncológico, los tratamientos recibidos (especialmente el tratamiento hormonal) y los hábitos saludables, con el fin de empoderarlos en el desarrollo de estrategias para mejorar el autocuidado (Tabla 1). Todas las sesiones incluyeron tiempo para el debate y el intercambio de experiencias, opiniones y consultas.

Tabla 1: Características del programa: Información sobre ejercicios físicos y sesiones de educación para la salud	
FÓRMULA FITT PARA EL EJERCICIO FÍSICO	
Frecuencia (F)	Dos veces por semana
Intensidad (I)	Moderada (60-85% frecuencia cardíaca máxima). Intentando que el esfuerzo percibido aumente gradualmente durante el programa
Tipo (T)	Combinada: Aeróbica+fuerza+flexibilidad
Tiempo (T)	10 min calentamiento y movilidad articular + 30-35 min trabajo + 10 min vuelta a la calma. <i>Durante 12 semanas</i>
CONTENIDO DE LAS SESIONES DE EDUCACIÓN	
Sesion 1	Alimentación saludable
Sesion 2	Terapia hormonal
Sesion 3	Ejercicio físico
Sesion 4	Dolor
Sesion 5	Salud mental
Sesion 6	Descanso y sueño

4.1.4. Recogida de datos

Las evaluaciones realizadas antes y después del programa incluyeron las siguientes secciones:

4.1.4.1. Variables sociodemográficas y clínicas:

Las variables de estudio incluyeron características sociodemográficas (edad, estado civil, nivel educativo, situación laboral y de convivencia, número de medicamentos consumidos diariamente) y variables clínicas del cáncer de mama (tiempo desde el diagnóstico, estadio TNM, radioterapia, quimioterapia, tipo de cirugía, tipo de IA y tiempo de tratamiento con IA en meses). El tipo de cirugía, el estadio al diagnóstico y el estado civil fueron dicotomizadas. Según los criterios de [155], la medicación se clasificó como polifarmacia, y la definición de polifarmacia más utilizada es la toma de cinco o más medicamentos.

4.1.4.2. Evaluación del síndrome metabólico y la calidad de vida relacionada con la salud (Artículo I)

- Evaluación del síndrome metabólico

Los cinco criterios de síndrome metabólico (circunferencia abdominal, triglicéridos, HDL, presión arterial sistólica y/o diastólica y glucosa en ayunas) se midieron de acuerdo con la tercera edición del NCEP-ATP III [156] (puntos de corte en el Anexo 1). Los datos necesarios para evaluar, registrar y analizar cada uno de los cinco criterios de SM se obtuvieron utilizando las siguientes herramientas y mediciones: una cinta métrica anatómica Dioche para medir el perímetro abdominal y un medidor de Presión Arterial (PA) de brazo digital OMRONX3; una prueba de sangre que incluía un hemograma completo y una prueba de bioquímica proporcionó los otros parámetros (glucosa en sangre en ayunas, triglicéridos y HDL). Las muestras de sangre se tomaron en ayunas entre las 7:30 a.m. y las 9 a.m. Estas muestras se recolectaron utilizando dos tubos vacutainer (uno para plasma y otro para suero) que contenían EDTA, y se midieron en el laboratorio perteneciente al hospital. Utilizamos un hemograma para asegurarnos de que ninguna de las mujeres tuviera anemia. Para medir los demás datos antropométricos de las participantes se utilizó una báscula de impedancia bioeléctrica Tanita (InnerScan BC545N, Tokio, Japón). Se utilizaron los mismos instrumentos para las mediciones de todas las mujeres, tanto antes como después del programa.

De acuerdo con las definiciones de NCEP-ATP III [156], se evaluó la presencia de síndrome metabólico si cumplían al menos 3 de los 5 criterios (Anexo 1).

Además, para evaluar qué variable clínica y sociodemográfica se asociaba con una mejoría en la EM, dicotomizamos la EM en dos categorías: mujeres cuya EM mejoró (es decir, menos criterios de síndrome metabólico después de la intervención en comparación con el valor inicial), en comparación con mujeres cuyos criterios de síndrome metabólico eran los mismos o eran más altos después de la intervención en comparación con el valor inicial.

- Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud

A los participantes se les administró de forma individual la versión 3.0 del Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (QLQ-C30) de 30 ítems desarrollado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) para evaluar su CV. También se utilizó el módulo específico creado por la misma EORTC para pacientes con CM, el QLQ-BR23, y el EuroQol 5D (EQ-5D). Se utilizaron las versiones en español de las tres escalas, adaptadas a nuestra área geográfica con autorización previa.

La escala QLQ30 consta de cinco escalas funcionales, nueve escalas o ítems de síntomas y una escala de estado de salud global. Todas las medidas de escala/ítem único se puntúan de 0 a 100. Una puntuación alta en la escala de estado de salud/calidad de vida funcional y global representa un nivel alto o saludable de funcionamiento y una alta calidad de vida, mientras que una puntuación alta en una escala de síntomas representa un alto nivel de sintomatología. Además, siguiendo la propuesta de [157], también se calculó la Puntuación Total del EORTC QLQ-C30, calculada a partir de la media de 13 de las 15 escalas del QLQ-C30 (no se incluyen la escala de Calidad de Vida Global ni la escala de Impacto Financiero). Antes de calcular la media, se deben invertir las escalas de síntomas para obtener una dirección uniforme para todas las escalas. La forma correcta de operacionalizar esta variable según la misma referencia es la siguiente: $\text{Funcionamiento Físico} + \text{Funcionamiento de Rol} + \text{Funcionamiento Social} + \text{Funcionamiento Emocional} + \text{Funcionamiento Cognitivo} + (100 - \text{Fatiga}) + (100 - \text{Dolor}) + (100 - \text{Náuseas_Vómitos}) + (100 - \text{Disnea}) + (100 - \text{Alteraciones_del_Sueño}) + (100 - \text{Pérdida_De_Apetito}) + (100 - \text{Estreñimiento}) + (100 - \text{Diarrea}) / 13$.

El módulo de calidad de vida específico para pacientes con cáncer de mama (QLQ-BR23) cuenta con 23 ítems divididos en cuatro escalas funcionales: Escala de imagen corporal (4 ítems), Funcionamiento sexual (2 ítems), Disfrute sexual y Preocupación por el futuro con solo 1 ítem; y cuatro escalas de síntomas: Movilidad del brazo (3 ítems), Síntomas mamarios (4 ítems), Efectos secundarios de la terapia sistémica (7 ítems), más un ítem sobre preocupación por la caída del cabello.

También se utilizó la escala EQ-5D para comparar los hallazgos obtenidos con el QLQ30 y el QLQ-BR23. El EQ-5D [98] es un instrumento genérico para medir la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que puede administrarse tanto a individuos relativamente sanos (población general) como a grupos de pacientes con diferentes patologías. Consta de cinco dimensiones (Movilidad, Autocuidado, Actividades habituales, Dolor y malestar, Ansiedad y depresión), cada una con cinco niveles de gravedad que se describen mediante afirmaciones apropiadas para esa dimensión. El EQ5D también tiene una segunda parte, en la que se puntúa de 0 a 100 la autopercepción que las mujeres tienen de su salud.

4.1.4.3. Evaluación del síndrome de fragilidad, síntomas de ansiedad y depresión y la calidad subjetiva del sueño (Artículo II)

- Evaluación del síndrome de fragilidad

El síndrome de fragilidad se evaluó según los criterios de Fried. Se evaluaron cinco criterios, con un punto de corte de tres o más de estos para el diagnóstico de fragilidad [57]. Además, siguiendo las recomendaciones de Fried [57], se consideraron robustas aquellas mujeres que no cumplían ningún criterio en el momento de las evaluaciones, y prefrágiles aquellas que cumplían uno o dos criterios [57]. Los cinco criterios con sus respectivos puntos de corte propuestos por Fried fueron los siguientes: (i) pérdida de peso no intencional de 4,5 kg o más en el último año; (ii) agotamiento autoinformado, evaluado mediante la pregunta: "¿Con qué frecuencia en la última semana sintió que todo lo que hizo le causó fatiga?" (esto se consideró positivo cuando la respuesta de los participantes fue "a menudo" o "la mayoría de las veces" y negativo cuando fue "nunca" o "a veces"); (iii) baja actividad física, evaluada con el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), validado al español (este criterio se consideró positivo cuando las Kcal consumidas por semana de actividad física fueron menores de 270); (iv) lentitud motora, calculada mediante el test de marcha de 4,6 m, con punto de corte establecido en 6 s para participantes con una altura $\geq 1,59$ m y en 7 s para participantes con una altura $< 1,59$ m; (v) baja fuerza muscular. La condición muscular global se calculó con base en la fuerza de prensión manual medida con un dinamómetro modelo Jaymar (Preston., Jackson, MS, USA). Los puntos de corte se ajustaron según el IMC de los participantes, considerándose positivo un punto de corte de 17 o menos para las mujeres con un IMC de 23 o menos, un punto de corte de 17,3 o menos para aquellas con un IMC de entre 23,1 y 26, un punto de corte de 18 o menos para aquellas con un IMC de entre 26,1 y 29 y un punto de corte de 21 o menos para aquellas con un IMC superior a 29 [57].

La fragilidad, definida mediante el fenotipo de fragilidad basado en los criterios de Fried, clasificó a los individuos como prefrágiles si cumplían menos de tres, o frágiles si cumplían tres o más. Los participantes que no cumplían ningún criterio se clasificaron como robustos [57]. Todas las mediciones fueron realizadas por miembros especializados del Departamento de Fisioterapia y Enfermería de la Universidad de Valencia (Valencia, España), mediante un cuestionario con instrucciones detalladas.

- Evaluación de los síntomas de ansiedad y depresión

Para medir los niveles de ansiedad y depresión de nuestras participantes se utilizó la Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg, validada al español [82]. Este cuestionario utiliza dos subescalas para discriminar entre el diagnóstico de ansiedad y depresión, una para cada entidad. Cada uno de los dos apartados de la escala está compuesto por 9 ítems con respuesta dicotómica (SÍ o NO) para determinar si el sujeto ha tenido alguno de los síntomas señalados en las últimas dos semanas. 0 es la puntuación mínima para cada una de las dos subescalas, y 9 es el máximo grado posible de gravedad del problema. Los puntos de corte son 4 o más ítems o respuestas afirmativas para la escala de ansiedad, y 2 o más para la escala de depresión. La puntuación

media de la escala de Goldberg también se puede evaluar a partir de estas dos subescalas. La fiabilidad reportada de la escala de Goldberg se determinó mediante el coeficiente alfa de Cronbach para la subescala de ansiedad obteniendo un valor de 0,75, que se considera aceptable. La subescala de depresión obtuvo un valor de 0,80, que se considera bueno. Un estudio previo en población no oncológica reportó que la versión en español de esta escala tuvo una confiabilidad evaluada por los coeficientes alfa de Cronbach de 0.73 para la subescala de ansiedad y de 0.78 para la subescala de depresión, ambos considerados aceptables [158].

- Evaluación de la calidad subjetiva del sueño

La calidad subjetiva del sueño de las pacientes se evaluó mediante una herramienta validada: la Escala de Insomnio de Atenas [83]. Esta herramienta psicométrica autoadministrada ha sido validada en población española [159]. La escala de Atenas se divide en ocho preguntas, cinco de las cuales evalúan el sueño nocturno y las tres últimas evalúan la funcionalidad diurna de los encuestados. Cada pregunta se puntúa de 0 (ausencia total de problemas en ese ítem) a 3 (nivel máximo de insatisfacción o deterioro en ese ítem por parte de los encuestados). El punto de corte para el diagnóstico de insomnio es de 6 puntos o más en la escala [160]. En la literatura, se ha reportado que el coeficiente alfa de Cronbach para la escala de insomnio de Atenas en población española fue de 0,89 y 0,78 [161], para pacientes y población general, respectivamente.

4.1.5. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se presentaron con la media y desviación típica (DE), y las variables categóricas con el valor absoluto y el porcentaje correspondiente. En cuanto al análisis bivalente, se confirmó la normalidad de las variables cuantitativas y su homogeneidad de varianzas entre los diferentes grupos analizados mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y gráficos Q-Q, y la prueba de Levene, respectivamente.

En el análisis inferencial, se realizaron pruebas entre muestras relacionadas (mismas mujeres antes y después del programa) y entre grupos independientes (mujeres con diferentes características dentro de la muestra). En cuanto a los análisis realizados entre muestras relacionadas, se utilizaron pruebas paramétricas de medias pareadas en el caso de que las variables cuantitativas tuvieran una distribución normal y homogeneidad de varianzas, y la prueba no paramétrica de Wilcoxon cuando las variables no tuvieran una distribución normal o no tuvieran homogeneidad de varianzas. Además, en este análisis pre-post se analizaron las variables cualitativas entre sí, utilizando el test de McNemar para analizar las diferencias en variables categóricas dicotómicas, y el test de homogeneidad marginal para variables categóricas en las que una de ellas presentaba tres o más categorías. Respecto a los análisis entre grupos independientes, se utilizó el test T de Student o ANOVA cuando las variables cuantitativas en cuestión presentaban una distribución normal (en función de si dos o más grupos presentaban variables cualitativas), y el test no paramétrico U de Mann-Whitney o el

test de Kruskal-Wallis en los distintos casos (en función de si dos o más grupos presentaban variables cualitativas).

Se realizaron correlaciones entre variables cuantitativas. En el caso de variables con distribución normal se utilizó el test de correlación de Pearson, y cuando una de las dos variables no presentaba una distribución normal se utilizó la correlación Tau de Kendall.

En el artículo I se utilizaron análisis de regresión logística para predecir las probabilidades de los diferentes factores sociales y de salud que podrían estar asociados con una mejoría en la EM después de la intervención. Los resultados, expresados como odds ratios (OR), intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) y significación estadística (p), se estimaron para cada variable asociada significativamente con los análisis bivariados.

En el artículo II utilizamos modelos de regresión lineal para examinar la asociación entre los distintos factores sociales y de salud que pudieran estar asociados a las puntuaciones en las subescalas de depresión de Goldberg, ansiedad de Goldberg, Criterios de Athens y FS en un modelo de regresión lineal multivariable. Para ello, se seleccionaron las variables que resultaron significativas en el análisis bivalente y aquellas que clínicamente tienen una relación demostrada con estas variables dependientes con evidencia sólida. Además, se realizó un análisis de regresión multivalente mediante el Trazo de Pillai para analizar la relación de estas variables predictoras con estas variables de resultado en su conjunto [162,163]. Se estimaron los coeficientes beta no estandarizados y estandarizados, los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y la significación estadística (p) para cada variable predictora. Todas las pruebas estadísticas se consideraron estadísticamente significativas en el nivel $p < 0,05$.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 29.0 (Inc., Chicago, IL, EE. UU.) licenciado por la Universidad de Valencia.

4.2. Metodología cualitativa (Artículo III)

Para el tercer artículo se empleó metodología cualitativa. El objetivo específico de este estudio fue describir la experiencia de las mujeres posmenopáusicas que recibieron tratamiento con Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) y los beneficios de un programa multimodal de ejercicio físico y educación para la salud en comparación con la atención habitual, tanto desde la perspectiva individual de cada participante como desde la visión colectiva construida en conjunto.

.

4.2.1. Diseño de estudio

Para alcanzar este objetivo, se optó por un diseño cualitativo descriptivo de enfoque fenomenológico [164]. Los datos fueron obtenidos a través de entrevistas semiestructuradas realizadas de manera presencial. El estudio se presentó siguiendo las pautas establecidas para la presentación de informes de investigaciones cualitativas, COREQ [165].

4.2.2. Participantes y entorno

La población a estudio estuvo formada por mujeres con diagnóstico de CM localizado en tratamiento con TH en el momento de la entrevista, que participaban en el programa multimodal de ejercicio físico y educación para la salud para mujeres que se ofrece como terapia oncológica complementaria.

Además de los criterios de inclusión para el programa, comunes a los dos artículos de metodología cuantitativa (Artículos 1 y 2), para ser entrevistadas las mujeres debían haber asistido al menos al primer mes completo del programa de ejercicio y a dos de las sesiones educativas: nutrición y TH y sus efectos adversos. En primer lugar, se entrevistó a las diez participantes de un primer grupo piloto del programa. Tras analizar dichas entrevistas, y teniendo en cuenta la información relevante que debían aportar las nuevas participantes, se entrevistó posteriormente a las mujeres que presentaban más efectos adversos hasta alcanzar la saturación de los datos, facilitando así el muestreo intencional teórico. La saturación de los datos se alcanzó tras cinco entrevistas adicionales del primer grupo intervención del programa (tras el primer grupo piloto de diez pacientes).

4.2.3. Recogida de datos

Los datos sociodemográficos de las entrevistadas (edad, estado civil, nivel de estudios, tipo de terapia hormonal, tiempo de tratamiento, tipo de cirugía y antecedentes de salud mental) se obtuvieron mediante el acceso a sus historias clínicas tras la autorización previa del comité de ética del Hospital Dr. Peset, y de la información obtenida de una evaluación previa de cada participante. Las primeras cuatro entrevistas fueron realizadas por PC (varón, estudiante de doctorado, RN) y VSM (mujer, doctora, MHN, RN), con el fin de estandarizar el abordaje de los entrevistados. VSM realizó dos entrevistas mientras PC estaba presente, y PC realizó dos entrevistas mientras VSM estaba presente. Las otras entrevistas fueron realizadas posteriormente por PC, quien tomó notas de campo cuando fue necesario. Todas las entrevistas se realizaron y analizaron en español; las citas seleccionadas que mejor ilustraban cada tema y subtema fueron traducidas por un traductor nativo acreditado de inglés.

PC se encargó de reunirse individualmente con las participantes para las entrevistas, abordando a cada uno en persona y acordando la fecha y hora más convenientes. Ninguno de los participantes potenciales se negó a ser entrevistado. Las entrevistas se realizaron en el lugar donde recibían los talleres de educación para la salud cada semana, de modo que ya conocían el lugar y sabían cómo acceder a él. Las entrevistas duraron entre 25 y 75 min.

Todas las entrevistas fueron grabadas en audio después de que cada participante leyera y firmara el formulario de consentimiento informado. Cada participante recibió los datos de contacto del primer autor para que pudiera responder cualquier pregunta sobre el estudio. Las entrevistas fueron anonimizadas y a cada participante se le asignó un número en función del

orden de participación. El guión fue consensuado por PC y VSM con base en la literatura [32,106] y se describe en el archivo complementario 1. Incluía preguntas abiertas para invitar a las participantes a describir su experiencia como pacientes que reciben atención habitual y el impacto de una intervención terapéutica complementaria a la atención habitual. El guión no se modificó durante la recolección de datos. Las entrevistas se realizaron entre febrero y junio de 2023.

4.2.4. Análisis estadístico

Se llevó a cabo el análisis de contenido deductivo adecuado al diseño del estudio [166–168]. Con el fin de triangular el análisis y evitar posibles sesgos provocados por las expectativas e ideas preconcebidas del primer autor, CB se incorporó al equipo de investigación en ese momento, sin haber participado en ninguna de las etapas anteriores del estudio. Los tres investigadores analizaron previamente los textos; las dos primeras entrevistas fueron analizadas de forma independiente por los tres investigadores y agrupadas. Las otras 13 fueron analizadas posteriormente de forma aleatoria por PC y VSM o CB, y nuevamente agrupadas mediante discusión y consenso en varias reuniones de equipo. Cuando surgieron desacuerdos en la codificación, se resolvieron por consenso entre los tres investigadores. La información se codificó para organizar las unidades de significado, categorías, subtemas y temas. El paquete de software ATLAS.ti (versión 9) se utilizó para apoyar nuestro análisis de datos.

4.2.5. Reflexividad de las autoras

El estudio surgió del interés del equipo investigador por conocer las experiencias de estas mujeres a un nivel más personal e individual. Las investigadoras contaban con formación previa en investigación cualitativa obtenida en cursos de máster y doctorado (PC y CB), y VSM contaba con formación y experiencia previa en la realización de estudios cualitativos. Las entrevistas fueron realizadas por PC, que ya había conocido a las entrevistadas durante las evaluaciones iniciales en el programa y algunos de sus talleres, lo que fomentó la confianza y seguridad en el proceso de comunicación, y por VSM, a quien las participantes no habían conocido hasta que tuvieron lugar las entrevistas. Una vez redactado el manuscrito, se envió a tres de las participantes para validar los hallazgos del grupo.

CAPÍTULO V. RESULTADOS

5.1. Artículo I

5.1.1. Datos sociodemográficos y clínicos

Durante la fase de reclutamiento (septiembre de 2023 y abril de 2024) se propuso la participación en el programa a un total de 90 pacientes con CM que cumplían los criterios de inclusión seleccionados para este estudio. Estos participantes fueron agrupados en cuatro grupos sucesivos a lo largo del tiempo (entre diciembre de 2023 y julio de 2024). Finalmente, 53 de los 56 participantes completaron con éxito todo el programa (3 de ellos no pudieron participar por problemas familiares no relacionados con el programa). La edad media de los 56 participantes que acudieron a la valoración pre-intervención fue de $67,16 \pm 4,80$ años. Los participantes llevaban una media de $28,8 \pm 3,65$ meses en tratamiento con IA y habían sido diagnosticados $32,93 \pm 3,19$ meses antes. Como se muestra en la Tabla 2, más de la mitad de los participantes estaban casados ($n = 32$ (57,1%) y solo el 21,4% vivía solo. Un total de 53,6% cumplió los criterios de polifarmacia. Con respecto al uso de medicamentos relacionados con el síndrome metabólico, 26 mujeres (46,4%) tomaban un antihipertensivo, 32 (57,1%) un agente hipolipemiante, 6 mujeres (10,7%) un medicamento contra la hipertrigliceridemia, 6 mujeres (10,7%) un antidiabético oral (ADO) y 1 estaba en terapia con insulina. En cuanto a los tipos de IA que tomaban las mujeres, el más frecuente era Anastrozol, tomado por 41 mujeres (73%). Un total de 11 tomaban (19,6%) Letrozol y 4 (7,1%) Exemestano. Un total de 53 mujeres completaron el programa. La asistencia media a las sesiones de ejercicio fue del $89,3\% \pm 10,0$ y en los talleres de educación para la salud fue de $94,3\% \pm 11,3$.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de todos los participantes que iniciaron el programa.

Número total de mujeres que iniciaron el programa (n=56)	
Variables demográficas	
Edad, años	
Media (DE)	67.16±4.80
Rango	60-78
Situación laboral	
Jubilada	35 (62.5)
Activa	5 (8.9)
Desempleada	16 (28.6)
Estado civil	

Casada	32 (57.1)
Viuda	9 (16.1)
Divorciada	8 (14.3)
Soltera	7 (12.5)
Variables médicas	
Estadía del CM al diagnóstico	
IA	34 (60.7)
IIA	12 (21.4)
IIB	10 (17.9)

Los valores representan la media (DE) o frecuencias (n, %).

5.1.2. Evaluación del síndrome metabólico y variables sociodemográficas y clínicas

El número de medicamentos diarios que tomaban las mujeres ($Rho = 0,292$, $p = 0,034$, prueba de correlación de Spearman, (Figura 5 A), así como el IMC antes de la intervención ($Rho = 0,439$, $p = 0,01$, prueba de correlación de Spearman, (Figura 5 B), se correlacionaron directamente con el número de criterios de DE antes de la intervención.

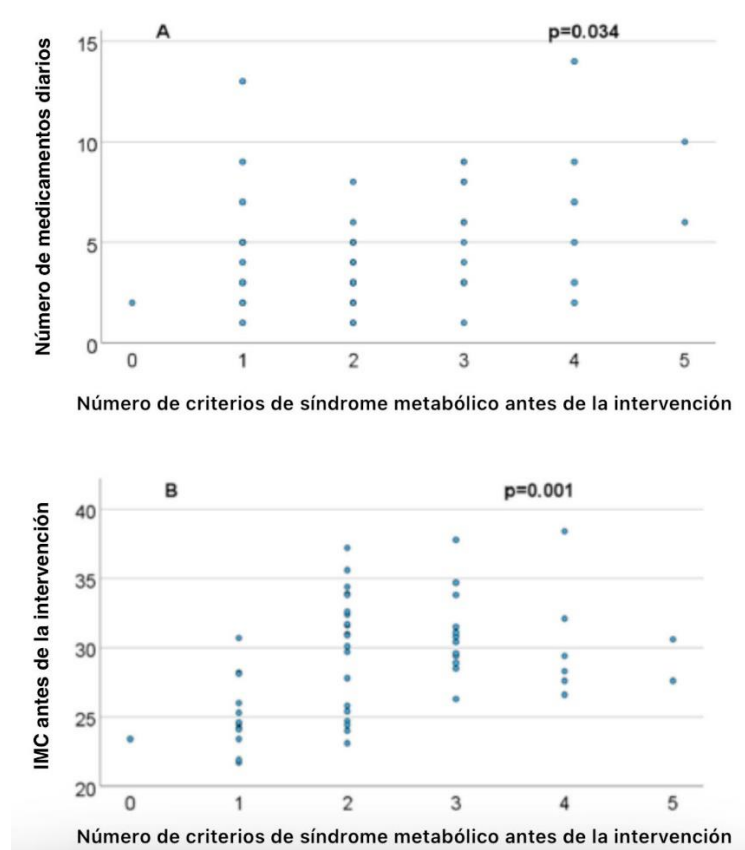


Figura 5. (A) Correlación entre el número de medicación diaria y el número de criterios de síndrome metabólico antes de la intervención. **(B)** Correlación entre el IMC (índice de masa corporal) antes de la intervención y el número de criterios de síndrome metabólico antes de la intervención.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad de las mujeres entre ambos grupos ($p = 0,949$, test de Mann-Whitney) ni correlación entre la edad y el número de criterios de síndrome metabólico que cumplían las mujeres antes del programa ($Rho = -0,090$, $p = 0,520$, test de correlación de Spearman). No hubo diferencias en los criterios de síndrome metabólico según el estado civil de las pacientes ($p = 0,616$, test de Kruskal-Wallis). El síndrome metabólico no se asoció con el tipo de IA ($p = 0,297$, test de Kruskal-Wallis), ni con el estadio al diagnóstico ($p = 0,199$, test de Kruskal-Wallis), ni con haber recibido quimioterapia previa o no ($p = 0,084$, Mann-Whitney) y tampoco con el tipo de cirugía dicotomizada ($p = 0,500$, Mann-Whitney). No se encontraron correlaciones significativas entre el número de criterios de síndrome metabólico y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico ($Rho = 0,026$, $p = 0,855$, prueba de correlación de Spearman). Tampoco con el tiempo que las mujeres llevaban en tratamiento con IA ($Rho = -0,103$, $p = 0,462$, prueba de correlación de Spearman).

5.1.3. Cambios en el síndrome metabólico después de la intervención

Se encontraron diferencias significativas en el número de criterios de SM cumplidos al final del programa respecto al inicio ($p < 0,001$). En concreto, tras la intervención se produjo una reducción media de 0,7 parámetros de SM ($2,3 \pm 1,1$ pre y $1,6 \pm 1,1$ post). Al analizar individualmente cada criterio de SM, encontramos diferencias significativas en la media de presión arterial (PA) (presión arterial sistólica antes $143,3 \pm 21,9$ y presión arterial sistólica después $132,3 \pm 21,4$; $p < 0,001$) y PA ($98,47 \pm 10,12$ antes $96 \pm 9,31$ y después; $p < 0,001$) pero no en las medias de Triglicéridos, Glucosa en Ayunas y HDL.

Hubo una diferencia significativa ($p = 0,002$) en la presencia de síndrome metabólico después del programa en comparación con su presencia al inicio del estudio (Figura 6).

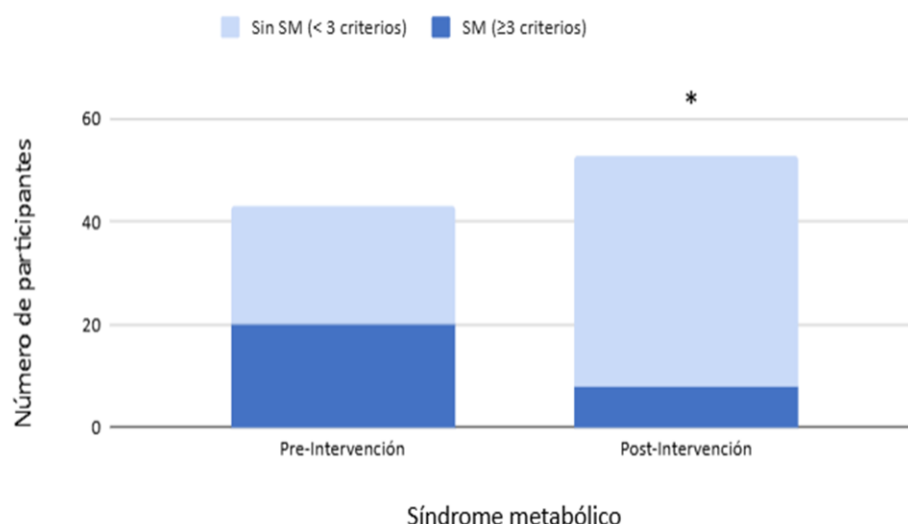


Figura 6. Evaluación del síndrome metabólico en función de la presencia del número de criterios después del programa comparado al inicio. SM: síndrome metabólico. Se evaluó la presencia de síndrome metabólico si cumplían al menos 3 de los 5 criterios según las definiciones del NCEP-ATP III [156] (*diferencia significativa obtenida con la prueba de McNemar; $p = 0,002$).

De manera similar, se obtuvo una reducción estadísticamente significativa después de la participación en el programa en los parámetros individuales dicotómicos (con sus puntos de corte para SM) para PA, PA y triglicéridos, pero no para glucosa en ayunas o HDL (Tabla 3).

Tabla 3. Síndrome metabólico y los diferentes parámetros que lo componen antes y después del programa ($n = 53$)

Variables de resultado	Pre-Intervención		Post-Intervención		p Valor*
	(Prevalencia)		(Prevalencia)		
	No	Yes	No	Yes	
Síndrome Metabólico					
Cumplimiento de 3 o más criterios de Síndrome Metabólico	33	20	45	8	0,002
Análisis de cada criterio de Síndrome Metabólico por separado					

Presión Arterial	9	44	30	23	<0.001
Presión arterial sistólica	11	42	31	22	<0.001
Presión arterial diastólica	17	36	35	18	<0.001
Perímetro abdominal	8	45	18	35	0.002
Glucosa en ayunas	47	6	48	5	1
HDL	38	15	37	16	1
Triglicéridos	41	12	48	5	0.016

*Se obtuvo con la prueba de McNemar. (HDL: lipoproteína de alta densidad).

Además, después de la intervención, hubo cambios antropométricos significativos en el IMC ($p < 0,001$), el peso corporal ($p = 0,008$), el porcentaje de masa muscular ($p = 0,008$), el porcentaje de grasa corporal ($p < 0,001$) y el número de participantes que cumplieron los criterios de peso normal para su IMC (de 12 (22,6%) a 16 (30,2%); $p = 0,034$). Tres de los siete participantes que eran fumadores del total de mujeres participantes habían dejado de fumar.

5.1.4. Cambios en la calidad de vida después de la intervención

Se observaron efectos positivos significativos en la calidad de vida después de la intervención en la puntuación total del EORTC QLQ-C30 ($84,00 \pm 12,5$ antes del programa, $90,24 \pm 8,73$ después del programa; $p = 0,001$). También se encontraron diferencias positivas estadísticamente significativas en el estado de salud global ($p = 0,001$) y en todas las puntuaciones de la escala funcional para QLQ-C30 (Tabla 4). Se encontraron diferencias negativas para los ítems relacionados con los síntomas después de la intervención, para la fatiga, las náuseas, los vómitos, el dolor, la disnea, el estreñimiento y las dificultades económicas, y no se observaron diferencias para la diarrea, la pérdida de apetito y el insomnio (Tabla 4). Según el manual de puntuación del cuestionario EORTC QLQ-C30, un cambio de 10 puntos o más se considera un cambio clínicamente significativo de moderado a grande [157]. Se observaron cambios de 10 puntos o más tanto en el estado de salud global como en la subescala de dolor (Tabla 4).

Tabla 4: Variables de resultado de la calidad de vida relacionada con la salud (EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR 23) y diferencias estimadas en *p* Valores antes y después del programa (n = 53)

Variables de resultado	Post-Intervención:		
	Pre- Intervención: Media (DE)	Media (DE)	p Valor*
QLQ-30			
Status de salud global	71.8±15.87	82.1±14.29	0.001
Escala funcionales			
Funcionamiento físico	87.6±13.98	94.4±8.13	0.001
Rol funcional	92.1±17.83	97.5±7.59	0.002
Funcionamiento emocional	78.9±22.76	86.3±15.85	0.002
Funcionamiento cognitivo	79.5±21.05	86.1±14.64	<0.001
Funcionamiento social	90.5±19.77	96.6±9.39	0.040
Escala de sintomatología			
Fatiga	21.6±22.20	14±16.33	0.001
Náusea y vómitos	3.5±11.52	0.3±2.34	0.027
Dolor	35±27.40	21.4±21.76	0.001
Disnea	16.3±25.02	10±16.70	0.011
Insomnio	25.7±33.74	23.2±31.06	0.671
Pérdida de apetito	4.4±13.15	1.9±7.78	0.216
Estreñimiento	22±32	13.2±25.59	0.015
Diarrea	8.2±20.57	3.8±15.54	0.072
Dificultades económicas	8.6±17.69	3.2±13.53	<0.001
QLQ-BR23			
Funcionamiento			
Imágen corporal	87.9±16.76	92.9±14.91	<0.001
Funcionamiento sexual	85.8±21.52	83.1±21.52	0.412
Disfrute sexual	83.7±29.68	81.2±28.88	0.636

Perspectivas de futuro	70.4±31.18	81.2±24.91	0.002
Escalas de sintomatología			
Efectos adversos de terapias sistémica	19.8±13.91	12.4±11.02	<0,001
Síntomas en el pecho	12.5±13.69	7.3±8.74	<0.001
Síntomas en el brazo	16.1±16.98	9.2±13.33	0.002
Decepción por la caída del pelo	15.1±28.92	6.9±19.98	0.014

*Se obtuvo con el Test de Wilcoxon. (DE: Desviación Estándar; QLQ: Cuestionario de Calidad de Vida; BR: Mama).

Con el cuestionario específico para cáncer de mama (QLQ-BR23) se obtuvieron efectos positivos en las puntuaciones de la escala funcional imagen corporal ($p < 0,001$) y perspectiva de futuro ($p = 0,002$) y no para el funcionamiento sexual y el disfrute sexual (Tabla 3). Se encontró una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de los ítems en las cuatro subsecciones de las puntuaciones de los síntomas (Tabla 3).

De igual forma, se obtuvieron efectos significativos en la escala EQ5D, tanto en la suma de las cinco dimensiones (Movilidad, Autocuidado, Actividades habituales, Dolor y malestar, Ansiedad y depresión) ($p < 0,001$) como en la autopercepción de la salud de la mujer puntuada de 0 a 100 ($p < 0,001$).

5.1.5. Relación entre las características sociodemográficas y clínicas y la mejoría del síndrome metabólico

El análisis de regresión logística se puede utilizar para evaluar los efectos de varios factores simultáneamente que probablemente estén relacionados con la mejora de la EM a lo largo del tiempo, definida como una reducción en el número de criterios de EM cumplidos después del programa en comparación con el número de criterios de EM al inicio. La mejora o no de los criterios de EM después de la intervención fue la variable dependiente en los análisis de regresión logística.

También se utilizó el análisis de regresión logística para determinar el papel de posibles factores de confusión como la edad, el estado civil dicotomizado, el porcentaje de asistencia a sesiones de formación y educación sanitaria, el tratamiento quimioterapéutico dicotomizado, el tipo de cirugía dicotomizada, el número de fármacos, el IMC, el tiempo con IA y el tiempo desde el diagnóstico oncológico, la puntuación total del QLQ30, el estado de salud global del QLQ30 y la puntuación total del 5Q5D antes del programa, y la mejora o no después del programa (Tabla 5). Al seleccionar la variable dicotómica mejora de la EM (disminución del número de criterios) o no (estable/aumento del número de criterios) como variable dependiente, encontramos efectos significativos para el estado civil dicotomizado (IC del 95%: 1,728-

131,615, $p = 0,014$), y el porcentaje de asistencia a sesiones de educación sanitaria (IC del 95%: 1,010-1,211, $p = 0,029$). Las demás variables no mostraron efecto significativo (Tabla 5).

Tabla 5: Modelo de regresión logística: variables clínicas asociadas a la variable de resultado (progresión o no del síndrome metabólico en el seguimiento).

Variables	<i>p</i> Valor	Exp (B)	95% CI	
			LI	LS
Edad	0.328	-0.089	0.766	1.093
Estado civil	0.014*	2.713	1.728	131.615
Porcentaje de sesiones de entrenamiento	0.403	-0.046	0.858	1.063
Porcentaje de sesiones de educación para la salud	0.029*	0.101	1.010	1.211
IMC	0.363	-0.101	0.727	1.124
Número de fármacos	0.063	0.370	0.980	2.139
Tabaquismo	0.244	1.862	0.280	148.032
Tiempo desde el diagnóstico oncológico	0.405	0.030	0.960	1.105
Tiempo con IA	0.244	-0.045	0.885	1.031
Quimioterapia	0.492	-0.659	0.079	3.388
Tipo de cirugía	0.448	0.906	0.238	25.785

Estadistado	0.200	-1.257	0.042	1.945
QLQ30 puntuación total	0.055	0.101	0.998	1.227
Estado de salud global QLQ30	0.730	-0.011	0.929	1.053
Q5QD puntuación total	0.148	-2.954	0.001	2.852

(AI: inhibidores de la aromatasa; IMC: índice de masa corporal; LL: límite inferior; UL: límite superior). X² Hosmer–Lemeshow = 7,377, Sig. = 0,497. “Exp (B)”, es la razón de probabilidades, es el cambio previsto en las probabilidades para un aumento unitario en el predictor. “exp” se refiere al valor exponencial de B. * indica valor estadístico significativo en p-Valor < 0.05.

5.2. Artículo II

5.2.1. Datos sociodemográficos y clínicos

En este segundo artículo, con el objetivo de valorar si la intervención mejoraba el síndrome de fragilidad y/o los síntomas de ansiedad, depresión e insomnio se excluyó a las participantes que no cumplían ninguno criterio de fragilidad y puntuaba 0 en sintomatología de ansiedad, depresión e insomnio en la valoración basal. La edad media de las 52 participantes fue de 66,96 ± 5,05 años. Las participantes tenían un tiempo medio desde su diagnóstico de cáncer de mama oncológico de 40,12 ± 31,55 meses. En cuanto al tiempo que llevaban en tratamiento hormonal con IA, la media fue de 29,02 ± 23,89 meses. Treinta y una de las mujeres estaban casadas (59,6%) y el 23,1% vivía sola (Tabla 6). En cuanto a la ingesta de medicación, 25 de las mujeres (48,1%) tomaban cinco o más medicamentos al día, es decir, cumplían criterios de polifarmacia. Respecto al uso de medicamentos específicamente relacionados con la salud mental, nueve mujeres (17,3%) tomaban ansiolíticos, quince mujeres (28,8%) tomaban antidepresivos y siete mujeres (13,5%) tomaban pastillas para dormir. En cuanto al tipo de IA que tomaban, el más utilizado fue anastrozol con 41 mujeres (67,3%), y el menos frecuente exemestano con 4 participantes (5,8%). Se obtuvo un alto nivel de adherencia al programa por parte de las mujeres, tanto al entrenamiento físico (89,18% ± 10,03) como a las charlas y debates grupales sobre educación para la salud (94,3% ± 11,3).

Tabla 6: Características demográficas y clínicas**Variables demográficas y clínicas** Número total de mujeres que realizaron el programa (n=52)

Edad, años	
Media (DE)	66.96 ± 5.05
Rango	60-78
Situación laboral	
Jubilada	33 (63.5%)
Activa	4 (7.7%)
Desempleada	15 (28.8%)
Estado civil	
Casada	31 (59.6%)
Viuda	7 (13.5%)
Divorciada	7 (13.5%)
Soltera	7 (13.5%)
Variables clínicas	
Estadía de CM	
IA	30 (57.7%)
IIA	11 (21.2%)

IIB	11 (21.2%)
Quimioterapia previa	
Si	21 (37.5%)
No	35 (62.5%)
Tipo de cirugía	
Conservadora	44 (78,6%)
Mastectomía	12 (21,4%)
Los valores representan la media (DE) o frecuencias (n, %)	

5.2.2. Cambios en la fragilidad después del programa

Se observaron diferencias significativas en el número de criterios de FS cumplidos entre el inicio y el final del programa ($p < 0,001$). En particular, hubo una reducción media de 1,2 criterios de FS ($1,8 \pm 1,01$ pre y $0,4 \pm 0,64$ post). Analizando cada criterio por separado y considerando los puntos de corte y las condiciones que componen los criterios (ver Metodología Sección 4.1.4.3.), se observaron diferencias significativas para Debilidad, Baja actividad física, Velocidad de marcha lenta y Baja fuerza muscular (Tabla 7). En la pregunta sobre debilidad autopercebida, 12 de las mujeres respondieron “nunca” antes del programa, y 35 de las mujeres lo hicieron después ($p < 0,001$). La media obtenida antes y después del programa en las pruebas que evaluaron Baja actividad física ($794,4 \pm 837,39$ pre y $2564,5 \pm 1233,35$ post; $p < 0,001$), Velocidad de marcha lenta ($4,93 \pm 1,29$ pre y $4,32 \pm 0,86$ post; $p = 0,004$) y Criterios de fuerza muscular baja ($18,3 \pm 4,58$ pre y $21,7 \pm 5,22$ post; $p < 0,001$) también mostraron diferencias significativas. No se encontraron diferencias significativas para Pérdida de peso involuntaria ($p = 1$) (Tabla 7).

Tabla 7. Recuento de criterios del síndrome de fragilidad al inicio y después del programa.

Variables	Pre-Intervención: Prevalencia (%)		Post-Intervención: Prevalencia (%)		p-Valor
	No	Si	No	Si	
Pérdida de peso involuntaria	47 (90.4%)	5 (9.6%)	48 (92.3%)	4 (7.7%)	1
Debilidad	31 (59.6%)	21 (40.4%)	47 (90.4%)	5 (9.6%)	<0.001*
Baja actividad física	32 (61.5%)	20 (38.5%)	51 (98.1%)	1 (1.9%)	<0.001*
Velocidad de marcha lenta	42 (80.8%)	10 (19.2%)	51 (98.1%)	1 (1.9%)	0.004
Baja fuerza muscular	18 (34.6%)	34 (65.4%)	38 (73.1%)	14 (26.9%)	<0.001*

*Obtenido con la prueba de McNemar.

Hubo una diferencia significativa en el número de mujeres robustas, prefrágiles y frágiles después del programa en comparación con la presencia al inicio. Seis mujeres no cumplieron ningún criterio de FS (robusto) antes de la intervención (11,5%) y 33 mujeres (63,5%) sí lo hicieron después. Un total de 33 (63,5%) mujeres cumplieron uno o dos criterios de FS (prefrágiles) antes de la intervención, 18 (34,6%) lo hicieron después y 13 (25%) mujeres cumplieron tres o más criterios de FS (frágiles) antes de la intervención y 1 (1,9%) lo hizo después ($p < 0,001$). (Figura 7 A).

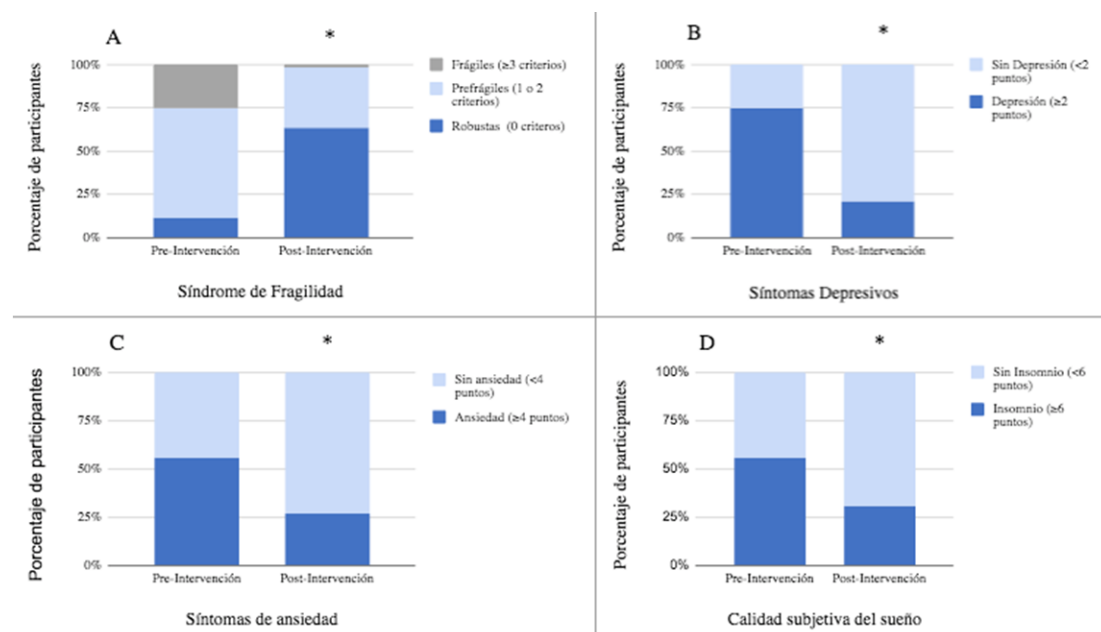


Figura 7. (A) Evaluación del síndrome de fragilidad en función de la presencia del número de criterios después del programa comparado al inicio. FS: síndrome de fragilidad. La clasificación como robusto, prefrágil o frágil se basó en la clasificación de Fried del fenotipo físico del síndrome de fragilidad [57] (ver también Metodología Sección 4.1.4.3. Evaluación del síndrome de fragilidad). (B) Evaluación del diagnóstico de depresión según los criterios de la subescala de depresión de Goldberg antes y después del programa [82]. (C) Evaluación del diagnóstico de ansiedad según los criterios de la subescala de ansiedad de Goldberg antes y después del programa [82]. (D) Evaluación del diagnóstico de insomnio según los criterios de la escala subjetiva de calidad del sueño de Atenas [83] (ver también Metodología Sección 4.1.4.3.) (* diferencia significativa obtenida con la prueba de McNemar; $p < 0,001$).

5.2.3 Cambios en la salud mental después del programa

La puntuación total de la escala de Goldberg fue significativamente menor después de la intervención en comparación con el valor inicial (7,50 (7,00) antes del programa, 1,00 (5,00) después del programa; $p < 0,001$) (Tabla 8).

Tabla 8. Mediana de puntuación en las escalas de salud mental de Goldberg y Atenas y diferencias estimadas en los p Valores.

Variables	Pre-Intervención: Mediana (RIC)	Post-Intervención: Mediana (RIC)	p -Valores
Escala total Goldberg	7.50 (7.00)	1.00 (5.00)	<0.001*
Subescalas Goldberg			
Subescala Ansiedad	5.00 (6.00)	1.00 (5.00)	<0.001*
Subescala Depresión	3.00 (3.75)	0.00 (1.00)	<0.001*
Escala Atenas	6.00 (9.75)	4.00 (6.75)	<0.001*

*Obtenido con la prueba de Wilcoxon. (RIC: Rango Intercuartil).

Tanto la subescala de depresión (3,00 (3,75) antes del programa, 0,00 (1,00) después del programa; $p < 0,001$) como la de ansiedad (5,00 (6,00) antes del programa 1,00 (5,00) después del programa; $p < 0,001$) mostraron cambios significativos después de la intervención (Tabla 8).

Con un punto de corte de dos puntos o más en la subescala de depresión, el 75,0% de los participantes ($n = 39$) presentó síntomas de depresión antes del programa, y el 21,2% ($n = 11$) lo hizo después del mismo ($p < 0,001$) (Figura 7 B) (Tabla 9). Con un punto de corte de cuatro puntos o más en la subescala de ansiedad, el 55,8% de las participantes ($n = 29$) presentó síntomas de ansiedad antes del programa, y el 26,9% ($n = 14$) lo hizo después del mismo ($p <$

0,001) (Figura 7 C) (Tabla 9). Para la puntuación total de la escala, considerando un valor de seis o más puntos, que equivale al tercer cuartil, el 59,6% de las participantes (n = 31) presentaron síntomas de ansiedad y depresión antes del programa, y el 21,2% (n = 11) lo hicieron después del programa ($p < 0,001$).

Tabla 9. Recuento de criterios de depresión, ansiedad e insomnio al inicio y después del programa.

Variables	Pre-Intervención: Prevalencia (%)		Post-Intervención: Prevalencia (%)		p-Valor
	No	Si	No	Si	
Subescala Ansiedad Goldberg	23 (44.2%)	29 (55.8%)	38 (73.1%)	14 (26.9%)	<0.001*
Subescala Depresión Goldberg	13 (25.0%)	39 (75.0%)	41 (78.8%)	11 (21.2%)	<0.001*
Escala Atenas	23 (44.2%)	29 (55.8%)	36 (69.2%)	16 (30.8%)	<0.001*

* obtenido con la prueba de McNemar.

Se observaron diferencias significativas en el nivel de insomnio de los participantes tanto para las puntuaciones de las medianas (Tabla 8) en la escala de Atenas como utilizando los puntos de corte propuestos por la escala (6 o más puntos en la escala se considera insomnio). Un total de 55,8% de los participantes (n = 29) presentaron síntomas de insomnio antes del programa, y un 30,8% (n = 16) lo hicieron después del programa (Figura 7 D) (Tabla 9) ($p < 0,001$).

5.2.4. Síntomas de ansiedad y depresión y calidad del sueño y su relación con características sociodemográficas y clínicas

Las puntuaciones en la escala de Atenas antes de la intervención se correlacionaron directamente con la puntuación obtenida antes del programa tanto para la puntuación global de Goldberg (Kendall Tau = 0,414, $p < 0,001$) como para las dos subescalas de Goldberg de ansiedad (Kendall Tau = 0,481, $p < 0,001$) y depresión (Kendall Tau = 0,206, $p = 0,046$) obtenidas antes del programa (Tabla 10). Estas variables también se correlacionaron después de la intervención (Tabla 11). De igual modo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la puntuación en la escala de Atenas entre las mujeres que superaron el punto de corte de la subescala de ansiedad de Goldberg y las que no lo hicieron (11,03, DE: 5,946 vs. 3,26, DE: 3,264 $p < 0,001$, Prueba de Mann–Whitney). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la escala de Atenas entre las mujeres que superaron el punto de corte de la subescala de depresión de Goldberg y las que no (8,46, DE: 6,456 frente a 5,0, DE: 5,0 $p = 0,082$, prueba de Mann-Whitney). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la puntuación total en la escala de Goldberg entre las mujeres que superaron el punto de corte de insomnio en la escala de Atenas y las que no (9,28,

DE: 3,844 frente a 4,70, DE: 4,050 $p < 0,01$, prueba de Mann-Whitney). La edad de los participantes se correlacionó inversamente con la puntuación de la subescala de ansiedad de Goldberg (Kendall Tau = $-0,217$, $p = 0,37$), pero no con la subescala de depresión (Kendall Tau = $-0,61$, $p = 0,553$), ni con la puntuación total de Goldberg (Kendall Tau = $0,167$, $p = 0,97$). No se encontraron correlaciones significativas entre las puntuaciones de Goldberg y el tiempo desde el diagnóstico (para la subescala de ansiedad Kendall Tau = $0,189$, $p = 0,063$), (para la subescala de depresión Kendall Tau = $0,067$, $p = 0,507$), (para la puntuación total Kendall Tau = $0,159$, $p = 0,106$), o con el tiempo que las mujeres habían estado en tratamiento con IA (para la subescala de ansiedad Kendall Tau = $0,177$, $p = 0,082$) (para la subescala de depresión Kendall Tau = $0,049$, $p = 0,626$) (para la puntuación total Kendall Tau = $0,155$, $p = 0,117$), o entre el IMC antes de la intervención o el número de medicamentos que las mujeres estaban tomando y la puntuación total de la escala de Goldberg. No hubo diferencias en la puntuación total de Goldberg según el estado civil dicotomizado de los pacientes (resto 6,62, DE: 4,873 vs. mujeres casadas 7,68, DE: 4,300 $p = 0,280$, prueba t de Student). La puntuación total de Goldberg no se asoció con el tipo de IA ($p = 0,370$, prueba Anova), con el estadio dicotomizado del cáncer al diagnóstico (estadio 1 6,93, DE: 4,088 frente al resto 7,65, DE: 5,087 $p = 0,167$, prueba t de Student), con haber recibido quimioterapia previa o no (7,00, DE: 4,370 frente a 7,42, DE: 4,689 $p = 0,772$, prueba t de Student), o con el tipo de cirugía dicotomizada (cirugía conservadora 7,45, DE: 4,691 frente a mastectomía 6,40, DE: 3,836 $p = 0,433$, prueba t de Student).

Tabla 10. Matriz de correlación entre las variables dependientes del estudio antes del programa.

Variables	1	2	3	4
Número de criterios de Síndrome de Fragilidad (1)	-			
Subescala ansiedad Goldberg (2)	-0.28	-		
Subescala depresión Goldberg (3)	0.174	0.332**	-	
Escala insomnio Atenas (4)	0.037	0.481**	0.206*	-
Obtenido con la prueba Tau de Kendall. * = $p < 0,05$ (bilateral) ** = $p < 0,01$				

Tabla 11. Matriz de correlación entre las variables dependientes del estudio después del programa.

Variables	1	2	3	4
Número de criterios de Síndrome de Fragilidad (1)	-			
Subescala ansiedad Goldberg (2)	0.283*	-		
Subescala depresión Goldberg (3)	0.301*	0.438**	-	
Escala insomnio Atenas (4)	0.243*	0.501**	0.327**	-
Obtenido con la prueba Tau de Kendall. * = $p < 0,05$ (bilateral) ** = $p < 0,01$				

5.2.5. Análisis multivariados

Se realizó un análisis de regresión lineal para examinar las asociaciones entre la puntuación de la subescala de depresión después de la intervención y varias variables predictoras, incluyendo la edad, el estado civil dicotomizado, el porcentaje de asistencia a las sesiones de formación y educación para la salud, haber recibido o no quimioterapia, el tiempo desde el diagnóstico, el tiempo en tratamiento con IA, el tipo de cirugía dicotomizada recibida, el número de medicamentos diarios tomados y las puntuaciones obtenidas antes del programa en la subescala de ansiedad de Goldberg, la subescala de depresión de Goldberg, la escala de insomnio de Atenas y el número de criterios de FS (Tabla 12). Los resultados indicaron asociaciones negativas significativas entre la puntuación de la subescala de depresión después de la intervención y el porcentaje de asistencia a las sesiones de formación ($p = 0,041$, coeficiente beta no estandarizado = $-0,018$, IC del 95% $-0,104$ – $-0,002$); Por lo tanto, los participantes con una mayor tasa de adherencia al entrenamiento tuvieron menores tasas de depresión después del programa, así como un estado civil dicotomizado ($p = 0,047$, coeficiente beta no estandarizado = $-0,929$, IC del 95% $-1,844$ – $-0,14$), con una asociación negativa entre las mujeres casadas en comparación con otras mujeres y la puntuación de la subescala de depresión después de la intervención. También se observaron asociaciones positivas significativas con la puntuación obtenida antes del programa en la subescala de depresión de Goldberg ($p = 0,004$, coeficiente beta no estandarizado = $0,302$, IC del 95% $0,102$ – $0,503$). Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas con los otros ítems, como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12. Modelo de regresión lineal multivariable: Asociación de la subescala de depresión de Goldberg con variables clínicas predictivas.

Variables	Coeficiente no estandarizado		Coeficiente beta estandarizado	t	p-Valor	95% IC	
	std. Error						
	B					LI	LS
Edad	0.020	0.044	0.056	0.464	0.645	-0.68	0.109
Estado civil casadas (ref: No casadas)	-0.929	0.452	-0.249	-2.055	0.047*	-1.844	-0.14
% de asistencia a las sesiones de entrenamiento	-0.018	0.011	-0.279	-2.111	0.041*	-0.104	-0.002
% de asistencia a las sesiones de educación para la salud	0.004	0.021	0.028	0.188	0.852	-0.038	-0.046
Número de fármacos que tomaban	0.113	0.077	0.182	1.462	0.152	-0.043	0.268

Tiempo desde el diagnóstico oncológico	-0.007	0.011	-0.121	-0.623	0.537	-0.030	0.016
Tiempo con IA	0.001	0.016	0.019	0.095	0.925	-0.030	0.033
Quimioterapia si (ref: No)	0.644	0.463	0.173	1.391	0.172	-0.293	1.581
Tipo de cirugía mastectomía (ref: conservadora)	-0.515	0.642	-0.111	-0.802	0.427	-1.814	-0.785
Subescala ansiedad Goldberg	0.120	0.119	0.187	1.009	0.319	-0.121	0.360
Subescala depresión Goldberg	0.302	0.099	0.395	3.056	0.004*	0.102	0.503
Escala insomnio Atenas	0.003	0.056	0.011	0.060	0.952	-0.109	0.116
Número de criterios de SF	0.437	0.246	0.238	1.776	0.084	-0.061	0.936

(IA: inhibidores de la aromatasa; SF: síndrome de fragilidad; B: coeficiente beta no estandarizado; std. error: error estándar; LI: límite inferior; LS: límite superior). $R = 0,759$, $R^2 = 0,575$, $R^2 \text{ ajustado} = 0,430$. Prueba F de Anova: 3,961. Valor p de Anova $< 0,001$. * indica significación estadística en un valor $p < 0,05$. La puntuación de la subescala de depresión de Goldberg como variable para predecir: cuanto mayor sea la puntuación, mayores serán los síntomas depresivos mostrados.

Se realizaron tres regresiones lineales multivariantes más para determinar las asociaciones entre la subescala de ansiedad de Goldberg, la escala de Atenas y el número de criterios de fragilidad después de la intervención y las mismas variables predictoras que en la subescala de depresión de Goldberg, pero no se encontraron asociaciones significativas con ninguna de ellas excepto entre la puntuación de la escala de Atenas después de la intervención y la puntuación en la misma escala antes de la intervención ($p < 0,001$, coeficiente beta no estandarizado = 0,516, IC del 95% 0,272-0,759).

Se realizó un análisis de regresión multivariante para analizar la relación entre las variables predictoras seleccionadas en las regresiones lineales multivariantes y las diferentes variables dependientes (número de criterios de fragilidad, la puntuación de síntomas depresivos, ansiosos e insomnio después del programa como resultados) de cada una de las regresiones lineales en su conjunto. Se encontró una relación lineal entre la puntuación de la escala de insomnio de Atenas antes del programa y todas las variables dependientes (puntuación de la subescala de depresión de Goldberg después del programa, la puntuación de la subescala de ansiedad de Goldberg después del programa, la puntuación de la escala de Atenas después del programa y el número de criterios de fragilidad después del programa) (Traza de Pillai = 0,045, $F = 6,408$, $p < 0,001$). El resto de variables independientes no mostraron una relación estadísticamente significativa con el conjunto de variables dependientes.

5.3. Artículo III

5.3.1. Datos sociodemográficos y clínicos

Las variables sociodemográficas y clínicas de las 15 participantes seleccionadas se muestran en la Tabla 13. La edad media de las entrevistadas fue de $67,6 \pm 5,3$ años (con un rango de 60-82). La mediana del número de meses recibiendo tratamiento con THS fue de 24 (rango: 74). El 53,3% de las mujeres entrevistadas estaban casadas y el 46,6% había completado la educación primaria. El tipo de THS más común fue Anastrozol (53,3%), y el tipo de cirugía realizada con mayor frecuencia fue conservadora + biopsia de ganglio centinela (66,7%). Nueve de las quince entrevistadas también tenían antecedentes de trastornos mentales. El análisis condujo a la creación de cuatro temas principales que respondieron a los objetivos, 13 subtemas, 25 categorías y 107 códigos. Los temas fueron: efectos adversos de la TH, experiencia con profesionales, apoyo de familiares y amigos con la TH y el programa, y el impacto del programa multimodal sobre los efectos adversos y la salud general (ver Tabla 13).

Tabla 13. Variables sociodemográficas y clínicas de las participantes.

	Edad	Estado civil	Nivel de educación	Tipo de HT	Meses recibiendo HT	Cirugía	Historial de salud mental
P1	69	Divorciada	Formación profesional	Anastrozol	24	Cirugía conservadora + BGLC	No
P2	63	Casada	Primario	Anastrozol	58	Cirugía conservadora + BGLC	Depresión
P3	67	Casada	Primario	Letrozol	11	Cirugía conservadora + BGLC	Ansiedad y depresión
P4	60	Casada	Primario	Exemestano	10	Cirugía conservadora + BGLC	Ansiedad y depresión
P5	82	Casada	Primario	Anastrozol	49	Cirugía conservadora + BGLC	No
P6	71	Casada	Formación profesional	Anastrozol	64	Mastectomía + VAX	Depresión
P7	70	Casada	Secundario	Anastrozol	20	Cirugía conservadora + BGLC	No
P8	64	Viuda	Primario	Letrozol	84	Mastectomía radical modificada	Depresión
P9	70	Viuda	Secundario	Anastrozol	12	Cirugía conservadora + BGLC	Ansiedad
P10	71	Casada	Secundario	Anastrozol-Tamoxifeno	20	Cirugía conservadora + BGLC	No
P11	65	Viuda	Secundario	Letrozol	46	Mastectomía + VAX	No
P12	69	Viuda	Secundario	Exemestano	20	Tumorectomía + VAX	Depresión
P13	66	Viuda	Primario	Anastrozol	44	Cirugía conservadora + BGLC	Depresión
P14	65	Casada	Primario	Tamoxifeno	21	Cirugía conservadora + BGLC	No
P15	62	Divorciada	Formación profesional	Anastrozol	45	Mastectomía bilateral	Depresión

VAX: Vaciado axilar; BGLC: Biopsia del ganglio linfático centinela

Tabla 14. Definición de temas y subtemas.

TEMA/SUBTEMA	DEFINICIÓN
Efectos adversos de la TH	Impacto de la TH en la salud de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama
Efectos físicos adversos	Presencia de síntomas físicos en mujeres con diagnóstico de CM causado por HTA y autocuidado implementado
Efectos adversos psicológicos	Presencia de síntomas psicológicos en mujeres con diagnóstico de CM causado por HTA y autocuidado implementado
Impacto general de la HT	Los cambios que los efectos adversos han provocado en la vida de las mujeres
Experiencia con profesionales en atención habitual	Experiencia de los participantes con el equipo de salud durante las diferentes fases de su proceso oncológico antes de su inclusión en el programa multimodal
Tratamiento por parte del equipo sanitario	Atención percibida por los participantes por parte de sus profesionales
Información sobre HT	Contenido y número de temas tratados por el equipo de salud en las consultas en referencia a THS
Atención de salud mental	Seguimiento y atención por parte del equipo sanitario de su estado cognitivo, conductual y emocional durante su proceso de THS y oncológico
Solicitudes	Sugerencias de los participantes para mejorar la atención recibida
Apoyo de familiares y amigos durante el tratamiento con HT y el programa	Apoyo percibido de la familia y otras relaciones cercanas durante la terapia hormonal
Apoyo familiar	Apoyo y ayuda percibidos por los familiares en el proceso oncológico y el programa multimodal
Apoyo social	Percepción de apoyo y ayuda de su comunidad
Impacto del programa multimodal sobre los efectos adversos y la salud general	Efecto de la intervención de ejercicio físico y sesiones educativas sobre los cambios provocados por la HTA y sus diversos aspectos de salud
Impacto en la salud	Cambios físicos, psicológicos y sociales atribuidos al programa
Impacto en el conocimiento y las actitudes	Información que los participantes consideran haber aprendido de las sesiones de educación para la salud del programa multimodal complementario y el impacto en el autocuidado realizado
Limitaciones físicas para realizar el programa.	Obstáculos para la implementación y la adherencia a programas multimodales
Evaluación del programa	Valoración global del contenido, utilidad, resultados y tratamiento

HT: terapia hormonal; BC: cáncer de mama.

5.3.2. Efectos adversos de la terapia hormonal

Los efectos adversos se agruparon en tres subtemas: efectos físicos y psicológicos y cambios generales en la vida desde el inicio del tratamiento con THS. Surgieron dos categorías de efectos físicos y psicológicos: los efectos percibidos y los autocuidados para manejarlos.

Los efectos físicos más comunes fueron dolor musculoesquelético (general o en un sitio específico), fatiga y aumento de la sequedad vaginal, seguidos de sofocos, aumento de peso, reducción de la masa muscular e insomnio. Un tercio de las mujeres informaron una disminución de su libido relacionada con la terapia hormonal, y más de la mitad de las participantes informaron una reducción de la libido antes de la terapia hormonal. Tres mujeres dijeron que no habían experimentado ningún síntoma físico.

I13: El dolor ha aumentado mucho desde que empecé el tratamiento. Me siento como una plancha, muy rígida. Siento dolor en todo el cuerpo. Sobre todo en las piernas, de la cadera hacia abajo. En las rodillas, los pies, los empeines, los tobillos... Sí, sí, me canso mucho, me siento más cansada. Y sequedad vaginal, sí, sí, sí.

El autocuidado físico más frecuentemente mencionado fue el uso de analgésicos y fármacos inductores del sueño, así como estrategias para mejorar el sueño. Cuatro de los entrevistados no habían realizado ningún autocuidado físico debido a la HTA.

I4: Zolpidem para dormir. Y si llevo un mes o así sin dormir bien, lo atribuyo al Exemestano, ¿sabes? Y luego, por la noche, las infusiones, porque quiero tomar... quiero dejar de tomar la medicación.

La pérdida de atención y de memoria fueron los efectos psicológicos más frecuentes (seis de estas siete mujeres tenían antecedentes de problemas de salud mental). Cuatro informaron síntomas depresivos y una destacó el impacto del aumento del dolor en su salud mental.

I6: A veces bastante deprimida. Eso es lo que más me afecta. Porque las otras cosas, como las adherencias de la intervención... Me cuesta más tolerar las cosas, eso es verdad.

Las estrategias de autocuidado psicológico más mencionadas fueron las que denominamos transversales, por su posible impacto en varios ámbitos, como el cultural o el social y el psicológico.

I10: A veces me siento desanimada y le propongo a mi esposo salir a caminar para desconectar. Los sábados salimos con amigos para pasar el tiempo. Generalmente tengo las manos ocupadas porque tengo seis nietos. Me mantiene ocupada.

Respecto a los cambios generales de vida, la mayoría refirió que a pesar de tener algunos síntomas, no hubo ningún cambio drástico (7 mujeres) o ningún cambio en absoluto (6

mujeres), y seis mencionaron problemas simultáneos relacionados con la edad como un factor que hace más difícil identificar una sola razón para el cambio en su vida.

I10: Bueno, salvo el dolor, el resto es completamente normal. No es un cambio drástico en mi vida, en mi calidad de vida ni nada. Simplemente tengo algunos días en los que a lo mejor me levanto con dolor, pero no es normal. Sigo con mi vida normal, ¿sabes?

Sólo dos informaron que el HT había provocado un cambio en sus vidas.

I15: Muy mal. Todo. Sobre todo el dolor. Luego no sé si trae más cosas. Pero sobre todo el dolor. La verdad es que ha cambiado algo. No del todo, pero el dolor me ha cambiado las cosas.

5.3.3. Experiencia con profesionales de la salud mientras recibe atención habitual

Respecto a su experiencia con los profesionales que les atendieron durante la TH dentro de su proceso oncológico previo a su inclusión en el programa multimodal, casi la totalidad de las participantes destacaron la interacción positiva con su oncólogo y el personal de enfermería, a la vez que destacaron la corta duración de las citas de seguimiento. Asimismo, la mayoría de las entrevistadas consideró que la información recibida respecto a la TH, sus efectos adversos y los cuidados a implementar con este tratamiento fue limitada.

I14: El personal es estupendo. No son muchos, pero te tratan muy bien. No tienen mucho tiempo, por lo que se nota la falta de tiempo para las citas. Las citas son cortas y casi no hay tiempo para hablar de nada. Solo del tratamiento que me estaban haciendo, las pruebas, etc., a nivel clínico, pero no con mucha profundidad. Supongo que saben mucho, pero no me contaron mucho.

Sólo tres consideraron que habían recibido suficiente información.

I4: He tenido toda la información que necesitaba. El médico que me está controlando ahora me ha dado toda la información que he necesitado, sin utilizar términos técnicos. Recibí información sobre lo que podía comer, lo que podía hacer, lo que no debía hacer, todo.

Más de la mitad de los participantes informaron que la atención de salud mental brindada por el equipo médico era deficiente (seis de estas ocho mujeres tenían antecedentes de problemas de salud mental).

I14: Se le presta menos atención de la que se debería a la salud mental. Es tan importante que creo que se le pasa por alto y se le presta poca atención.

I3: Prefiero tener una recaída de cáncer que una recaída de depresión, porque eso es horrible, lo he vivido varias veces y me da mucho miedo.

Seis dijeron que el oncólogo les ofreció ayuda en forma de remisión al psicólogo.

I10: ...me ofrecieron ir inmediatamente a ver a un psicólogo, y yo dije: creo que me puedo controlar, si veo que se me va de las manos voy antes, y de hecho me dieron una tarjetita con su número.

Finalmente, la principal demanda realizada por las participantes fue la necesidad de más información sobre TH y autocuidado, la contratación de más personal y la continuidad de programas de ejercicio y educación para la salud como el programa multimodal en el que habían participado.

I2: Te deben preparar mentalmente antes de la intervención y después de la intervención te deben decir “mira, te aconsejamos que te pongas a dieta”. Eso también sería muy importante.

I9: Bueno, como en casi todos los lugares, necesitan más personal. Con más personal, podrían dedicar más tiempo a cada paciente.

I12: Sugeriría más programas, pero para todos los tipos de cáncer, no solo para el cáncer de mama. Y para el cáncer estructural, no solo de vez en cuando. Creo que eso es incluso más importante que ir al psicólogo... Todo el mundo debería tener esta oportunidad.

5.3.4. Apoyo de familiares y amigos durante el HT y el programa

Respecto al apoyo de su familia y amigos, nueve informaron haber recibido apoyo positivo de su pareja para su nueva imagen corporal, diez se sintieron apoyados por su familia, cuatro informaron una falta de apoyo y tres informaron una falta de comprensión de sus problemas de salud mental.

I6: Mi marido no. Se pone histérico si me ve llorar. No me entiende. “¿Qué te pasa? ¿Por qué tienes que empezar a llorar?” o “No te pasa nada, estás bien”. Y me lo dice de una manera que es... (la participante se enfada).

Respecto al apoyo de su familia para su participación en el programa multimodal, la gran mayoría sintió que había recibido apoyo.

I2: ...y hablo del programa con mi marido y mis hijas. “Mamá, ¿dónde has estado hoy?, ¿qué has estado haciendo? Bueno, he ido de aquí para allá, me han dicho esto, aquello y lo otro, y así sucesivamente... mis hijas van mucho al gimnasio, no comen nada frito... y lo mismo con mi marido.

Cuatro dijeron que su familia no actuó ni como obstáculo ni como facilitador, y uno que su familia fue un obstáculo para cambiar sus hábitos.

I14: Bueno, me respetan. Mientras no les moleste, no les importa, ni me apoyan ni me estorban. Me pueden dar algunos consejos, pero no me ayudan a ponerlos en práctica.

I13: No, no, son más bien un estorbo porque tienen sus propios hábitos, les gustan ciertas cosas, y si yo cambio cosas, a lo mejor me resulta más difícil, porque ellos no querrían hacerlo.

5.3.5. Impacto del programa multimodal en los efectos adversos y la salud general

Por último, se examinó el impacto del programa multimodal en las mujeres entrevistadas. Prácticamente todas las mujeres manifestaron una mejora de su salud física general, mejoría en la marcha, la coordinación y la fuerza; dos de ellas no manifestaron ninguna mejora en el dolor ni en los sofocos.

I11: Me siento mucho mejor. En cuanto a la movilidad, en todo. Mejor. Sobre todo en cuanto a la coordinación, que para mí es muy importante. Los dolores y los sofocos siguen igual.

Mientras tanto, diez de los participantes informaron una mejora en su estado de ánimo.

I8: Me ha animado. No estaba deprimida, pero me ha dado un poquito de esperanza y de ver que voy superando cosas. Pero ver que a mi edad y después de lo que me ha pasado puedo hacerlo, aunque sea difícil, aumenta mi autoconfianza y autoestima.

La mayoría del grupo destacó la importancia del impacto social del programa y destacó que la ventaja de que todos hayan vivido la misma experiencia facilita el entendimiento y la empatía entre ellos.

I13: Veo que me entienden más. Incluso pensando en mi sensibilidad a los químicos, sentí que todos me entendían. Me apunté a gimnasia en el lugar donde vivo y tuve que dejar de ir porque no entendían el problema. Y aquí parece que todos han tenido una experiencia seria y son más empáticos.

Al comentar el impacto del programa en sus conocimientos y actitudes, la mayoría manifestó haber recibido más información sobre la terapia hormonal y el autocuidado inherente a este tratamiento, y manifestaron estar más motivadas para hacer ejercicio y mejorar su alimentación. La mayoría de las mujeres manifestaron que el programa no produjo cambios en su dinámica familiar, valoraron el programa muy positivamente y desearon que se continuara.

I1: [Los talleres] son muy instructivos. Te das cuenta de cosas que no tenías ni idea. Es una ayuda real y te orienta en la dirección correcta para ti. Nos ha ayudado mucho, aclarándonos mucho las cosas. Yo no tenía ni idea de los alimentos antiinflamatorios ni de que fueran beneficiosos para el cáncer, así que por eso estoy muy contenta con el programa porque los talleres son geniales.

I7: Ha cambiado. Estoy más motivada porque no estaba acostumbrada a hacer ejercicio, pero el programa me ha dado la vuelta, era muy reticente a hacer todo esto y he cambiado mi actitud, lo hago por salud y porque me veo mejor. Voy a seguir con los ejercicios cuando esto pase. Aquí todos nos estamos adaptando a todo, la gente se respeta, pero sólo yo he hecho cambios, en cuanto a la dinámica familiar.

SECCIÓN B

Artículo I

Cespedes, P., Martínez-Arnau, F. M., Torregrosa, M. D., Cauli, O., & Buigues, C. (2024). Impact of a Physical Exercise and Health Education Program on Metabolic Syndrome and Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Women Undergoing Adjuvant Treatment with Aromatase Inhibitors. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(11), 1893

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina60111893>



Article

Impact of a Physical Exercise and Health Education Program on Metabolic Syndrome and Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Women Undergoing Adjuvant Treatment with Aromatase Inhibitors

Pedro Cespedes ¹, Francisco M. Martínez-Arnau ^{2,3,4} , María Dolores Torregrosa ⁵, Omar Cauli ^{1,3,4,*} and Cristina Buigues ^{1,3,4}

¹ Department of Nursing, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; pedro.cespedes@uv.es (P.C.); cristina.buigues@uv.es (C.B.)

² Department of Physiotherapy, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; francisco.m.martinez@uv.es

³ Frailty and Cognitive Impairment Research Group (FROG), University of Valencia, 46010 Valencia, Spain

⁴ Chair of Healthy, Active and Participative Aging, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain

⁵ Medical Oncology Department, Doctor Peset University Hospital, 46017 Valencia, Spain; torregrosa_dol@gva.es

* Correspondence: omar.cauli@uv.es



Citation: Cespedes, P.; Martínez-Arnau, F.M.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O.; Buigues, C. Impact of a Physical Exercise and Health Education Program on Metabolic Syndrome and Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Women Undergoing Adjuvant Treatment with Aromatase Inhibitors. *Medicina* **2024**, *60*, 1893. <https://doi.org/10.3390/medicina60111893>

Academic Editor: Stefano Restaino

Received: 17 October 2024

Revised: 8 November 2024

Accepted: 13 November 2024

Published: 18 November 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Published by MDPI on behalf of the Lithuanian University of Health

Sciences. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Background and Objectives:* Adjuvant treatment with aromatase inhibitors (AIs) in breast cancer (BC) survivors can cause adverse effects such as metabolic syndrome (MS) (insulin resistance, central obesity, atherogenic dyslipidemia, and hypertension) associated with morbidity and premenopausal mortality. We evaluate the effect of a multimodal program based on physical exercise and health education on MS and health-related quality of life (QoL) in postmenopausal women with BC under AIs. *Methods:* A total of 56 postmenopausal women, diagnosed with BC, aged 60 years or older (mean age 67.2 years) and on hormonal treatment with AIs, were included in the multimodal physical exercise and health education program, and evaluated before and after their participation. The assessment of the five criteria of the MS included the following: waist circumference, high blood pressure, fasting glucose, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol. Two main instruments were used to evaluate the impact of the intervention on QoL: the EORTC QLQ C30 (questionnaire for cancers in general) and the EORTC QLQ BR23 (specifically for breast cancer patients). The EuroQol 5D (EQ-5D) was also used to compare these results. *Results:* The percentage of women meeting the MS criteria was 37.7% at baseline and fell to 15.1% at 3 months after the intervention ($p = 0.02$). The intervention significantly reduced hypertension ($p < 0.001$), central obesity ($p < 0.001$), and the concentration of triglycerides ($p = 0.016$). No significant changes were observed in fasting glucose and HDL concentration. A statistically significant improvement was found in QoL (on both the QLQ30 and BR23 scales). A multivariate regression model analysis identified marital status (being married) (95% CI: 1.728–131.615, $p = 0.014$), and percentage of attendance at health education sessions (95% CI: 1.010–1.211, $p = 0.029$) as positive predictive variables of improvement in MS. *Conclusions:* The implementation of multimodal, community-based programs of physical exercise and health education improve the prevalence of MS and specific criteria of MS and QoL in postmenopausal women with breast cancer receiving AI treatment.

Keywords: multimodal program; physical exercise; health education; breast cancer; postmenopause; aromatase inhibitors; hormone therapy; metabolic syndrome; metabolic health; quality of life

1. Introduction

Breast cancer (BC) is the most common malignancy among women both worldwide and in Europe, and the first ranked in both morbidity and mortality [1,2]. Breast cancer represents a heterogeneous group of tumors, both in their clinical behavior and prognosis,

but the most frequent subtype of BC, which accounts for approximately 70% of cases, is hormone-dependent breast cancer [3]. One-third of breast cancer cases are found in older women [4], and the majority of these postmenopausal women (around 75%) have the hormone-dependent subtype [3,5]. In adjuvant settings in women with hormone-dependent breast cancer, the first-line pharmacological treatment consists of the administration of aromatase inhibitors (AIs) for 5–10 years with the aim of preventing relapses and increasing their cancer-free survival [3,6]. In postmenopausal women, the main source of estrogen is the conversion of androgens to estrogens in the skin, muscles, and adipose tissue. AIs inhibit the enzyme aromatase (estrogen synthase), a member of the cytochrome P450 monooxygenase superfamily that catalyzes the demethylation of carbon 19 of androgens, producing 18-carbon phenolic estrogens [7].

Although AIs have an established role in increasing survival and reducing relapses [8], they are not exempt from physical and psychological side effects that can affect health-related quality of life (QoL) [9–12], including menopausal symptoms and osteoarticular pain [13].

AIs also have been shown to be associated with increased blood pressure (BP), dyslipidemia, the development of insulin resistance, and diabetes [14–16], especially in postmenopausal women [17]. This association with metabolic factors that make up the so-called metabolic syndrome (MS) increases the risk of cardiovascular events. Boszkiewicz et al., 2022 [10], specifically showed how the impact of AIs on metabolic and cardiovascular health in patients diagnosed with BC increases the risk of cardiovascular events. Modifying healthy habits and lifestyles is therefore especially important in women undergoing AI treatment in order to prevent metabolic and cardiovascular adverse outcomes and further limit BC relapses, since both obesity and hyperinsulinemia associated with insulin resistance are considered risk factors for hormone-dependent tumors such as BC [7,18].

Regular physical exercise, especially if scheduled and supervised, can counteract the physical and psychological adverse effects of AIs, and afford metabolic benefits which also contribute to longer survival and a better QoL [19,20]. By reducing excessive adipose tissue, physical exercise can reduce circulating levels of estrogens and increase sex hormone-binding globulin (SHBG) levels in sedentary and overweight postmenopausal women [21], adding benefit to the anti-estrogen therapy [22]. Other benefits of physical exercise can include the inhibition of sustained tumor proliferation, activation of tumor suppressor genes, activation of apoptosis, activation of the immune system, and the functioning of muscle tissue as a protective endocrine organ due to the secretion of myokines [23–25].

Furthermore, when associated with good nutritional habits, exercise can help reduce the risk of BC relapses [26,27]. Long-term lifestyle modifications are therefore essential. Improved health education is necessary for these changes in attitudes, lifestyles, and self-care to be sustained, especially among older women. Since physical inactivity is common in this group of women and contributes to morbidity and mortality, health literacy plays a role in motivating people to become or remain physically active [28]. The evidence on the implementation of health education programs seems to support this intervention for improving quality of life in breast cancer survivors [29].

The objective of this study is therefore to analyze whether postmenopausal women with localized BC who receive AI treatment can improve their metabolic health and quality of life through a multimodal program of supervised physical exercise and health education workshops that address healthy lifestyle habits and self-care with AI.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

This prospective longitudinal study aims to examine the effects of a physical exercise and health education program on metabolic syndrome and quality of life in postmenopausal women diagnosed with breast cancer who are undergoing adjuvant aromatase inhibitor therapy. The physical evaluations, QoL assessments, and blood analysis were performed in the Medical Oncology department of the Doctor Peset University Hospital (Valencia, Spain).

2.2. Participants and Setting

Women aged 60 years and over referred from the Oncology Service of Doctor Peset University Hospital in Valencia were recruited between September 2023 and April 2024. The oncologist identified the women consecutively as they came in for medical assessments. Women were considered eligible for the program if they had a previous diagnosis of localized hormone-dependent breast cancer, had undergone surgery, and were receiving adjuvant treatment with one of AIs.

The exclusion criteria were having cognitive impairment or poorly controlled mental illness because it would limit the possibility of understanding the health education sessions and having any physical/functional limitation preventing the possibility of performing the physical exercises included in the program.

This study was performed in a convenience sample. Based on published data about prevalence of metabolic syndrome in Spain in the age group 65–74 years [30], we estimated a priori a prevalence of metabolic syndrome in our study sample of about 40%. The number of women fulfilling the inclusion criteria in the oncology unit was 90. Accepting an alpha risk of 0.05 and a power of 0.8 in a two-tailed test, 46 subjects were needed to detect a statistically significant difference. This calculation was based on an initial proportion of metabolic syndrome of about 50% in the study sample and an expected final proportion of 20% after the intervention.

2.3. Intervention and Follow-Up: Multimodal Program

The program consisted of three phases: initial assessment, intervention, and follow-up. The nurse contacted all eligible women by telephone for an initial assessment (Table S1). To adjust the program to the capabilities of the participants, the physiotherapist, a graduate in physical education, a physical exercise and sports specialist, and a nursing professional assessed their functional capacity by performing seven validated physical tests. All the women underwent an initial assessment by the nursing professional on treatment, risk factors, and quality of life. After the program intervention, all the women were invited for a follow-up assessment. This initial assessment was carried out individually in the outpatient clinics of Doctor Peset University Hospital, after informed consent was signed by the nursing staff.

The sociodemographic information, questionnaires, and scales administered, as well as the anthropometric measurements, blood analyses of the patients were carried out by nurses before the program started.

The program, consisting of supervised physical exercise and health education sessions, was undertaken in a senior citizens' center run by Valencia City Council. The multimodal exercise and health education program consisted of 12 weeks of combined physical training, with two 60 min sessions per week, and six educational workshops on HT and BC-related topics lasting approximately 90 min. The physical exercise branch of the program was supervised by a physical therapist and carried out with the help of an education graduate and a specialist, and was designed by the physical therapist and coordinated by a nurse. The participants were advised to respect their own physical limitations during the training session. The educational workshops were delivered by a nurse (five sessions), an oncologist (one session), and a physical therapist (one session). These sessions sought to empower the women through information provided by professionals on the basic aspects of breast cancer, hormonal treatments, in general, and AIs in particular, and self-care related to all of these. As the sessions were informal, with time for discussion, the women were able to recognize their own risk factors, ask questions about their concerns, and develop strategies for change. The exercise program carried out by the participants consisted of a multicomponent community exercise program supervised by a trained physical therapist [31,32]. The physical exercise consisted of supervised sessions (by a physical therapist) twice a week, and with a purely face-to-face character. Each session consisted of 3 different phases: a first part consisting of a warm-up and joint mobility (5–10 min), then the main part of the session (45–50 min) consisting of sections of 3 sets combining lower and upper limb

exercises with elastic bands, followed by a 120–180 s pause with active rest, based on aerobic (balance and/or cardiovascular) exercises, and finally a warm down (3–5 min) with static stretching [23]. The intensity of the exercise was constantly adapted to the capabilities of each participant, taking the effort they perceived in each session individually as a benchmark, and graduated on a scale from 0 (minimum effort) to 10 (maximum effort). Based on this, the objective was to perform 2 weeks of acclimatization (exercise intensity 4–5 out of 10), then 3 weeks at a higher intensity (7 out of 10) and then alternate weeks at maximum intensity (9–10 out of 10) and high intensity (7–8 out of 10).

2.4. Data Collection

The assessments carried out before and after the program included the following sections:

2.4.1. Sociodemographic and Clinical Variables

The study variables included sociodemographic characteristics (age, marital status, educational level, employment status and cohabitation, number of daily medications consumed) and clinical variables of breast cancer (time since diagnosis, TNM stage, radiotherapy, chemotherapy, type of surgery, type of AIs, and AI treatment time in months). The type of surgery, stage at diagnosis, and marital status were dichotomized. According to the criteria of [33], medication was classified as polypharmacy, and the most commonly used definition of polypharmacy is taking five or more medications.

2.4.2. Evaluation of the Metabolic Syndrome

The five criteria for metabolic syndrome (abdominal circumference, triglycerides, HDL, systolic and/or diastolic blood pressure, and fasting glucose) were measured according to the third edition of the NCEP-ATP III [34] (cut-off points in Annex 2). The data needed to assess, record, and analyze each of the five MS criteria were obtained using the following tools and measurements: a Dioche anatomical tape measure for measuring Abdominal Perimeter (AP) and an OMRONX3 digital arm Blood Pressure (BP) meter; a blood test that included a complete blood count and a biochemistry test provided the other parameters (fasting blood glucose, triglycerides and HDL). Blood samples were taken in fasting conditions between 7:30 a.m. and 9 a.m. These samples were collected using two vacutainer tubes (one for plasma and the other for serum) containing EDTA, and were measured in the laboratory belonging to the hospital. We used a hemogram to make sure that none of the women had anemia. A Tanita bioelectrical impedance scale (InnerScan BC545N, Tokyo, Japan), was used to measure the participants' other anthropometric data. The same instruments were used for the measurements of all the women, both before and after the program.

According to the NCEP-ATP III definitions [34], the presence of metabolic syndrome was assessed if they met at least 3 of the 5 criteria (Table S2).

In addition, in order to evaluate which clinical and sociodemographic variable were associated with an improvement in MS we dichotomized MS into two categories: women whose MS improved (i.e., less metabolic syndrome criteria after the intervention compared to baseline), compared to women whose metabolic syndrome criteria were the same or were higher after the intervention compared to the baseline.

2.4.3. Evaluation of Health-Related Quality of Life

The participants were individually administered version 3.0 of the 30-item Quality of Life Questionnaire of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (QLQ-C30) developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) to assess their QoL. The specific module created by the same EORTC for BC patients, the QLQ-BR23, and the EuroQol 5D (EQ-5D) were also used. The Spanish versions of the three scales, adapted to our geographic area with prior authorization, were used.

The QLQ30 scale comprises five functional scales, nine symptom scales or items, and a global health status scale. All the scale/single item measures are scored from 0 to 100. A high score on the health status scale/functional and global quality of life represents a high or healthy level of functioning and a high quality of life, while a high score for a symptom scale represents a high level of symptomatology. In addition, following the proposal of [34], the EORTC QLQ-C30 Total Score was also calculated. This is calculated from the average of 13 of the 15 QLQ-C30 scales (the Global Quality of Life scale and the Financial Impact scale are not included). Before calculating the average, the symptom scales must be inverted to obtain a uniform direction for all the scales. The correct way to operationalize this variable according to the same reference is as follows: Physical Functioning + Role Functioning + Social Functioning + Emotional Functioning + Cognitive Functioning + (100-Fatigue) + (100-Pain) + (100-Nausea_Vomiting) + (100-Dyspnoea) + (100-Sleeping_Disturbances) + (100-Appetite_Loss) + (100-Constipation) + (100-Diarrhea))/13.

The QoL module specifically for BC patients (QLQ-BR23) has 23 items divided into four functional scales: Body Image Scale (4 items), Sexual Functioning (2 items), Sexual Enjoyment, and Worry about the Future with only 1 item; and four symptom scales: Arm mobility (3 items), Breast symptoms (4 items), Side effects of systemic therapy (7 items), plus an item on concern about hair loss.

The EQ-5D scale was also used to compare the findings obtained with the QLQ30 and QLQ-BR23. The EQ-5D [35] is a generic instrument for measuring health-related quality of life (HRQoL) that can be administered to both relatively healthy individuals (general population) and used in groups of patients with different pathologies. It consists of five dimensions (Mobility, Self-care, Usual activities, Pain and discomfort, Anxiety and depression), each with five levels of severity that are described by statements appropriate for that dimension. The EQ5D also has a second part, in which the women's self-perception of their health is scored from 0 to 100.

2.5. Statistical Analysis

Descriptive statistical analyses were performed. Means and SDs were used to describe the continuous variables, while frequencies and percentages were used to describe the categorical variables. The Kolmogorov–Smirnov test, histograms and Q–Q plot graphics were used to determine whether the data followed a normal distribution and Levene's test was used to check homogeneity of variances. The correlation between the quantitative variables was determined using Spearman's correlation test (for non-normally distributed data) or Pearson's correlation test (for normally distributed data).

The paired T-means parametric test and the Wilcoxon non-parametric test were used to analyze the differences pre- and post-intervention. The McNemar test was used to analyze the differences in the dichotomous categorical variables, and the marginal homogeneity test was used for the categorical variables in more than two categories.

The non-parametric Kruskal–Wallis test was used to determine the differences between the variables with three groups or more.

Logistic regression analyses were used to predict the probabilities of the different social and health factors that could be associated with an improvement in MS after the intervention. The results, expressed as odds ratios (ORs), 95% confidence intervals (95% CIs), and statistical significance (*p*) were estimated for each variable significantly associated with the bivariate analyses.

All the statistical analyses were performed using the SPSS software package (version 29.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

3.1. Sociodemographic and Clinical Data

A total of 90 patients with BC who met the inclusion criteria selected for this study were proposed for participation in the program during the recruitment phase (September 2023 and April 2024). These participants were grouped into four successive groups over time

(between December 2023 and July 2024). Finally, 53 of the 56 participants completed the entire program successfully (3 of them were unable to participate due to family problems unrelated to the program). The mean age of the 56 participants who started the program was 67.16 ± 4.80 years. The participants had been on AI treatment for an average of 28.8 ± 3.65 months and had been diagnosed 32.93 ± 3.19 months previously. As shown in Table 1, over half of the participants were married ($n = 32$ (57.1%) and only 21.4% lived alone. A total of 53.6% met the polypharmacy criteria. With regard to the use of drugs related to metabolic syndrome, 26 women (46.4%) were taking an antihypertensive, 32 (57.1%) a hypolipemic agent, 6 women (10.7%) a drug against hypertriglyceridemia, 6 women (10.7%) an oral antidiabetic (OAD), and 1 was undergoing insulin therapy. As for the types of AIs that the women were taking, the most frequent was Anastrozole, taken by 41 women (73%). A total of 11 were taking (19.6%) Letrozole and 4 (7.1%) Exemestane. A total of 53 women completed the program. The average attendance at the exercise sessions was $89.3\% \pm 10.0$, and at the health education workshops it was $94.3\% \pm 11.3$.

Table 1. Demographic and clinical characteristics, and physical activity level of all the patients who started the program. The values are numbers (percentages) of patients, unless otherwise indicated.

Demographic Variables	Total Number of Women Who Started the Program ($n = 56$)
Age, years	
Mean (Standard Deviation)	67.16 ± 4.80
Range	60–78
Employment status	
Retired	35 (62.5)
Active	5 (8.9)
Unemployed	16 (28.6)
Marital status	
Married	32 (57.1)
Widowed	9 (16.1)
Divorced	8 (14.3)
Single	7 (12.5)
Medical variables	
BC Staging at diagnosis	
IA	34 (60.7)
IIA	12 (21.4)
IIB	10 (17.9)

3.2. Evaluation of the Metabolic Syndrome and Sociodemographic and Clinical Variables

The number of daily medications that the women took ($Rho = 0.292$, $p = 0.034$, Spearman correlation test, (Figure 1A), as well as the BMI before the intervention ($Rho = 0.439$, $p = 0.01$, Spearman correlation test, (Figure 1B), were directly correlated with the number of SD criteria before the intervention.

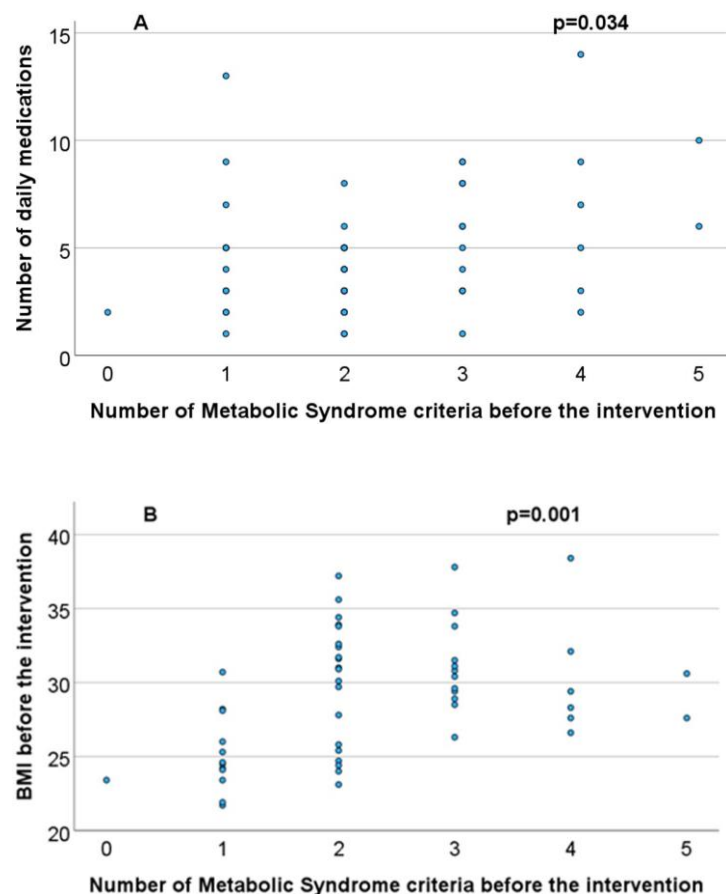


Figure 1. (A) Correlation between number of daily medication and number of metabolic syndrome criteria before the intervention. (B) Correlation between BMI (Body mass index) before the intervention and number of metabolic syndrome criteria before the intervention.

There were no statistically significant differences in the age of women between the two groups ($p = 0.949$, Mann–Whitney test) nor any correlation between age and the number of metabolic syndrome criteria that the women met before the program ($Rho = -0.090$, $p = 0.520$, Spearman correlation test). There were no differences in the metabolic syndrome criteria according to the civil status of the patients ($p = 0.616$, Kruskal–Wallis test). Metabolic syndrome was not associated with the type of AI ($p = 0.297$, Kruskal–Wallis test), nor with the stage at diagnosis ($p = 0.199$, Kruskal–Wallis test), nor having received previous chemotherapy or not ($p = 0.084$, Mann–Whitney) and nor with the dichotomized type of surgery ($p = 0.500$, Mann–Whitney). No significant correlations were found between the number of metabolic syndrome criteria and time since diagnosis ($Rho = 0.026$, $p = 0.855$, Spearman correlation test). Nor with the length of time the women had been on AI treatment ($Rho = -0.103$, $p = 0.462$, Spearman correlation test).

3.3. Changes in Metabolic Syndrome After the Intervention

There were significant differences in the number of MS criteria met at the end of the program compared to the beginning ($p < 0.001$). Specifically, after the intervention there was a mean reduction of 0.7 MS parameters (2.3 ± 1.1 pre and 1.6 ± 1.1 post). When we analyzed each criterion of metabolic syndrome individually, we found significant differences in the mean of blood pressure (BP) (systolic blood pressure before 143.3 ± 21.9 and systolic blood pressure after 132.3 ± 21.4 ; $p < 0.001$) and AP (98.47 ± 10.12 before 96 ± 9.31 and after; $p < 0.001$) but not in the means of Triglycerides, Fasting Glucose, and HDL.

There was a significant difference ($p = 0.002$) in the presence of metabolic syndrome after the program compared to its presence at the baseline (Figure 2).

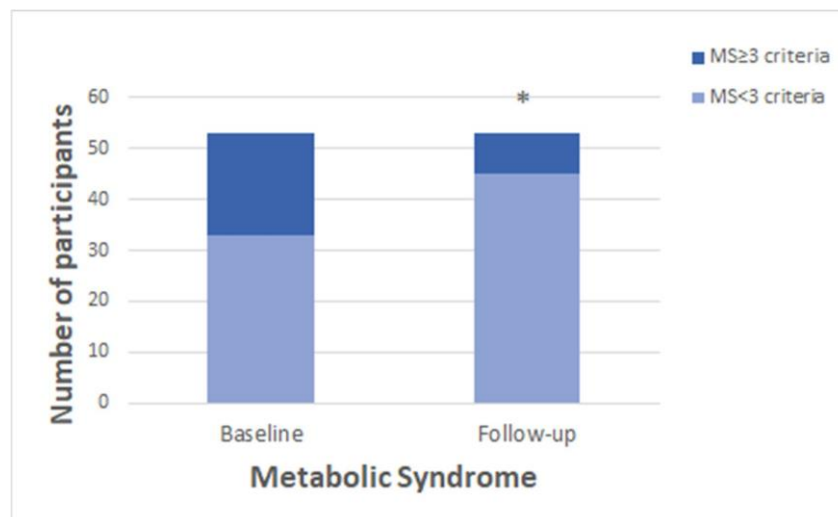


Figure 2. Evaluation of metabolic syndrome based on the presence of the number of criteria after the program compared at the baseline. MS: metabolic syndrome. The presence of metabolic syndrome was assessed if they met at least 3 of the 5 criteria according to the NCEP-ATP III definitions [33] (* significant difference obtained with the McNemar test; $p = 0.002$).

Similarly, a statistically significant reduction was obtained after participation in the program in the dichotomous individual parameters (with their cut-off points for MS) for BP, AP, and Triglycerides, but not Fasting Glucose or HDL (Table 2).

Table 2. Metabolic syndrome and the different parameters that comprise it of all patients who were able to carry out the program ($n = 53$).

Outcome Variable	Baseline (Prevalence)		12 Weeks (Prevalence)		p Value *
	No	Yes	No	Yes	
Metabolic syndrome	No	Yes	No	Yes	
Fulfilled 3 or more criteria for metabolic syndrome	33	20	45	8	0.002
Analysis of each criterion of metabolic syndrome separately					
Blood pressure	9	44	30	23	<0.001
Systolic blood pressure	11	42	31	22	<0.001
Diastolic blood pressure	17	36	35	18	<0.001
Abdominal perimeter	8	45	18	35	0.002
Fasting glucose	47	6	48	5	1
HDL	38	15	37	16	1
Triglycerides	41	12	48	5	0.016

* obtained with the McNemar test. (HDL: high-density lipoprotein).

In addition, after the intervention, there were significant anthropometric changes in BMI ($p < 0.001$), body weight ($p = 0.008$), percentage of muscle mass ($p = 0.008$), percentage of body fat ($p < 0.001$), and the number of participants who met normal weight criteria for their BMI (from 12 (22.6%) to 16 (30.2%); $p = 0.034$). Three of the seven participants who were smokers in the total number of women participants had given up smoking.

3.4. Changes in Quality of Life After the Intervention

Significant positive effects on QoL were observed after the intervention in the EORTC QLQ-C30 total score (84.00 ± 12.5 before the program, 90.24 ± 8.73 after the program;

$p = 0.001$). Statistically significant positive differences were also found in the global health status ($p = 0.001$) and in all the functional scale scores for QLQ-C30 (Table 3). Negative differences were found for the items related to symptoms after the intervention, for fatigue, nausea, vomiting, pain, dyspnea, constipation, and economic difficulties, and no differences were observed for diarrhea, loss of appetite, and insomnia (Table 3). According to the scoring manual of the EORTC QLQ-C30 questionnaire, a change of 10 points or more is considered a moderate to large clinically significant change [35]. Changes of 10 points or more were observed in both the Global Health Status and the pain subscale (Table 3).

Table 3. Health related Quality of Life (EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR 23) outcome variables and estimated differences in p values of all patients who were able to carry out the program ($n = 53$).

Outcome Variable	Baseline: Mean (SD)	12 Weeks: Mean (SD)	p Value *
QLQ-30			
Global health status	71.8 ± 15.87	82.1 ± 14.29	0.001
Functional scales			
Physical functioning	87.6 ± 13.98	94.4 ± 8.13	0.001
Role functioning	92.1 ± 17.83	97.5 ± 7.59	0.002
Emotional functioning	78.9 ± 22.76	86.3 ± 15.85	0.002
Cognitive functioning	79.5 ± 21.05	86.1 ± 14.64	<0.001
Social functioning	90.5 ± 19.77	96.6 ± 9.39	0.040
Symptom scales			
Fatigue	21.6 ± 22.20	14 ± 16.33	0.001
Nausea and vomiting	3.5 ± 11.52	0.3 ± 2.34	0.027
Pain	35 ± 27.40	21.4 ± 21.76	0.001
Dyspnea	16.3 ± 25.02	10 ± 16.70	0.011
Insomnia	25.7 ± 33.74	23.2 ± 31.06	0.671
Appetite loss	4.4 ± 13.15	1.9 ± 7.78	0.216
Constipation	22 ± 32	13.2 ± 25.59	0.015
Diarrhea	8.2 ± 20.57	3.8 ± 15.54	0.072
Financial difficulties	8.6 ± 17.69	3.2 ± 13.53	<0.001
QLQ-BR23			
Functional scales			
Body Image	87.9 ± 16.76	92.9 ± 14.91	<0.001
Sexual functioning	85.8 ± 21.52	83.1 ± 21.52	0.412
Sexual enjoyment	83.7 ± 29.68	81.2 ± 28.88	0.636
Future perspective	70.4 ± 31.18	81.2 ± 24.91	0.002
Symptom scales			
Systemic therapy side effects	19.8 ± 13.91	12.4 ± 11.02	<0.001
Breast symptoms	12.5 ± 13.69	7.3 ± 8.74	<0.001
Arm symptoms	16.1 ± 16.98	9.2 ± 13.33	0.002
Upset by hair loss	15.1 ± 28.92	6.9 ± 19.98	0.014

* Obtained with the Wilcoxon test. (SD: standard deviation; QLQ: quality of life questionnaire; BR: breast).

With the specific questionnaire for breast cancer (QLQ-BR23), positive effects were obtained in the functional scale scores body image ($p < 0.001$) and future perspective

($p = 0.002$) and not for sexual functioning and sexual enjoyment (Table 3). A statistically significant reduction in the item scores was found in the four subsections of the symptoms scores (Table 3).

Similarly, significant effects were obtained on the EQ5D scale, in both the sum of the five dimensions (Mobility, Self-care, Usual activities, Pain and discomfort, Anxiety and depression) ($p < 0.001$) and in the self-perception of women's health scored from 0 to 100 ($p < 0.001$).

3.5. Relationship Between Sociodemographic and Clinical Characteristics and the Improvement of Metabolic Syndrome

Logistic regression analysis can be used to evaluate the effects of several factors simultaneously that are likely to be related to the improvement of MS over time, defined as a reduction in the number of MS criteria fulfilled after the program versus the number of MS criteria at baseline. The improvement or otherwise of SD criteria after the intervention was the dependent variable in the logistic regression analyses.

Logistic regression analysis was also used to determine the role of possible confounding factors such as age, dichotomized marital status, percentage of attendance at training and health education sessions, dichotomized chemotherapy treatment, dichotomized type of surgery, number of drugs, BMI, time with AIs, and time since oncological diagnosis QLQ30 total score, QLQ30 Global Health Status and 5Q5D total score pre-program, and improvement or otherwise after the program (Table 4). When selecting the dichotomous variable improvement of MS (decline in the number of criteria) or otherwise (stable/increase in the number of criteria) as the dependent variable, we found significant effects for the dichotomized marital status (95% CI: 1.728–131.615, $p = 0.014$), and the percentage of attendance at health education sessions (95% CI: 1.010–1.211, $p = 0.029$). Other variables showed no significant effect (Table 4).

Table 4. Logistic regression model: clinical variables associated with the outcome variable (progression or not of metabolic syndrome at follow-up).

Variables	<i>p</i> Value	Exp (B)	95% CI	
			LL	UL
Age	0.328	−0.089	0.766	1.093
Marital status	0.014 *	2.713	1.728	131.615
Percentage of training sessions	0.403	−0.046	0.858	1.063
Percentage of health education sessions	0.029 *	0.101	1.010	1.211
BMI	0.363	−0.101	0.727	1.124
Number of drugs	0.063	0.370	0.980	2.139
Smoking	0.244	1.862	0.280	148.032
Time since oncological diagnosis	0.405	0.030	0.960	1.105
Time with AIs	0.244	−0.045	0.885	1.031
Chemotherapy	0.492	−0.659	0.079	3.388
Type of surgery	0.448	0.906	0.238	25.785
Staging	0.200	−1.257	0.042	1.945
QLQ30 total score	0.055	0.101	0.998	1.227
Global Health Status QLQ30	0.730	−0.011	0.929	1.053
Q5QD total score	0.148	−2.954	0.001	2.852

(AIs: aromatase inhibitors; BMI: body mass index; LL: lower limit; UL: upper limit). X2 Hosmer–Lemeshow = 7.377, Sig. = 0.497. “Exp (B)” is the odds ratio, the predicted change in odds for a unit increase in the predictor. The “exp” refers to the exponential value of B. * Indicates statistical significance at p -Value < 0.05.

4. Discussion

This study aimed to determine the impact of a multimodal program of combined and supervised physical exercise and health education workshops on the metabolic health and quality of life of breast cancer survivors receiving hormonal treatment with AIs.

The participation rates in the program are important, since patients who have been diagnosed with breast cancer have lower levels of physical exercise, and this applies especially to those with worse functionality, more severe symptoms and less knowledge [36–38]. Furthermore, the loss of functionality is greater in older women than in younger patients [39], and the decline in their levels of physical exercise is even more marked.

The program was group-based, since this enhances empathy and social support, which contributes to the development of group cohesion. Mutual support increases their self-efficacy beliefs, and improves their expectations of exercise mastery [40]. This social support also acts as a feedback loop, enhancing the women's capacity, which can further boost social interactions and self-efficacy, and therefore create a higher level of support received [41]. It was carried out outdoors, in order to reduce anxiety levels and improve well-being during the activity [42].

The intervention was offered as a package and should be viewed as such. Our findings confirmed that the participants benefited from group training, regardless of their age and type of AI.

Physical exercise has multiple benefits for patients diagnosed with BC, and especially on side effects in those receiving HT. Among these benefits, the reduction in the risk of MS is vitally important, due to the bidirectional relationship between MS and BC, especially in postmenopausal women and when the exercise is supervised [43,44]. Our multimodal intervention showed significant and robust effects in this regard. A significant reduction in participants with diagnostic criteria for metabolic syndrome was achieved, in addition to an average reduction in the number of parameters. BP, abdominal circumference, and triglycerides were significantly reduced. BP is one of the most important modifiable risk factors for CVD. The coexistence of hypertension and cancer is common, and its incidence increases with age, and as such diastolic hypertension should be considered a cardiovascular risk factor in these patients [45].

Our results show a significant decline in the BP of the participants after the physical exercise and health education intervention. These results are supported by previous studies of physical activity programs in BC survivors [24,46].

No significant differences were found in HDL. This is consistent with the findings of Travier et al. [47], who evaluated the impact of a 12-week exercise and diet program on metabolic risk in survivors with non-metastatic breast cancer, in which 81.1% of the patients were hormone receptor-positive and 62.2% were postmenopausal. As in our series, significant differences in triglycerides or central obesity were reported in that article. However, unlike our cohort, this study reported differences in fasting glucose and insulin resistance. One possible reason for this is that the article analyzed these variables as continuous, without using cut-off points. The lack of an increase in HDL levels could be due to the duration of the program that would require a longer time to observe a significant effect [47–50]. Other studies suggested that older men and women may need a different physical training mode to fully benefit and to experience an increase in HDL levels [51], as recently demonstrated by the fact that a 12-week high-intensity interval training increases HDL levels in breast cancer survivors [52]; however, this issue awaits further studies with a longer duration of training as used in our intervention protocol. Regarding the lack of changes in glycaemia, it could be due to the fact that most (86.8% of the study sample) of the women had normal glycaemia before starting the program so it is normal that the day in which the blood sample is taken the glycaemia still is the same after the program. Only seven women (13.2% of the study sample) had type 2 diabetes, but the effect on glycaemia was also non-significant in them when comparing pre- and post-values. It cannot be ruled out that by selecting breast cancer survivors with diabetes, the intervention could lead to a decrease in glycaemia as suggested by international diabetes guidelines regarding physical

exercise and glycemic control in people with diabetes [53,54]. However, it should be taken into account that aromatase inhibitors increase insulin resistance [14,55] and this, in turn, may have counteracted the decrease in glycaemia afforded by physical exercise.

The results of logistic regression showed marital status and the percentage of attendance at health education sessions as predictive variables of improvement in the number of MS categories. Among our participants, marital status was equivalent to cohabitation, i.e., there were no women who lived with their partners without being married. This facilitated the coherence of the dichotomization. The married women were more likely to improve in the number of MS categories after the multimodal program than the single, divorced, or widowed women. This association is consistent with previous evidence addressing the relationship between marital status and self-care and self-reported health [56]. In other pathologies, higher levels of adherence to medication are observed in married people, which may influence event-free survival in patients with heart failure [57]. In patients with bone cancer in particular, being married has also been reported to affect patients' treatment and survival prognosis, thanks to greater material, social, and emotional support, increasing their probability of maintaining healthy lifestyles, especially among middle-aged and older patients [58].

The influence of the percentage of attendance at health education sessions reinforces the importance of education in self-care. The patients themselves state that having more information about physical exercise and its usefulness would give them more motivation to do exercise [59]. Health education is therefore crucial in this respect, since informing patients about the side effects of HT and the benefits of physical activity on these effects on the one hand [60], and about healthy habits such as diet, rest, mental health, and pain on the other, can be an effective strategy for increasing adherence to exercise programs and their impact. Suggesting exercise is highly recommended, but there appears to be greater evidence for the usefulness of accompanying the proposal with educational tools and free exercise. These health education workshops also create more time for social interaction.

The fact that we did not observe a significant effect on MS improvement during the time preceding AI therapy suggests that their metabolic syndrome is not caused by AIs, although we cannot rule out a contributory effect. As a result of their lifestyle prior to hormone therapy, some women may already have MS, which may have deteriorated with it or as a result of the life changes associated with the cancer process. We can therefore postulate that MS could be more closely related to ethnicities with strong evidence such as lifestyle, sedentary lifestyle, and dietary habits [61], although we cannot exclude HT, as we have no assessments from prior to the start of HT, or a control group.

Meanwhile, in line with the benefits obtained after the multimodal program for the women's QoL, the beneficial impact of physical exercise and health education programs on the QoL of women with BC and in postmenopausal women on AI treatment in particular has been consistently described. Aydin et al. [62] reported an improvement in QoL (also using the QLQ30 questionnaire) and depressive symptoms with combined exercise (aerobics and strength). Wagoner et al. [63] found improvement in fatigue and QoL in women diagnosed with non-metastatic BC using another of the instruments that we use (Euroqol). Pain reduction, improvement in sleep disorders, secretion of endogenous opioids and dopamine, and decreased body fat are some of the numerous ways in which the QoL of this group of patients can improve. This improvement has been evidenced in studies measured with the same instruments we used (QLQ 30, QLQ B23) [64] and in others with some methodological differences, such as the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), to assess quality of life [24]. Our findings reinforce all these benefits. Regarding the lack of significant effect on the progression of metabolic syndrome on the QoL measured before the program with the different scales, it should be noted that the scores were good, which in addition to the early staging, was due to the fact that the participants had to have completed chemotherapy treatment in order to participate in the program.

Physical exercise also contributes to improving the general health, QoL, mental health and physical function of cancer survivors [23,24,65]. It has been shown to be effective

in reducing and preventing adverse effects of breast cancer treatment with HT, such as anxiety, depressive symptoms, fatigue, health-related quality of life, lymphedema (without worsening) and physical function, bone health, and sleep [23]. Physical exercise should be promoted from diagnosis, during treatment, and after completion [66]. Our study also had limitations that should be taken into account. First, all the women in our study came from the same hospital oncology unit which renders it difficult to generalize the results to other countries or cultural contexts. We have no assessments from prior to the start of HT, or comparisons with a simultaneous control group. Furthermore, the fact that we do not know the patients' lifestyles and physical exercise habits prior to the cancer diagnosis makes it difficult for us to separate the influence of these on the impact of the program. Finally, although it facilitated adherence to the intervention session, the fact that participants were aware of the program's objectives and the interviews were conducted by researchers may be also considered an important bias. Further studies with larger sample sizes and long-term follow-up are recommended to validate these findings and to assess the sustainability of these improvements over time.

5. Conclusions

The implementation of supervised multimodal physical exercise programs and health education in postmenopausal women diagnosed with localized BC on AI treatment can improve their metabolic health and quality of life. Although there may be correlation between metabolic syndrome and quality of life before the program, the improvement in both after an intervention may not be correlated.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/medicina60111893/s1>, Table S1: Program Features: information on physical exercise and health education sessions; Table S2: MS cut-off points in women. Source: NCEP-ATP III definitions.

Author Contributions: Conceptualization: P.C., M.D.T., F.M.M.-A., O.C. and C.B.; methodology: F.M.M.-A., O.C. and C.B.; formal analysis: P.C., O.C. and C.B.; investigation: P.C., M.D.T., F.M.M.-A. and O.C.; data curation: P.C.; writing—original draft preparation: P.C., O.C. and C.B.; writing (review and editing): P.C., M.D.T., F.M.M.-A., O.C. and C.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Grups Emergents project number CIGE/2022/128 of the Ministry of Health of the Government of the Valencian Community (Spain) (Principal Investigator Dr. Cristina Buigues).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the basic principles of the protection of human rights and dignity as set forth in the Declaration of Helsinki [36], and was approved by the Medical Research Ethics Committee of Doctor Peset Hospital (CEIm code: 102.22 approval date 4 November 2022). The participants were informed that their collaboration was voluntary, and that all information would be treated confidentially by anonymizing the records, in accordance with Spanish Organic Law 3/2018 of 5 December, on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available from the corresponding author on request.

Acknowledgments: We would like to thank all the cancer patients involved in this study for consenting to the use of their data in future scientific research. All individuals included in this section have consented to the acknowledgement. We thank the Chair of Healthy, Active and Participative Aging, University of Valencia and the *Ajuntament de València* to make possible the programme.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Eve, L.; Fervers, B.; Le Romancer, M.; Etienne-Selloum, N. Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Breast Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 9139. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Waks, A.G.; Winer, E.P. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* **2019**, *321*, 288–300. [\[CrossRef\]](#)
- Abdel-Razeq, H.; Abu Rous, F.; Abuhijla, F.; Abdel-Razeq, N.; Edaily, S. Breast Cancer in Geriatric Patients: Current Landscape and Future Prospects. *Clin. Interv. Aging* **2022**, *17*, 1445–1460. [\[CrossRef\]](#)
- Palmero Picazo, J.; Lassard Rosenthal, J.; Juárez Aguilar, L.A.; Medina Núñez, C.A. Cáncer de mama: Una visión general. *Acta Méd. Grupo Ángeles* **2021**, *19*, 354–360. [\[CrossRef\]](#)
- Wang, J.; Wu, S.-G. Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives. *Breast Cancer Targets Ther.* **2023**, *15*, 721–730. [\[CrossRef\]](#)
- Peters, A.; Tadi, P. Aromatase Inhibitors. [Updated 4 July 2023]. In *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557856/> (accessed on 10 September 2024).
- Biganzoli, L.; Battisti, N.M.L.; Wildiers, H.; McCartney, A.; Colloca, G.; Kunkler, I.H.; Cardoso, M.-J.; Cheung, K.-L.; de Glas, N.A.; Trimboli, R.M.; et al. Updated Recommendations Regarding the Management of Older Patients with Breast Cancer: A Joint Paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol.* **2021**, *22*, e327–e340. [\[CrossRef\]](#)
- Andreu, Y.; Soto-Rubio, A.; Ramos-Campos, M.; Escriche-Saura, A.; Martínez, M.; Gavilá, J. Impact of Hormone Therapy Side Effects on Health-Related Quality of Life, Distress, and Well-Being of Breast Cancer Survivors. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 18673. [\[CrossRef\]](#)
- Boszkiewicz, K.; Piwowar, A.; Petryszyn, P. Aromatase Inhibitors and Risk of Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects in Breast Cancer Patients—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3133. [\[CrossRef\]](#)
- Mao, H.; Bao, T.; Shen, X.; Li, Q.; Seluzicki, C.; Im, E.-O.; Mao, J.J. Prevalence and Risk Factors for Fatigue among Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors. *Eur. J. Cancer* **2018**, *101*, 47–54. [\[CrossRef\]](#)
- Zhao, R.; Liu, H.; Gao, J. Side Effects of Endocrine Therapy Are Associated With Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients Accepting Endocrine Therapy: A Cross-Sectional Study in China. *Front. Psychol.* **2022**, *13*, 905459. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Tenti, S.; Correale, P.; Cheleschi, S.; Fioravanti, A.; Pirtoli, L. Aromatase Inhibitors—Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5625. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gibb, F.W.; Dixon, J.M.; Clarke, C.; Homer, N.Z.; Faghehi, A.M.M.; Andrew, R.; Walker, B.R. Higher Insulin Resistance and Adiposity in Postmenopausal Women With Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 3670–3678. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Hamood, R.; Hamood, H.; Merhasin, I.; Keinan-Boker, L. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2061–2069. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Khosrow-Khavar, F.; Fillion, K.B.; Al-Qurashi, S.; Torabi, N.; Bouganim, N.; Suissa, S.; Azoulay, L. Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann. Oncol.* **2017**, *28*, 487–496. [\[CrossRef\]](#)
- Ko, S.-H.; Kim, H.-S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients* **2020**, *12*, 202. [\[CrossRef\]](#)
- Harborg, S.; Cronin-Fenton, D.; Jensen, M.-B.R.; Ahern, T.P.; Ewertz, M.; Borgquist, S. Obesity and Risk of Recurrence in Patients With Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *JAMA Netw. Open* **2023**, *6*, e2337780. [\[CrossRef\]](#)
- Dimauro, I.; Grazioli, E.; Antinozzi, C.; Duranti, G.; Arminio, A.; Mancini, A.; Greco, E.A.; Caporossi,

- D.; Parisi, A.; Di Luigi, L. Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Women: The Role of Body Composition and Physical Exercise. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 9834. [\[CrossRef\]](#)
20. Montagnese, C.; Porciello, G.; Vitale, S.; Palumbo, E.; Crispo, A.; Grimaldi, M.; Calabrese, I.; Pica, R.; Prete, M.; Falzone, L.; et al. Quality of Life in Women Diagnosed with Breast Cancer after a 12-Month Treatment of Lifestyle Modifications. *Nutrients* **2020**, *13*, 136. [\[CrossRef\]](#)
 21. Duggan, C.; Tapsoba, J.d.D.; Stanczyk, F.; Wang, C.-Y.; Schubert, K.F.; McTiernan, A. Long-Term Weight Loss Maintenance, Sex Steroid Hormones, and Sex Hormone-Binding Globulin. *Menopause* **2019**, *26*, 417–422. [\[CrossRef\]](#)
 22. Lisevick, A.; Cartmel, B.; Harrigan, M.; Li, F.; Sanft, T.; Fogarasi, M.; Irwin, M.L.; Ferrucci, L.M. Effect of the Lifestyle, Exercise, and Nutrition (LEAN) Study on Long-Term Weight Loss Maintenance in Women with Breast Cancer. *Nutrients* **2021**, *13*, 3265. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
 23. Campbell, K.L.; Winters-Stone, K.M.; Wiskemann, J.; May, A.M.; Schwartz, A.L.; Courneya, K.S.; Zucker, D.S.; Matthews, C.E.; Ligibel, J.A.; Gerber, L.H.; et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, *51*, 2375–2390. [\[CrossRef\]](#)
 24. Dieli-Conwright, C.M.; Courneya, K.S.; Demark-Wahnefried, W.; Sami, N.; Lee, K.; Sweeney, F.C.; Stewart, C.; Buchanan, T.A.; Spicer, D.; Tripathy, D.; et al. Aerobic and Resistance Exercise Improves Physical Fitness, Bone Health, and Quality of Life in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Breast Cancer Res. BCR* **2018**, *20*, 124. [\[CrossRef\]](#) Schmitz, K.H.; Campbell, A.M.; Stuver, M.M.; Pinto, B.M.; Schwartz, A.L.; Morris, G.S.; Ligibel, J.A.; Cheville, A.; Galvão, D.A.; Alfano, C.M.; et al. Exercise Is Medicine in Oncology: Engaging Clinicians to Help Patients Move through Cancer. *CA Cancer J. Clin.* **2019**, *69*, 468–484. [\[CrossRef\]](#)
 25. De Roon, M.; May, A.M.; McTiernan, A.; Scholten, R.J.P.M.; Peeters, P.H.M.; Friedenreich, C.M.; Monninkhof, E.M. Effect of Exercise and/or Reduced Calorie Dietary Interventions on Breast Cancer-Related Endogenous Sex Hormones in Healthy Postmenopausal Women. *Breast Cancer Res.* **2018**, *20*, 81. [\[CrossRef\]](#)
 26. Pérez-Bilbao, T.; Alonso-Dueñas, M.; Peinado, A.B.; San Juan, A.F. Effects of Combined Interventions of Exercise and Diet or Exercise and Supplementation on Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Nutrients* **2023**, *15*, 1013. [\[CrossRef\]](#)
 27. Lim, M.L.; van Schooten, K.S.; Radford, K.A.; Delbaere, K. Association between Health Literacy and Physical Activity in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Health Promot. Int.* **2021**, *36*, 1482–1497. [\[CrossRef\]](#)
 28. Martínez-Miranda, P.; Jiménez-Rejano, J.J.; Rosales-Tristancho, A.; Casuso-Holgado, M.J. Comparative Effect of Different Patient Education Modalities on Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2023**, *67*, 102411. [\[CrossRef\]](#)
 29. Fernández-Bergés, D.; Cabrera De León, A.; Sanz, H.; Elosua, R.; Guembe, M.J.; Alzamora, M.; Vega-Alonso, T.; Félix-Redondo, F.J.; Ortiz-Marrón, H.; Rigo, F.; et al. Síndrome metabólico en España: Prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev. Esp. Cardiol.* **2012**, *65*, 241–248. [\[CrossRef\]](#)
 30. Boing, L.; Vieira, M.D.C.S.; Moratelli, J.; Bergmann, A.; Guimarães, A.C.D.A. Effects of Exercise on Physical Outcomes of Breast Cancer Survivors Receiving Hormone Therapy—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Maturitas* **2020**, *141*, 71–81. [\[CrossRef\]](#)
 31. Roberts, K.E.; Rickett, K.; Feng, S.; Vagenas, D.; Woodward, N.E. Exercise Therapies for Preventing or Treating Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms in Early Breast Cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, 2020, CD012988. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
 32. Masnoon, N.; Shakib, S.; Kalisch-Ellett, L.; Caughey, G.E. What Is Polypharmacy? A Systematic Review of Definitions. *BMC Geriatr.* **2017**, *17*, 230. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
 33. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2001**, *285*, 2486–2497. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
 34. Aaronson, N.K.; Ahmedzai, S.; Bergman, B.; Bullinger, M.; Cull, A.; Duez, N.J.; Filiberti, A.; Flechtner, H.; Fleishman, S.B.; Haes, J.C.J.M.D.; et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, *85*, 365–376. [\[CrossRef\]](#)
 35. The EuroQol Group. EuroQol—A New Facility for the Measurement of Health-Related Quality of Life. *Health Policy* **1990**, *16*, 199–208. [\[CrossRef\]](#)

36. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194. [\[CrossRef\]](#)
37. Van Dijck, S.; De Groef, A.; Kothari, J.; Dams, L.; Haenen, V.; Roussel, N.; Meeus, M. Barriers and Facilitators to Physical Activity in Cancer Survivors with Pain: A Systematic Review. *Support. Care Cancer* **2023**, *31*, 668. [\[CrossRef\]](#)
38. Derks, M.G.M.; De Glas, N.A.; Bastiaannet, E.; De Craen, A.J.M.; Portielje, J.E.A.; Van De Velde, C.J.H.; Van Leeuwen, F.E.; Liefers, G.-J. Physical Functioning in Older Patients With Breast Cancer: A Prospective Cohort Study in the TEAM Trial. *Oncologist* **2016**, *21*, 946–953. [\[CrossRef\]](#)
39. Teranishi-Hashimoto, C.; Bantum, E.O.; Conde, F.; Lee, E.; Yamada, P.M. Group-Based Exercise Therapy Improves Psychosocial Health and Physical Fitness in Breast Cancer Patients in Hawai'i. *Hawaii J. Health Soc. Welf.* **2021**, *80*, 263–269.
40. Henshall, C.L.; Greenfield, S.M.; Gale, N.K. Typologies for Restructuring Relationships in Cancer Survivorship: Temporal Changes in Social Support and Engagement With Self-Management Practices. *Cancer Nurs.* **2018**, *41*, E32–E40. [\[CrossRef\]](#)
41. Ficarra, S.; Thomas, E.; Bianco, A.; Gentile, A.; Thaller, P.; Grassadonio, F.; Papakonstantinou, S.; Schulz, T.; Olson, N.; Martin, A.; et al. Impact of Exercise Interventions on Physical Fitness in Breast Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review. *Breast Cancer* **2022**, *29*, 402–418. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Palmiero, P.; Maiello, M.; Cecere, A.; Ciccone, M.M. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: A Dangerous Association for Postmenopausal Women. *Acta Biomed. Atenei Parm.* **2021**, *92*, e2021177. [\[CrossRef\]](#)
43. Knobf, M.T.; Jeon, S. Metabolic Syndrome, Exercise, and Cardiovascular Fitness in Breast Cancer Survivors. *J. Adv. Pract. Oncol.* **2020**, *11*, 98. [\[CrossRef\]](#)
44. Ayala León, S.J.; Cabral, F.; Escalada, G.; Cabral, L.; Ayala León, M.; Gauna, C. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Breast Cancer. Is There a Correlation with International Reference Standards? *Rev. Virtual Soc. Parag. Med. Interna* **2020**, *7*, 66–76. [\[CrossRef\]](#)
45. Reeves, M.M.; Terranova, C.O.; Winkler, E.A.H.; McCarthy, N.; Hickman, I.J.; Ware, R.S.; Lawler, S.P.; Eakin, E.G.; Demark-Wahnefried, W. Effect of a Remotely Delivered Weight Loss Intervention in Early-Stage Breast Cancer: Randomized Controlled Trial. *Nutrients* **2021**, *13*, 4091. [\[CrossRef\]](#)
46. Travier, N.; Buckland, G.; Vendrell, J.J.; Fernandez-Veledo, S.; Peiró, I.; Del Barco, S.; Pernas, S.; Zamora, E.; Bellet, M.; Margeli, M.; et al. Changes in Metabolic Risk, Insulin Resistance, Leptin and Adiponectin Following a Lifestyle Intervention in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors. *Eur. J. Cancer Care* **2018**, *27*, e12861. [\[CrossRef\]](#)
47. Berglund, I.; Vesterbekkmo, E.K.; Retterstøl, K.; Anderssen, S.A.; Fiatarone Singh, M.A.; Helge, J.W.; Lydersen, S.; Wisløff, U.; Stensvold, D. The Long-Term Effect of Different Exercise Intensities on High-Density Lipoprotein Cholesterol in Older Men and Women Using the Per Protocol Approach: The Generation 100 Study. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes* **2021**, *5*, 859–871. [\[CrossRef\]](#)
48. King, A.C.; Haskell, W.L.; Young, D.R.; Oka, R.K.; Stefanick, M.L. Long-Term Effects of Varying Intensities and Formats of Physical Activity on Participation Rates, Fitness, and Lipoproteins in Men and Women Aged 50 to 65 Years. *Circulation* **1995**, *91*, 2596–2604. [\[CrossRef\]](#)
49. Ruiz-Ramie, J.J.; Barber, J.L.; Sarzynski, M.A. Effects of Exercise on HDL Functionality. *Curr. Opin. Lipidol.* **2019**, *30*, 16–23. [\[CrossRef\]](#)
50. Franczyk, B.; Gluba-Brzózka, A.; Ciałkowska-Rysz, A.; Ławiński, J.; Rysz, J. The Impact of Aerobic Exercise on HDL Quantity and Quality: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 4653. [\[CrossRef\]](#)
51. Isanejad, A.; Nazari, S.; Gharib, B.; Motlagh, A.G. Comparison of the Effects of High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Continuous Training on Inflammatory Markers, Cardiorespiratory Fitness, and Quality of Life in Breast Cancer Patients. *J. Sport Health Sci.* **2023**, *12*, 674–689. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Colberg, S.R.; Sigal, R.J.; Yardley, J.E.; Riddell, M.C.; Dunstan, D.W.; Dempsey, P.C.; Horton, E.S.; Castorino, K.; Tate, D.F. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2016**, *39*, 2065–2079. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Syeda, U.S.A.; Battillo, D.; Visaria, A.; Malin, S.K. The Importance of Exercise for Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Am. J. Med. Open* **2023**, *9*, 100031. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Buch, K.; Gunmalm, V.; Andersson, M.; Schwarz, P.; Brøns, C. Effect of Chemotherapy and Aromatase Inhibitors in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer on Glucose and Insulin Metabolism—A Systematic Review. *Cancer Med.* **2019**, *8*, 238–245. [\[CrossRef\]](#)
55. Hossain, B.; James, K.S. Association between Poor Self-Reported Health and Unmarried Status among Adults: Examining the Hypothesis of Marriage Protection and Marriage Selection in the Indian Context. *BMC Public Health* **2022**, *22*, 1797. [\[CrossRef\]](#)
56. Wu, J.-R.; Lennie, T.A.; Chung, M.L.; Frazier, S.K.; Dekker, R.L.; Biddle, M.J.; Moser, D.K. Medication

- Adherence Mediates the Relationship between Marital Status and Cardiac Event-Free Survival in Patients with Heart Failure. *Heart Lung* **2012**, *41*, 107–114. [[CrossRef](#)]
57. Wen, Y.; Zhang, H.; Zhi, K.; Li, M. Influence of Marital Status on the Treatment and Survival of Middle-Aged and Elderly Patients with Primary Bone Cancer. *Front. Med.* **2022**, *9*, 1001522. [[CrossRef](#)]
 58. Nyrop, K.A.; Callahan, L.F.; Rini, C.; Altpeter, M.; Hackney, B.; DePue, A.; Wilson, A.; Schechter, A.; Muss, H.B. Aromatase Inhibitor Associated Arthralgia: The Importance of Oncology Provider-Patient Communication about Side Effects and Potential Management through Physical Activity. *Support. Care Cancer* **2016**, *24*, 2643–2650. [[CrossRef](#)]
 59. Dibble, K.E.; Bellizzi, K.M.; Taxel, P.; Pescatello, L.S.; Siembida, E.J.; Schifano, E.D.; Guarneri, S.; Tannenbaum, S. Physical Activity and Health-Related Quality of Life among Postmenopausal Women with Breast Cancer Treated with Aromatase Inhibitors. *Support. Care Cancer* **2021**, *29*, 2385–2394. [[CrossRef](#)]
 60. Babicki, M.; Kłoda, K.; Ledwoch, J.; Janiak, S.; Krzyżanowski, F.; Zieliński, T.; Grabska, P.; Gajowiak, D.; Malchrzak, W.; Mastalerz-Migas, A. The Impact of Lifestyle, Measured with the HLPCQ Questionnaire on the Prevalence of Metabolic Syndrome in Poland: A Multicenter Study. *Sci. Rep.* **2024**, *14*, 10070. [[CrossRef](#)]
 61. Aydin, M.; Kose, E.; Odabas, I.; Meric Bingul, B.; Demirci, D.; Aydin, Z. The Effect of Exercise on Life Quality and Depression Levels of Breast Cancer Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2021**, *22*, 725–732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 62. Wagoner, C.W.; Lee, J.T.; Hanson, E.D.; Kerr, Z.Y.; Nyrop, K.A.; Muss, H.B.; Battaglini, C.L. Impact of Community-Based Exercise on Fatigue in Early Breast Cancer Survivors: Identifying Potential Determinants of Change. *Breast Cancer* **2022**, *29*, 1001–1012. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 63. Penttinen, H.; Utriainen, M.; Kellokumpu-Lehtinen, P.-L.; Raitanen, J.; Sievänen, H.; Nikander, R.; Blomqvist, C.; Huovinen, R.; Vehmanen, L.; Saarto, T. Effectiveness of a 12-Month Exercise Intervention on Physical Activity and Quality of Life of Breast Cancer Survivors; Five-Year Results of the BREX-Study. *In Vivo* **2019**, *33*, 881–888. [[CrossRef](#)]
 64. Lahart, I.M.; Metsios, G.S.; Nevill, A.M.; Carmichael, A.R. Physical Activity for Women with Breast Cancer after Adjuvant Therapy. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *1*, CD011292. [[CrossRef](#)]
 65. Vehmanen, L.; Mattson, J.; Karademas, E.; Oliveira-Maia, A.J.; Sousa, B.; Pat-Horenczyk, R.; Mazzocco, K.; Simos, P.; Cardoso, F.; Pettini, G.; et al. Associations between Physical Exercise, Quality of Life, Psychological Symptoms and Treatment Side Effects in Early Breast Cancer. *Breast J.* **2022**, *2022*, 9921575. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Artículo II

Céspedes, P.; Martínez-Arnau, F.M.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O.; Buigues, C. Effects of a Multimodal Program on Frailty Syndrome and Psychological Alterations in Breast Cancer Women Treated with Aromatase Inhibitors. *Clin. Pract.* **2025**, *15*, 41.

Disponible en: <https://doi.org/10.3390/clinpract15030041>



clinics and practice



Article

Effects of a Multimodal Program on Frailty Syndrome And Psychological Alterations in Breast Cancer Women Treated with Aromatase Inhibitors

Pedro Céspedes¹, Francisco M. Martínez-Arnau^{2,3} , María Dolores Torregrosa⁴, Omar Cauli^{1,3,*}  and Cristina Buigues^{1,3}



Received: 17 January 2025
 Revised: 13 February 2025
 Accepted: 19 February 2025
 Published: 21 February 2025

Citation: Céspedes, P.; Martínez-Arnau, F.M.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O.; Buigues, C. Effects of a Multimodal Program on Frailty Syndrome and Psychological Alterations in Breast Cancer Women Treated with Aromatase Inhibitors. *Clin. Pract.* **2025**, *15*, 41. <https://doi.org/10.3390/clinpract15030041>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Department of Nursing, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; pedro.cespedes@uv.es (P.C.); cristina.buigues@uv.es (C.B.)
- ² Department of Physiotherapy, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain; francisco.m.martinez@uv.es
- ³ Frailty and Cognitive Impairment Research Group (FROG), University of Valencia, 46010 Valencia, Spain
- ⁴ Medical Oncology Department, Doctor Peset University Hospital, 46017 Valencia, Spain; torregrosa_dol@gva.es

* Correspondence: omar.cauli@uv.es

Abstract: Background/Objectives: Treatment with aromatase inhibitors can worsen frailty syndrome and psychological symptoms in women diagnosed with breast cancer (BC) receiving these drugs to prevent cancer recurrence. We analyze whether postmenopausal women with localized BC receiving aromatase inhibitors (AIs) treatment can achieve improvements in their mental health and their level of frailty through a multimodal program that includes supervised physical exercise and health education workshops. **Methods:** A total of 52 postmenopausal women with a prior diagnosis of BC and receiving hormonal treatment with AIs were included in the multimodal physical exercise and health education program and evaluated before and after it. The assessment included the following five frailty syndrome (FS) criteria: involuntary weight loss, weakness, low physical activity, slow gait speed, and low muscle strength. Mental health was assessed using the Goldberg scale, with its subscales for anxiety and depressive symptoms. The Athens scale was used to assess subjective sleep quality. **Results:** There was a significant difference in the number of robust, pre-frail and frail women after the program compared to the baseline. Six women did not fulfill any criteria for (robust) FS before the program (11.5%), and thirty-three women (63.5%) after the program did not fulfill any criteria for FS. A total of 33 (63.5%) women met one or two FS criteria (pre-frail) before the program, and 18 (34.6%) met one or two FS criteria after the program; thirteen (25%) women met three or more FS criteria (frail) before the program and one (1.9%) after it ($p < 0.001$). A statistically significant improvement on the Goldberg scale was observed (on both the subscales for anxiety and depressive symptoms) ($p < 0.001$). A statistically significant improvement was also noted on the Athens insomnia scale ($p < 0.001$). A multivariate regression model analysis identified marital status (being married) ($p = 0.047$, beta coefficient = -0.249 , 95% CI -1.4844 – -0.14) and the percentage of attendance at training sessions ($p = 0.041$, beta coefficient = -0.290 , 95% CI 0.104 – 0.002) as associated variables, with a lower score on the Goldberg depression subscale. **Conclusions:** Mental health and frailty, common in postmenopausal women diagnosed with BC on hormonal treatment with AI, can be improved with multimodal programs of supervised physical exercise and health education.

Keywords: multimodal program; physical exercise; health education; breast cancer; postmenopause; aromatase inhibitors; hormone therapy; frailty syndrome; mental health; depressive symptoms; anxious symptoms; insomnia

1. Introduction

Breast cancer (BC) is the most prevalent cancer among women worldwide [1]. Improved diagnostic along with therapeutic interventions in recent decades and, therefore, improved prognosis have led to an increase in the prevalence of BC in older patients [2]. These older women account for one-third of BC cases [3], while most estrogen-receptorpositive (ER+) breast tumors are found in postmenopausal women (~80%) [4]. Aromatase inhibitors (AIs) are the first-line adjuvant treatment to reduce cancer recurrence in postmenopausal patients with estrogen-receptor-positive localized breast cancer [5]. These drugs are prescribed for at least 5 years after radical cancer treatment and sometimes for up to 10 years [6]. Recent clinical trials have shown AIs to be more effective than tamoxifen in reducing cancer recurrence, and they are considered a very useful and extensively used drug [7].

Although AIs play a key role in increasing survival and reducing relapses [8], they are not free of unwanted adverse effects, in addition to those of other oncological treatments and the comorbidities that tend to be especially predominant in these patients [8–10]. Recent studies have shown that treatment with AIs is associated with increased levels of frailty syndrome in postmenopausal women diagnosed with BC [11]. Frailty syndrome (FS) is defined as a potentially reversible health state characterized by impairment of multiple physiological systems [12,13]. As a consequence of the severe reduction in estrogen levels caused by this treatment with AIs, postmenopausal women have a high risk of deterioration in these levels of frailty [11].

Furthermore, AIs can also cause or worsen depressive and anxiety symptoms in these patients [10,14,15], which may contribute to poor adherence to drug treatment. These unwanted adverse effects cause significant discomfort to patients and may lead to poorer adherence to this treatment [16–19]. AIs can reduce subjective sleep quality as a consequence of the reduction in estrogens' positive sleep regulation [10,20,21].

Frailty and psychological alterations partially overlap and may influence each other. Frailty syndrome is associated with depressive and anxiety symptoms and insomnia in older patients diagnosed with breast cancer who are receiving hormonal therapy,

which is increased by the impact of AI treatment [10,22–26]. Previous studies have explored the relationships between cognitive and emotional state and physical frailty, demonstrating a bidirectional association between the two domains. Psychological symptoms are thought to worsen the degree of physical frailty, and physical frailty itself poses a risk of a worsened cognitive state and depression [13,27].

The quality of life of women diagnosed with BC on AIs, influenced by the physical and psychological adverse effects that this type of hormonal treatment can induce, can be improved by regular physical exercise, especially when supervised [28]. Similarly, the accumulation of functional decline in older cancer patients and the high levels of frailty that often accompany them can be controlled and reduced by physical exercise [24]. In this sense, different exercise interventions have managed, in addition to improving their levels of physical and mental health, to improve muscle strength and reduce fatigue perceived by patients diagnosed with BC [24,29], mitigating the negative impact of these hormonal treatments with AIs [28].

These types of interventions may help improve cancer care to attenuate frailty-related outcomes while extending their benefits to the overall health of this patient group [24,29]. The evidence found supports the need for further research on this topic and the evaluation of rigorously structured exercise interventions (especially in the multimodal format with health education sessions) [24]. Adjuvant treatment with AIs is well demonstrated to prevent cancer relapses, but because the treatment lasts 5 to 10 years, adherence may be suboptimal due to the side effects these drugs generate. Health education is crucial not only for self-management but also for the prevention, recognition, and treatment of adverse effects, which are of the utmost importance in promoting adherence [15]. No trials have assessed the effect of a multimodal intervention based on combined physical exercise and health education workshops on frailty syndrome in older breast cancer patients receiving AI-adjuvant treatment. Besides physical exercise, it may be necessary to implement and adapt the designs of educational interventions to the age of patients, preparing them for the adverse effects that the diagnosis and treatment of breast cancer have on social, physical, and functional levels and to achieve a reduction in anxiety levels in this group of patients, increasing their knowledge and improving their self-management [30–32]. Different types of educational intervention appear to afford positive results on anxiety, depression, psychological distress, patient knowledge, and pain in older patients with cancer [30].

Even if it is well-known that a decrease in estrogen levels can induce or worsen frailty [33–35] or psychological alterations in older women [33–37] and that treatment with AIs in breast cancer can lead to or worsen frailty syndrome [11] and psychological

alterations such as depressive symptoms and insomnia [10,38,39], to date, there is no trial on the reversal of these alterations in women with breast cancer under AIS treatment within a multimodal intervention program.

We tested whether a multimodal intervention based on supervised physical exercise and a health education program can improve frailty, anxiety, depressive symptoms, and sleep quality in women with localized breast cancer treated with aromatase inhibitors used in an adjuvant setting in order to prevent cancer relapse. As secondary outcomes, we plan to determine women's adherence to the program, the relationship between the time since diagnosis and the start of AI treatment with the primary outcomes, and the relationship between clinical and sociodemographic variables and these primary outcomes.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

A longitudinal study was conducted in postmenopausal women with estrogenpositive localized breast cancers under treatment with AIs, who were treated and followed up in the Medical Oncology Service of Doctor Peset University Hospital (Valencia, Spain). For the study, a complete pre-assessment of frailty levels, anxiety and depressive symptoms, and sleep quality was carried out in this hospital service. This was followed by a multimodal intervention of physical exercise and health education. Finally, a post-program assessment was carried out. The study received approval from the clinical research ethics committee of the Doctor Peset University Hospital (CEIm code: 102.22 approval date 4 November 2022).

2.2. Participants and Setting

Oncologists in the Oncology Service of the Doctor Peset University Hospital in Valencia identified and recruited women consecutively as they visited the hospital for medical evaluations between September 2023 and April 2024. The participants had to meet the following criteria to be eligible for and take part in the intervention: be 60 years of age or older, diagnosed with localized hormone-dependent breast cancer, have undergone surgery, and receive adjuvant treatment with one of the AIs. In addition, to participate in the program, they had to have one of the criteria of FS and/or exceed the cut-off point for a clinically relevant diagnosis according to the selected anxiety or depression scales.

The exclusion criteria were having a cognitive impairment or mental illness that limited the individual's understanding of the health education workshops and having any physical/functional

limitation that prevented travel and/or the performance of the physical exercise proposed in the program.

This study was undertaken with a convenience sample. To identify a minimum “a priori” sample size, we select the improvement of frailty syndrome as the main outcome of the intervention in older patients with breast cancer. For this calculation, we used previously published data reporting a 64% prevalence of frailty syndrome (pre-frailty and frailty pooled together) in older women with localized breast cancer under AIs [23]. Accepting an alpha risk of 0.05 and a power of 0.8 in a two-tailed test, 51 women were necessary to recognize a difference, with an initial prevalence of frailty syndrome of 64% and a final prevalence after the intervention of half of that at baseline (32%) as statistically significant.

2.3. Intervention and Follow-Up: Multimodal Program

The program was carried out in three phases: the pre-intervention assessment, the execution of the intervention, and the post-intervention assessment. The nurse explained the complementary information provided by the oncologists to all the women who met the inclusion criteria and formally invited them for an initial assessment. The characteristics, duration, type of exercise, and content of the educational sessions were explained at this point. After the informed consent was signed by the participants in the Oncology service of the Doctor Peset University Hospital, the nursing staff conducted a prior assessment interview in order to compile sociodemographic variables, compare the clinical information from the participant's medical records, and assess their levels of mental health and subjective sleep quality using the selected scales and questionnaires. In addition, this assessment enabled the evaluation of the criteria of the FS that are self-administered. In order to adapt the program to the participants' specific capacities, the physiotherapist, assisted by a graduate in physical education and a specialist in physical exercise, assessed their individual capacities by administering a series of physical tests in the place where they subsequently carried out the exercise sessions. Both the assessment interview by the nursing staff and the physical tests were repeated after the intervention had been carried out.

The multimodal program consisted of supervised sessions of physical exercise and health education. The multimodal physical exercise and health education intervention consisted of 12 weeks of combined physical training, with two 60 min sessions per week and six educational workshops on topics related to HT, BC, and healthy habits, each lasting 90 min.

The physical exercise was carried out in a senior center managed by Valencia City Council, alternating between outdoors and indoors depending on the weather conditions. This branch of the program was designed by a physiotherapist, coordinated by a nurse, and supervised and executed with the help of a graduate in education and a specialist. The participants were advised to adapt their physical abilities to the exercise in order to avoid injury and/or the aggravation of previous injuries. The exercise consisted of a multicomponent community exercise program supervised by a trained physiotherapist [40,41]. The sessions consisted of three different sections. In each physical exercise session, the women were subjected for 5–10 min to a physical activity aimed at warming up muscles and promoting joint mobility. Then, the main part of the session (approximately 50 min in duration) consisted of three sets of physical exercise sessions at the lower and upper extremity level using elastic bands, followed by a 3 min break with active rest based on aerobic exercises (balance and/or cardiovascular). To end the session, physical cooling exercises (approximately 3–5 min) were performed with static stretching [42]. Throughout the program sessions, a progressive adaptation of the intensity of the physical exercise was carried out, taking as a reference the self-perceived effort that the patients perceived individually and giving a score from 0 to 10, with 0 being no effort and 10 being their maximum effort. Based on these results, the objective was to perform two weeks of acclimatization (exercise intensity 4–5 out of 10), three weeks at higher intensity (7 out of 10), and, finally, alternate weeks at maximum intensity (9–10 out of 10) and high intensity (7–8 out of 10).

The nurse taught four of the six health education sessions, specifically those on nutrition, mental health, pain, and insomnia. The oncologist taught a session on hormonal treatment and its adverse effects and self-care. The remaining session on physical exercise was taught by the physiotherapist. The objective of these sessions was to inform and train the participants on topics directly or indirectly related to their oncological diagnosis, treatments received (especially hormonal treatment), and healthy habits in order to empower them in their development of strategies to improve self-care. All the sessions included time for discussion and the exchange of experiences, opinions, and queries.

2.4. Data Collection

The pre-intervention and post-intervention evaluations included the following sections:

2.4.1. Sociodemographic and Clinical Variables

From the pre-intervention assessments carried out in the Oncology Service of the Doctor Peset University Hospital, the following sociodemographic variables were obtained and analyzed: age, marital status, level of education, employment and cohabitation

status, quantity and type of medication consumed not related to cancer treatment, and amount and type of physical exercise usual prior to the intervention. Marital status was dichotomized for bivariate and multivariate analyses. Disease and treatment characteristics were also obtained and analyzed. These were the time since diagnosis, whether or not they were treated with radiotherapy and chemotherapy, type of surgery, type of AI, and time of treatment with AI in months. Of these clinical variables, the type of surgery and staging were also dichotomized for bivariate and multivariate analysis.

2.4.2. Assessment of Frailty Syndrome

Frailty syndrome was assessed according to Fried's criteria. Five criteria were assessed, with a cut-off point of three or more of these for the diagnosis of frailty [43]. In addition, following Fried's recommendations [43], those women who did not meet any criteria at the time of the assessments were considered robust, and those who met one or two criteria were considered pre-frail [43]. The five criteria with their respective cut-off points proposed by Fried were the following: (i) unintentional weight loss of 4.5 kg or more in the last year; (ii) self-reported exhaustion, assessed by the question "how often in the last week did you feel that everything you did caused you fatigue?" (this was considered positive when the participants' response was "often" or "most of the time" and negative when it was "never" or "sometimes"); (iii) low physical activity, assessed with the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), validated in Spanish (this criterion was considered positive when the Kcal consumed per week of physical activity was less than 270); (iv) motor slowness, calculated using the 4.6 m walking test, with the cut-off point set at 6 s for participants with a height ≥ 1.59 m and at 7 s for participants with a height < 1.59 m; (v) low muscle strength. The overall muscular condition was calculated based on the handgrip strength measured with a model dynamometer manufactured by Jaymar (Preston., Jackson, MS, USA). The cut-off points were adjusted according to the participants' BMI, with a cut-off point of 17 or less considered positive for the women with a BMI of 23 or less, a cut-off point of 17.3 or less for those with a BMI of between 23.1 and 26, a cut-off point of 18 or less for those with a BMI of between 26.1 and 29, and a cut-off point of 21 or less for those with a BMI over 29 [43]. Frailty syndrome was evaluated by identifying 5 criteria: unintentional weight loss, muscle weakness (decreased grip strength assessed with a dynamometer), low energy or exhaustion, slow walking speed, and a reduced physical activity level. Based on Fried's frailty syndrome definition, patients are classified as robust when they do not fulfill any criteria; pre-frail: 1–2 criteria; frail ≥ 3 criteria [43].

2.4.3. Depressive and Anxiety Symptoms

The Goldberg Anxiety and Depression Scale, validated in Spanish [44], was used to measure the levels of anxiety and depression in our participants. This is a heteroadministered questionnaire with two subscales, one for anxiety and one for depression. Each of the subscales is structured into 4 initial screening items to determine whether or not a mental disorder is likely to exist, and a second group of 5 items that are asked only if positive answers are obtained to the screening questions (2 or more on the anxiety subscale, 1 or more on the depression subscale). The cut-off points are greater than or equal to 4 for the anxiety scale and greater than or equal to 2 for the depression scale. In the geriatric population, its use as a single scale has been proposed, with a cut-off point of ≥ 6 . A previous study in a non-oncology population reported that the Spanish version of this scale had reliability assessed by Cronbach's alpha coefficients of 0.73 for the anxiety subscale and 0.78 for the depression subscale, both of which were considered acceptable [45].

2.4.4. Evaluation of Subjective Sleep Quality

The subjective sleep quality of patients was assessed using a validated tool: the Athens insomnia scale [46]. This self-administered psychometric tool has been validated in a Spanish population [47]. The Athens scale is divided into eight questions, five of which assess nighttime sleep, and the last three assess the respondents' daytime functionality. Each question is scored from 0 (total absence of problems in that item) to 3 (maximum level of dissatisfaction or impairment in that item by the respondents). The cut-off point for the diagnosis of insomnia is 6 points or more on the scale [48]. In the literature, it has been reported that the Cronbach's alpha coefficient for the Athens insomnia scale in the Spanish population was 0.89 and 0.78 [49] for patients and the general population, respectively.

2.5. Statistical Analysis

For the descriptive analysis, quantitative variables were presented with the mean and standard deviation (SD), and categorical variables with the absolute value and the corresponding percentage.

Regarding the bivariate analysis, the normality of the quantitative variables and their homogeneity of variances between the different groups analyzed were confirmed using the Kolmogorov–Smirnov test and Q-Q graphs and the Levene test, respectively.

In the inferential analysis, tests were performed between related samples (same women before and after the program) and between independent groups (women with different characteristics within

the sample). Regarding the analyses carried out between related samples, parametric tests of paired means were used in the case that the quantitative variables had a normal distribution and homogeneity of variances, and the non-parametric Wilcoxon test when the variables did not have a normal distribution or did not have homogeneity of variances. In addition, qualitative variables were analyzed among themselves in this prepost-analysis using the McNemar test to analyze the differences in dichotomous categorical variables and the marginal homogeneity test for categorical variables in which one of them had three or more categories. Regarding the analyses between independent groups, the Student's *t*-test or ANOVA was used when the quantitative variables in question had a normal distribution (depending on whether two or more groups had qualitative variables), and the non-parametric Mann–Whitney U test or Kruskal–Wallis test in different cases (depending on whether two or more groups had qualitative variables).

Correlations between quantitative variables were performed. In the case of variables with a normal distribution, the Pearson correlation test was used, and when one of the two variables did not have a normal distribution, the Kendall Tau correlation was used.

We used linear regression models to examine the association between the various social and health factors that could be associated with the scores on the Goldberg depression, Goldberg anxiety, Athens, and FS Criteria subscales in a multivariable linear regression model. To do so, we selected the variables that were significant in the bivariate analysis and those that clinically have a proven relationship with these dependent variables with solid evidence. In addition, a multivariate regression analysis was carried out using Pillai's Trace to analyze the relationship of these predictor variables with these outcome variables as a whole [50,51]. Unstandardized and Standardized beta coefficients, 95% confidence intervals (95% CI), and statistical significance (*p*) were estimated for each predictor variable.

All statistical tests were considered statistically significant at the *p* < 0.05 level.

Data analysis was carried out using the SPSS version 29.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) licensed to the University of Valencia.

3. Results

3.1. Sociodemographic and Clinical Data

During the recruitment phase of the proposed multimodal program (September 2023 and April 2024), a total of 52 patients agreed to

participate and performed both pre- and post-evaluations in four successive groups. The mean age of the 52 participants was 66.96 ± 5.05 . The participants had an average time since their oncological BC diagnosis of 40.12 ± 31.55 months. Regarding the time they had been on hormonal treatment with AI, the average was 29.02 ± 23.89 months. Thirty-one of the women were married (59.6%), and 23.1% lived alone (Table 1). Regarding medication intake, 25 of the women (48.1%) took five or more medications per day; that is, they met the criteria for polypharmacy. Regarding the use of medications specifically related to mental health, nine women (17.3%) took anxiolytics, fifteen women (28.8%) took antidepressants, and seven women (13.5%) took sleeping pills. Regarding the type of AI they took, the most frequently used was anastrozole with 41 women (67.3%), and the least frequent was exemestane with 4 participants (5.8%). A high level of adherence to the program was obtained by women, both to exercise training ($89.18\% \pm 10.03$) and group talks and debates on health education ($94.3\% \pm 11.3$).

Table 1. Demographic and clinical characteristics.

Demographic Variables	Total Number of Women Starting the Program (n = 52)
Age, years Mean (SD)	66.96 $\pm$ 5.05
Range	60–78
Employment status Retired	33 (63.5%)
Active	4 (7.7%)
Unemployed	15 (28.8%)

Table 1. Cont.

Demographic Variables	Total Number of Women Starting the Program (n = 52)
Marital status Married	31 (59.6%)
Widowed	7 (13.5%)
Divorced	7 (13.5%)
Single	7 (13.5%)
Medical variables	
BC Stage IA	30 (57.7%)
IIA	11 (21.2%)
IIB	11 (21.2%)
Previous chemotherapy Yes	21 (37.5%)
No	35 (62.5%)
Type of surgery Conservative	44 (78.6%)
Mastectomy	12 (21.4%)

Values represent mean (SD) or frequencies (n, %).

3.2. Changes in Frailty After the Program

There were significant differences in the number of FS criteria met between the beginning and the end of the program ($p < 0.001$). In particular, there was a mean reduction of 1.2 FS criteria (1.8 ± 1.01 pre and 0.4 ± 0.64 post). Analyzing each criterion separately and considering the cut-off points and conditions that make up the criteria (see Methods Section 2.4.2.), significant differences were observed for Weakness, Low physical activity, Slow gait speed, and Low muscle strength (Table 2). In the question about self-perceived weakness, 12 of the women answered “never” before the program, and 35 of the women did so afterward ($p < 0.001$). The mean obtained before and after the program in the tests evaluating Low physical activity (794.4 ± 837.39 pre and 2564.5 ± 1233.35 post; $p < 0.001$), Slow gait speed (4.93 ± 1.29 pre and 4.32 ± 0.86 post; $p = 0.004$) and Low muscle strength criteria (18.3 ± 4.58 pre and 21.7 ± 5.22 post; $p < 0.001$) also showed significant differences. No significant differences were found for Involuntary weight loss ($p = 1$) (Table 2).

Table 2. Frailty syndrome criteria count at baseline and after the program.

Outcome Variable	Baseline: Prevalence (%)		12 Weeks: Prevalence (%)		p-Value
	No	Yes	No	Yes	
Involuntary weight loss	47 (90.4%)	5 (9.6%)	48 (92.3%)	4 (7.7%)	1
Weakness	31 (59.6%)	21 (40.4%)	47 (90.4%)	5 (9.6%)	<0.001 *
Low physical activity	32 (61.5%)	20 (38.5%)	51 (98.1%)	1 (1.9%)	<0.001 *
Slow gait speed	42 (80.8%)	10 (19.2%)	51 (98.1%)	1 (1.9%)	0.004
Low muscle strength	18 (34.6%)	34 (65.4%)	38 (73.1%)	14 (26.9%)	<0.001 *

* obtained with the McNemar test.

There was a significant difference in the number of robust, pre-frail and frail women after the program compared to the presence at the baseline. Six women did not fulfill any criteria for (robust) FS before the intervention (11.5%), and 33 women (63.5%) did so afterward. A total of 33 (63.5%) women met one or two FS criteria (pre-frail) before the intervention, 18 (34.6%) did so afterward, and 13 (25%) women met three or more FS criteria (frail) before the intervention, and 1 (1.9%) did so afterward ($p < 0.001$). (Figure 1A).

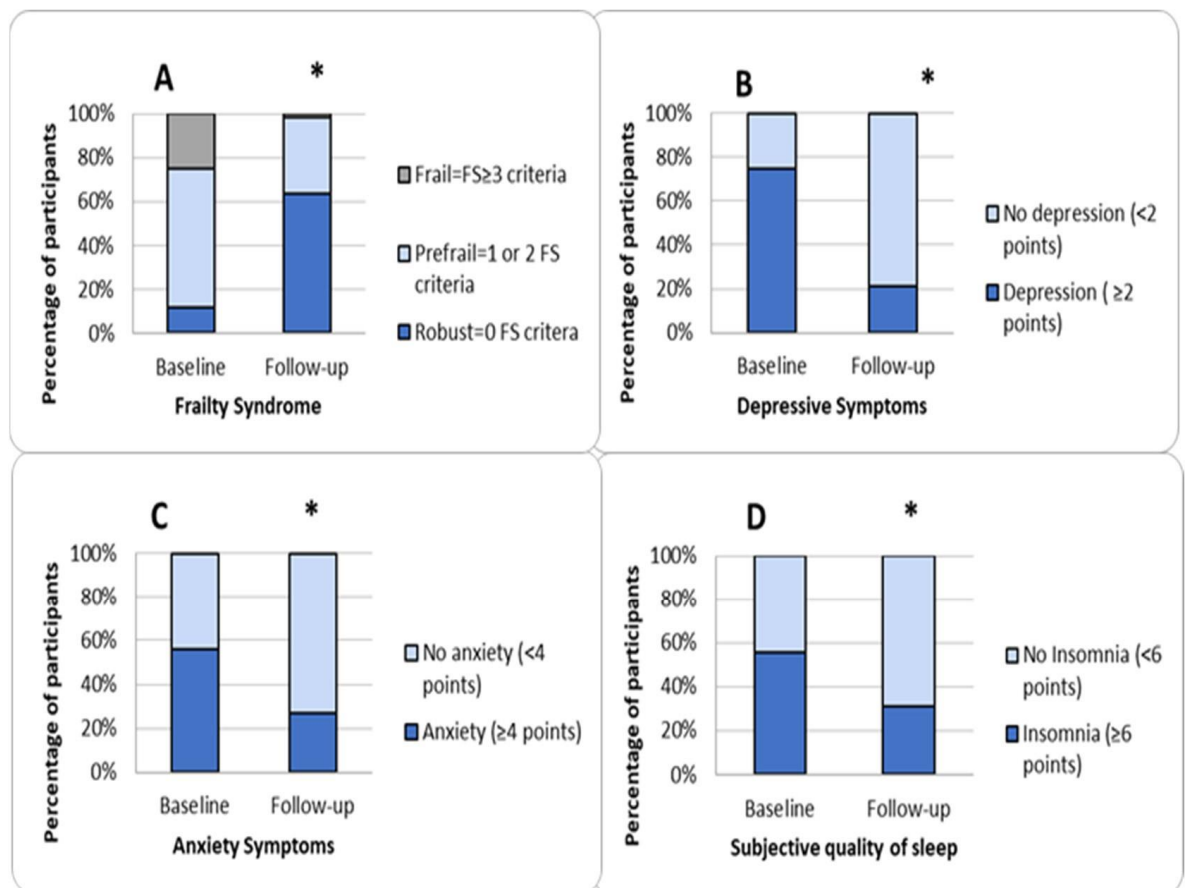


Figure 1. (A) Evaluation of frailty syndrome based on the presence of the number of criteria after the program compared at the baseline. FS: frailty syndrome. Classification as robust, pre-frail or frail was based on Fried's classification of the physical phenotype of frailty syndrome [34] (see also Methods Section 2.4.2. Assessment of frailty syndrome). (B) Assessment of the diagnosis of depression according to the Goldberg depression subscale criteria before and after the program [44]. (C) Assessment of the diagnosis of anxiety according to the Goldberg anxiety subscale criteria before and after the program [44]. (D) Assessment of the diagnosis of insomnia according to the Athens subjective sleep quality scale criteria [46] (see also Methods Sections 2.4.3 and 2.4.4) (* significant difference obtained with the McNemar test; $p < 0.001$).

3.3. Changes in Mental Health After the Program

The total Goldberg scale score was significantly lower after the intervention compared to baseline (7.50 (7.00) before the program, 1.00 (5.00) after the program; $p < 0.001$) (Table 3).

Table 3. Average score on the Goldberg and Athens mental health scales and estimated differences in p values.

	Baseline: Median (IQR)	12 Weeks: Median (IQR)	p -Value
Total Goldberg scale	7.50 (7.00)	1.00 (5.00)	<0.001 *
Goldberg subscales			
Anxiety subscale	5.00 (6.00)	1.00 (5.00)	<0.001 *

Depression subscale	3.00 (3.75)	0.00 (1.00)	<0.001 *
Athens scale	6.00 (9.75)	4.00 (6.75)	<0.001 *

* Obtained with the Wilcoxon test. (IQR: Interquartile Range).

Both the depression (3.00 (3.75) before the program, 0.00 (1.00) after the program; $p < 0.001$) and anxiety (5.00 (6.00) before the program 1.00 (5.00) after the program; $p < 0.001$) subscales showed significant changes after the intervention (Table 3).

With a cut-off point of two points or more on the depression subscale, 75.0% of the participants ($n = 39$) presented symptoms of depression before the program, and 21.2% ($n = 11$) did so after it ($p < 0.001$) (Figure 1B) (Table 4). With a cut-off point of four points or more on the anxiety subscale, 55.8% of the participants ($n = 29$) presented symptoms of anxiety before the program, and 26.9% ($n = 14$) did so after it ($p < 0.001$) (Figure 1C) (Table 4). For the total score on the scale, considering a value of six or more points, which is equivalent to the third quartile, 59.6% of the participants ($n = 31$) showed symptoms of anxiety and depression before the program, and 21.2% ($n = 11$) did so after the program ($p < 0.001$).

Table 4. Count of depression, anxiety, and insomnia criteria at baseline and after the program.

Outcome Variable	Baseline: Prevalence (%)		12 Weeks: Prevalence (%)		p-Value
	No	Yes	No	Yes	
Goldberg anxiety subscale	23 (44.2%)	29 (55.8%)	38 (73.1%)	14 (26.9%)	<0.001 *
Goldberg depression subscale	13 (25.0%)	39 (75.0%)	41 (78.8%)	11 (21.2%)	<0.001 *
Athens scale	23 (44.2%)	29 (55.8%)	36 (69.2%)	16 (30.8%)	<0.001 *

* Obtained with the McNemar test.

Significant differences were observed in the participants' level of insomnia for both the average scores (Table 3) on the Athens scale and using the cut-off points proposed by the scale (6 or more points on the scale is considered insomnia). A total of 55.8% of the participants ($n = 29$) presented symptoms of insomnia before the program, and 30.8% ($n = 16$) did so after the program (Figure 1D) (Table 4) ($p < 0.001$).

3.4. Symptoms of Anxiety and Depression and Sleep Quality and Their Relationship with Sociodemographic and Clinical Characteristics

The scores on the Athens scale before the intervention were directly correlated with the score obtained before the program for both the overall Goldberg score (Kendall Tau = 0.414, $p < 0.001$) and the two Goldberg subscales of anxiety (Kendall Tau = 0.481, $p < 0.001$) and depression (Kendall Tau = 0.206, $p = 0.046$)

obtained before the program (Table 5). These variables were correlated after the intervention as well (Table 6). Similarly, statistically significant differences were found for the Athens scale score between women who exceeded the cut-off point for the Goldberg anxiety subscale and those who did not (11.03, SD: 5.946 vs. 3.26, SD: 3.264 $p < 0.001$, Mann–Whitney Test). There were no statistically significant differences in the Athens scale score between women who exceeded the cut-off point for the Goldberg depression subscale and those who did not (8.46, SD: 6.456 vs. 5.0, SD: 5.0 $p = 0.082$, Mann–Whitney Test). Statistically significant differences were found for the total score on the Goldberg scale between the women who exceeded the cut-off point for insomnia on the Athens scale and those who did not (9.28, SD: 3.844 vs. 4.70, SD: 4.050 $p < 0.01$, Mann–Whitney Test). The participants' age was inversely correlated with the Goldberg anxiety subscale score (Kendall Tau = -0.217 , $p = 0.37$) but not with the depression subscale (Kendall Tau = -0.61 , $p = 0.553$), nor with the total Goldberg score (Kendall Tau = 0.167 , $p = 0.97$). No significant correlations were found between the Goldberg scores and the time since diagnosis (for the anxiety subscale Kendall Tau = 0.189 , $p = 0.063$), (for the depression subscale Kendall Tau = 0.067 , $p = 0.507$), (for the total score Kendall Tau = 0.159 , $p = 0.106$), or with the length of time the women had been on AI treatment (for the anxiety subscale Kendall Tau = 0.177 , $p = 0.082$) (for the depression subscale Kendall Tau = 0.049 , $p = 0.626$) (for the total score Kendall Tau = 0.155 , $p = 0.117$), or between the BMI before the intervention or the number of drugs that the women were taking and the total Goldberg scale score. There were no differences in the total Goldberg score according to the patients' dichotomized marital status (the rest 6.62, SD: 4.873 vs. married women 7.68, SD: 4.300 $p = 0.280$, Student's t -test). The total Goldberg score was not associated with the type of AI ($p = 0.370$, Anova test), with the dichotomized stage of cancer at diagnosis (stage 1 6.93, SD: 4.088 vs. the rest 7.65, SD: 5.087 $p = 0.167$, Student's t -test), with having received previous chemotherapy or not (7.00, SD: 4.370 vs. 7.42, SD: 4.689 $p = 0.772$, Student's t -test), or with the dichotomized type of surgery (conservative surgery 7.45, SD: 4.691 vs. mastectomy 6.40, SD: 3.836 $p = 0.433$, Student's t -test).

Table 5. Correlation matrix between the dependent variables of the study before the program.

Variables	1	2	3	4
Number of Frailty Syndrome criteria (1)	-			
Goldberg anxiety subscale (2)	−0.28	-		
Goldberg depression subscale (3)	0.174	0.332 **	-	
Athens insomnia scale (4)	0.037	0.481 **	0.206 *	-

Obtained with the Kendall Tau test. * = $p < 0.05$ (bilateral) ** = $p < 0.01$.

Table 6. Correlation matrix between the dependent variables of the study after the program.

Variables	1	2	3	4
Number of Frailty Syndrome criteria (1)	-			
Goldberg anxiety subscale (2)	0.283 *	-		
Goldberg depression subscale (3)	0.301 *	0.438 **	-	
Athens insomnia scale (4)	0.243 *	0.501 **	0.327 **	-

Obtained with the Kendall Tau test. * = $p < 0.05$ (bilateral) ** = $p < 0.01$.

3.5. Multivariate Analyses

A linear regression analysis was conducted to examine the associations between the depression subscale score after the intervention and various predictor variables, including age, dichotomized marital status, percentage of attendance at training and health education sessions, whether or not the individual had received chemotherapy, time since diagnosis, time on AI treatment, type of dichotomized surgery received, the number of daily medications taken, and scores obtained before the program on the Goldberg anxiety subscale, the Goldberg depression subscale, the Athens insomnia scale, and the number of FS criteria (Table 7). The results indicated significant negative associations between the depression subscale score after the intervention and the percentage of attendance at training sessions ($p = 0.041$, Unstandardized beta coefficient = -0.018 , 95% CI -0.104 – -0.002); therefore, participants with a higher rate of adherence to the training had lower rates of depression after the program as well as a dichotomized marital status ($p = 0.047$, Unstandardized beta coefficient = -0.929 , 95% CI -1.844 – -0.14), with a negative association between married women compared to other women and the depression subscale score after the intervention. Significant positive associations were also observed with the score obtained before the program on the Goldberg depression subscale ($p = 0.004$, Unstandardized beta coefficient = 0.302 , 95% CI 0.102 – 0.503). However, no significant associations were found with the other items, as shown in Table 7.

Three more multivariable linear regressions were carried out to determine the associations between the Goldberg anxiety subscale, the Athens scale, and the number of frailty criteria after the intervention and the same predictor variables as in the

Goldberg depression subscale, but no significant associations were found with any of them except between the Athens scale score after the intervention and the score on the same scale before the intervention ($p < 0.001$, Unstandardized beta coefficient = 0.516, 95% CI 0.272–0.759).

Table 7. Multivariable linear regression model: Association of the Goldberg depression subscale with predictive clinical variables.

Variables	Unstandardized coefficient		Standardized Beta Coefficient	t	p-Value	95% CI	
	B	Std Error				LL	UL
Age	0.020	0.044	0.056	0.464	0.645	-0.68	0.109
Marital status marriage (ref: No marriage)	-0.929	0.452	-0.249	-2.055	0.047*	-1.844	-0.14
% of training sessions attended	-0.018	0.011	-0.279	-2.111	0.041*	0.104	0.002
% of health education sessions attended	0.004	0.021	0.028	0.188	0.852	-0.038	0.046
Number of different medications taken	0.113	0.077	0.182	1.462	0.152	-0.043	0.268
Time since oncological diagnosis	-0.007	0.011	-0.121	-0.623	0.537	-0.030	0.016
Time with AI	0.001	0.016	0.019	0.095	0.925	-0.030	0.033
Chemotherapy yes (ref: No)	0.644	0.463	0.173	1.391	0.172	-0.293	1.581
Type of surgery mastectomy (ref: conservative)	-0.515	0.642	-0.111	-0.802	0.427	-1.814	0.785
Goldberg anxiety subscale	0.120	0.119	0.187	1.009	0.319	-0.121	0.360
Goldberg depression subscale	0.302	0.099	0.395	3.056	0.004*	0.102	0.503
Athens insomnia scale	0.003	0.056	0.011	0.060	0.952	-0.109	0.116
Number of FS criteria	0.437	0.246	0.238	1.776	0.084	-0.061	0.936

(AI: Aromatase Inhibitors; FS: Frailty syndrome; B: Unstandardized beta coefficient; Std Error: Standard Error; LL: lower limit; UL upper limit). $R = 0.759$, $R^2 = 0.575$, Adjusted $R^2 = 0.430$. Anova F-Test: 3.961. Anova p value < 0.001 . * indicates statistical significance at p -value < 0.05 . The Goldberg depression subscale score as a variable to predict: the higher the score, the greater the depressive symptoms shown.

A multivariate regression analysis was carried out to analyze the relationship between the predictor variables selected in the multivariable linear regressions and the different dependent variables (number of frailty criteria, the score of depressive, anxiety, and insomnia symptoms after the program as outcomes) of each of the linear regressions as a whole. There was a linear relationship between the Athens insomnia scale score before the program and all dependent variables (Goldberg depression subscale score after the program, the Goldberg anxiety subscale score after the program, the Athens scale score after the program, and the number of frailty criteria after the program) (Pillai's Trace = 0.045, $F = 6.408$, $p < 0.001$). The rest of the independent variables did not show a statistically significant relationship with the set of dependent variables.

4. Discussion

This longitudinal study aimed to determine whether frailty levels, anxiety and depressive symptoms, and sleep quality were reduced in patients with localized breast cancer treated with aromatase inhibitors after 3 months of combined and supervised physical exercise and six group health education sessions.

Adherence to this type of intervention is key, especially in patients diagnosed with BC, who perform less physical exercise, are less motivated, and/or have less knowledge about exercise (and even worse in those patients with some criteria of frailty and/or with depressive or anxious symptoms) [24,52]. The loss of functionality is greater among older women who meet one or more frailty criteria than among younger or robust older patients [10,24,53]. It is to be expected that the decline in the levels of physical exercise in this group of women will be even more marked. The program was group-based and sought to improve perceived social support by improving the women's capabilities and self-efficacy [54,55]. In addition, it was mostly carried out outdoors to increase the impact on mental health [53].

Due to the impact that a BC diagnosis (and its initial treatments) postmenopause and especially hormonal treatment with AIs have on the frailty levels of older patients, it is essential to slow the pace of this deterioration or even improve this aspect through physical exercise interventions based on robust evidence.

Our multimodal intervention showed significant effects in this regard. A significant reduction in the number of frail and pre-frail women was achieved after the program, as well as an average reduction in the number of criteria before and after the program and a reduction in the count of each of the criteria on the FS (except for involuntary weight loss). These results are supported by studies that evaluated frailty levels before and after a physical exercise intervention in oncological patients with some methodological differences compared to our study, such as not recording whether they took AIs [26] and not limiting the study to postmenopausal women [56].

Despite not evaluating FS as a whole, other publications have analyzed the impact of resistance training programs on fatigue in this specific group of patients and support these findings [57–59]. A 12-month telephone-based exercise intervention did not reduce functional decline at one year but provided preliminary evidence that may prevent physical performance decline at two years in older adults with breast cancer [29]. At baseline, only five women (9.6%) met the FS criterion of unimproved unintentional weight loss after the intervention. This prevalence is consistent with the non-significant impact of AIs on this specific criterion in other studies. Our findings for gait speed and the International Physical Activity Questionnaire score are consistent with those obtained with exercise interventions in the BC subgroup [29]. In this case [29], the deterioration of oncogeriatric patients with BC slowed down after a long-term intervention but not in other types of cancer.

Meanwhile, in regard to mental health, in line with the benefits obtained after the program, the beneficial impact of physical exercise (especially combined and supervised) and health education programs on depressive and anxious symptoms and on subjective sleep quality among women with BC and postmenopausal women receiving AI treatment, in particular, has been extensively described [42,60,61]. These results differ from those of the exercise intervention in women diagnosed with BC receiving AI treatment who did not show any improvement in their depressive symptoms [58]. This intervention assessed depressive symptoms (among other health issues) with a different instrument (the Finnish-modified version of Beck's 13-item depression scale) 5 years after the start of a 12-month intervention. This intervention was also carried out with both postmenopausal and premenopausal women.

The results of the linear regression showed marital status and the percentage of attendance at health training sessions (in addition to

the score on the Goldberg depression subscale before the program) as predictive variables for a lower score on the Goldberg depression subscale after the program. Marital status was equivalent to cohabitation among the participants since there were no women living with partners without being married. The married women showed lower scores on the Goldberg depressive symptomatology subscale after the intervention than their single, divorced, or widowed counterparts. This association is consistent with previous studies addressing the relationship between marital status, selfcare, and self-reported health [62]. Furthermore, the protective role of being married that promotes better outcomes in interventions in cancer patients has been previously reported [28,63], and it is probably related to the greater social and emotional support this entails, facilitating the maintenance of healthy lifestyles among older patients. In regard to attendance at training sessions, other than increased compliance with the planned exercise schedules, people who attended training more frequently also obtained greater benefits from the social impact of the program. Low levels of social support, as one of the factors associated with depressive symptoms in breast cancer survivors, must be taken into account in interventions that aim to improve these patients' mental health [64]. When analyzing the outcomes, e.g., the scores of depressive, anxiety, and insomnia symptoms and FS Criteria after the program in a multivariable linear regression model, we found that the variable that significantly predicted those outcomes was the quality of sleep before the program. This result is supported by literature showing that sleep quality and frailty syndrome are closely related to each other [65], so it is conceivable that the program increased both sleep quality and improved frailty. Older adults with sleep disorders may experience adverse outcomes such as decreased grip strength, fatigue, and slow walking speed, which are typical symptoms of frailty [66,67]. In the case of the predictive effect of sleep quality before the program on the improvement of depressive and insomnia symptoms after the program, there is a huge body of evidence that these mental health symptoms are closely related. For example, poor sleep quality could predict depressive symptoms [68], and both physical inactivity (a criterion of frailty syndrome) and poor sleep quality interact to predict depressive symptoms [69]. Confirming this relationship, improvements in sleep quality can predict antidepressant drug response and are linearly correlated with improvements in overall depressive symptom severity [70]. Other types of intervention support the predictive value of sleep quality at the baseline of depressive symptoms after interventions to improve mental health quality, such as group cognitive behavioral therapy [71].

Neither the time of hormonal treatment nor the type of AIs were significant in the number of frailty criteria after the program or in the

Goldberg anxiety, Goldberg depression, or Athens scores. Although there is evidence to suggest that AIs increase frailty levels in postmenopausal patients diagnosed with BC [11], these results do not take into account the level and type of physical exercise these women engage in, which, as our findings suggest, could have a moderate impact. In addition, this study [11], like ours, did not use a control group of patients with the same diagnosis and the same characteristics who were not receiving treatment with AI in order to be able to analyze the social and emotional impact of the cancer diagnosis, and of the other treatments, separately from the impact of AIs. None of the sociodemographic and clinical variables were associated with the levels of frailty, anxiety, or insomnia after the intervention, suggesting that other unknown factors could be related, such as the role of comorbidities or the specific drugs used to treat them. The small sample size of this study meant it was impossible to study the influence of specific comorbidities on the study results or the impact of previous chemotherapy [72], which was present in only just over half of the study sample (59.6%).

In this group of cancer survivors, the frailty index is associated with worse mental health, QoL, and survival outcomes (both due to the cancer diagnosis and from all causes) [73–76]. For all the above reasons, and due to the overlap between these entities, physical exercise should be used in this group of patients as a continuous tool from the time they enter the service at the time of diagnosis and whenever possible, even if it means adapting the loads and type of exercises during and after the therapeutic phases, with the aim of improving the physical and psychological health of the patients and increasing their life expectancy [61].

Increasing the levels of evidence for this type of physical exercise intervention (with their different types of exercise, multimodal or non-multimodal proposals, supervised or not, etc.) for older adults with hormone-dependent breast cancer can help improve specific cancer guidelines and build an evidence base that enables these programs to be implemented in a widespread and non-opportunistic manner.

5. Limitations

The present study has some important limitations that should be taken into account.

The first limitation is the small sample size and the single-center nature of the study. However, the size was considered sufficient to extrapolate the results to the characteristics of patients with localized breast cancer receiving adjuvant treatment. However, this sample size may have led to significant improvement results in the implementation of this intervention on a larger scale to improve frailty and psychological well-being among these patients. The intervention was conducted with women with very long exposure to AI treatment, and no comparisons were made with a control group

that did not undergo the intervention. Finally, although it facilitated adherence and program cohesion, the participant's knowledge of the program objectives and the fact that some of the investigators conducted the interviews can also be considered an important bias. Additional interventions with larger samples, control groups, and long-term follow-up would be useful to validate these results and assess levels of improvement over time.

However, although randomized controlled trials allow us to reach more specific conclusions about the intervention, there is now some consensus about the utility of alternative clinical research methods that can complement the findings of RCT designs and improve our ability to evaluate the efficacy of treatments for individual patients with a more personalized medicine approach. These investigations usually include samples with a smaller N but are characterized by serial observations of individual people or small groups before, during, and after an intervention period. This patient-level approach can facilitate evidencebased medicine in two general ways. First, it allows us to provide practical information for making decisions individualized according to the characteristics of each patient. Second, it allows us to reach conclusions without having the very strict inclusion criteria of RCTs and allows us to describe beneficial health effects in more ecological real-life treatment environments, such as in the case of the patients in this study who lived in the community [77,78]. The focus on individual patients is an important element of evidence-based rehabilitation, and having selected women with frailty and/or psychological alterations in our trial can support this new approach.

As an additional limitation of the study, we have not validated the scales used in our study, e.g., exploratory factor analysis or confirmatory factor analysis; however, in the case of the Athens insomnia scale, it has already demonstrated good construct validity for insomnia and Fried frailty criteria in oncology patients [79,80]. The internal consistency and temporal stability have been validated in oncology patients [79,81]. Moreover, the two-component factor structure is clear and stable between different cancer diagnoses, and either exploratory, confirmatory, or multigroup analyses confirmed these findings [82]. In the case of the Goldberg anxiety and depression scale, there is a need to validate its validity, and this aspect warrants future research; however, all the instruments have been previously validated in community-dwelling older individuals with similar age to those of our sample [83–85], suggesting they are appropriated for this older population. The Fried frailty scale, Athens insomnia scale, and other scales of anxiety and depression symptoms have been validated in oncology patients with similar results as those obtained in the general population [84,86–88].

6. Implications for Practice

Given the high prevalence of frailty in postmenopausal cancer patients during hormone treatment [11], it seems clear that the healthcare team needs to systematically assess the levels of frailty in these patients before, during, and after taking this type of drug. Similarly, the bidirectional relationship between frailty levels and mental health, on the one hand [10,23–26,70], and hormone therapy and anxiety, depression, and sleep quality symptoms, on the other [11,14,15,20,21], requires an assessment of these health areas as an initial screening and evaluation during the follow-up of these patients.

Physical exercise, accompanied by good health education, can help to reduce the levels of frailty in women on hormone treatment and also improve their levels of anxiety, depression, and insomnia [60,61].

Nurses play a fundamental role in health education in older cancer patients, helping them acquire knowledge about hormone therapy in general and AI inhibitors in particular, which are key drugs in the prevention of breast cancer relapses, in order to increase adherence to these drugs and prolong their prescription for longer periods while maintaining a good quality of life.

The implementation of multimodal programs carried out by interdisciplinary teams could have a positive impact on their physical and mental health, reduce the unwanted effects of AI inhibitors, and motivate these patients to improve their self-care and increase their knowledge.

7. Conclusions

Frailty syndrome and psychological alterations are common among postmenopausal women diagnosed with BC receiving hormonal treatment with AI. These physical and emotional symptoms can be improved with a multimodal program combining supervised physical exercise and health education workshops. This program should be incorporated into the rehabilitation protocols of BC patients after acute treatment in order to prevent adverse outcomes associated with frailty and psychological complaints.

Author Contributions: Conceptualization: P.C., M.D.T., F.M.M.-A., O.C. and C.B.; methodology:

F.M.M.-A., O.C. and C.B.; formal analysis: P.C., O.C. and C.B.; investigation: P.C., M.D.T., F.M.M.-A. and O.C.; data curation: P.C.; writing—original draft preparation: P.C., O.C. and C.B.; writing (review and editing): P.C., M.D.T., F.M.M.-A., O.C. and C.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Grups Emergents project number CIGE/2022/128 of the Ministry of Health of the Government of the Valencian Community (Spain) (Principal Investigator: Cristina Buigues).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the basic principles of the protection of human rights and dignity as set forth in the Declaration of Helsinki [36], and was approved by the Medical Research Ethics Committee of Doctor Peset Hospital (CEIm code: 102.22, approval date 4 November 2022). The participants were informed that their collaboration was voluntary, and that all information would be treated confidentially by anonymizing the records, in accordance with Spanish Organic Law 3/2018 of 5 December, on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available from the corresponding author on request.

Acknowledgments: We would like to thank all the participants in the program for their consent to the use of their data in scientific research. All the people included gave their consent for the recognition.

We would also like to thank the Chair of Healthy, Active and Participatory Ageing, the University of Valencia and the City Council of Valencia for their indispensable collaboration in the program.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424. [[CrossRef](#)]
2. Li, X.; Oprea-Ilie, G.M.; Krishnamurti, U. New Developments in Breast Cancer and Their Impact on Daily Practice in Pathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **2017**, *141*, 490–498. [[CrossRef](#)]
3. Abdel-Razeq, H.; Abu Rous, F.; Abuhijla, F.; Abdel-Razeq, N.; Edaily, S. Breast Cancer in Geriatric Patients: Current Landscape and Future Prospects. *Clin. Interv. Aging* **2022**, *17*, 1445–1460. [[CrossRef](#)]
4. Majumder, A.; Singh, M.; Tyagi, S.C. Post-Menopausal Breast Cancer: From Estrogen to Androgen Receptor. *Oncotarget* **2017**, *8*, 102739–102758. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase Inhibitors versus Tamoxifen in Early Breast Cancer: Patient-Level Meta-Analysis of the Randomised Trials. *Lancet* **2015**, *386*, 1341–1352. [[CrossRef](#)]
6. Glassman, D.; Hignett, S.; Rehman, S.; Linforth, R.; Salhab, M. Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone-Positive Breast Cancer, Focusing on Ovarian Suppression and Extended Treatment: An Update. *Anticancer Res.* **2017**, *37*, 5329–5341. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Goss, P.E.; Ingle, J.N.; Martino, S.; Robert, N.J.; Muss, H.B.; Piccart, M.J.; Castiglione, M.; Tu, D.; Shepherd, L.E.; Pritchard, K.I.; et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *349*, 1793–1802. [[CrossRef](#)]
8. Biganzoli, L.; Battisti, N.M.L.; Wildiers, H.; McCartney, A.; Colloca, G.; Kunkler, I.H.; Cardoso, M.-J.; Cheung, K.-L.; de Glas, N.A.; Trimboli, R.M.; et al. Updated Recommendations Regarding the Management of Older Patients with Breast Cancer: A Joint Paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol.* **2021**, *22*, e327–e340. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9. Bhavé, M.A.; Speth, K.A.; Kidwell, K.M.; Lyden, A.; Alsamarraie, C.; Murphy, S.L.; Henry, N.L. Effect of Aromatase Inhibitor Therapy on Sleep and Activity Patterns in Early-Stage Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer* **2018**, *18*, 168–174.e2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. García-Sánchez, J.; Mafla-España, M.A.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O. Adjuvant Aromatase Inhibitor Treatment Worsens Depressive Symptoms and Sleep Quality in Postmenopausal Women with Localized Breast Cancer: A One-Year Follow-up Study. *Breast* **2022**, *66*, 310–316. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. García-Sánchez, J.; Mafla-España, M.A.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O. Androstenedione and Follicle-Stimulating Hormone Concentration Predict the Progression of Frailty Syndrome at One Year Follow-Up in Patients with Localized Breast Cancer Treated with Aromatase Inhibitors. *Biomedicines* **2022**, *10*, 1634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Collard, R.M.; Boter, H.; Schoevers, R.A.; Oude Voshaar, R.C. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2012**, *60*, 1487–1492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Kirkhus, L.; Šaltyte Benth, J.; Grønberg, B.H.; Hjermstad, M.J.; Rostoft, S.; Harneshaug, M.; Selbæk, G.; Wyller, T.B.; Jordhøy, M.S. Frailty Identified by Geriatric Assessment Is Associated with Poor Functioning, High Symptom Burden and Increased Risk of Physical Decline in Older Cancer Patients: Prospective Observational Study. *Palliat. Med.* **2019**, *33*, 312–322. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Pagani, O.; Regan, M.M.; Walley, B.A.; Fleming, G.F.; Colleoni, M.; Láng, I.; Gomez, H.L.; Tondini, C.; Burstein, H.J.; Perez, E.A.; et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 107–118. [[CrossRef](#)]
15. Heery, M.; Farley, S.; Sparkman, R.; Healy, J.; Eighmy, W.; Zahrah, G.; Zelkowitz, R. Precautions for Patients Taking Aromatase Inhibitors. *J. Adv. Pract. Oncol.* **2020**, *11*, 184–189. [[CrossRef](#)]
16. Grenard, J.L.; Munjas, B.A.; Adams, J.L.; Suttrop, M.; Maglione, M.; McGlynn, E.A.; Gellad, W.F. Depression and Medication Adherence in the Treatment of Chronic Diseases in the United States: A Meta-Analysis. *J. Gen. Intern. Med.* **2011**, *26*, 1175–1182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Bender, C.M.; Gentry, A.L.; Brufsky, A.M.; Casillo, F.E.; Cohen, S.M.; Dailey, M.M.; Donovan, H.S.; Dunbar-Jacob, J.; Jankowitz, R.C.; Rosenzweig, M.Q.; et al. Influence of Patient and Treatment Factors on Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Oncol. Nurs. Forum* **2014**, *41*, 274–285. [[CrossRef](#)]
18. Stanton, A.L.; Petrie, K.J.; Partridge, A.H. Contributors to Nonadherence and Nonpersistence with Endocrine Therapy in Breast Cancer Survivors Recruited from an Online Research Registry. *Breast Cancer Res. Treat.* **2014**, *145*, 525–534. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Kvarnström, K.; Westerholm, A.; Airaksinen, M.; Liira, H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1100. [[CrossRef](#)]
20. Desai, K.; Mao, J.J.; Su, I.; Demichele, A.; Li, Q.; Xie, S.X.; Gehrman, P.R. Prevalence and Risk Factors for Insomnia among Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitors. *Support. Care Cancer* **2013**, *21*, 43–51. [[CrossRef](#)]
21. Karatas, F.; Sahin, S.; Babacan, T.; Akin, S.; Sever, A.R.; Altundag, K. Insomnia Caused by Aromatase Inhibitors; a Therapeutic Challenge in Patients with Breast Cancer. *J. BUON Off. J. Balk. Union Oncol.* **2015**, *20*, 1640.
22. Chen, X.; Mao, G.; Leng, S.X. Frailty Syndrome: An Overview. *Clin. Interv. Aging* **2014**, *9*, 433–441. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. García-Sánchez, J.; Mafla-España, M.A.; Tejedor-Cabrera, C.; Avellán-Castillo, O.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O. Plasma Aromatase Activity Index, Gonadotropins and Estrone Are Associated with Frailty Syndrome in Post-Menopausal Women with Breast Cancer. *Curr. Oncol.* **2022**, *29*, 1744–1760. [[CrossRef](#)]
24. Sattar, S.; Haase, K.R.; Lee, K.; Campbell, K.L. Exercise Interventions for Frail Older Adults with Cancer. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* **2024**, *18*, 22–26. [[CrossRef](#)]

25. Wang, J.; Maxwell, C.A.; Yu, F. Biological Processes and Biomarkers Related to Frailty in Older Adults: A State-of-the-Science Literature Review. *Biol. Res. Nurs.* **2019**, *21*, 80–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Williams, G.R.; Deal, A.M.; Sanoff, H.K.; Nyrop, K.A.; Guerard, E.J.; Pergolotti, M.; Shachar, S.S.; Reeve, B.B.; Bensen, J.T.; Choi, S.K.; et al. Frailty and Health-Related Quality of Life in Older Women with Breast Cancer. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 2693–2698. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Fielding, R.A. *Frailty: Pathophysiology, Phenotype and Patient Care: 83rd Nestlé Nutrition Institute Workshop, Barcelona, Spain, 14–15 March 2014*; Nestlé Nutrition Institute Workshop Series; S. Karger: Basel, Switzerland, 2015; ISBN 978-3-318-05478-1.
28. Cespedes, P.; Martínez-Arnau, F.M.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O.; Buigues, C. Impact of a Physical Exercise and Health Education Program on Metabolic Syndrome and Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Women Undergoing Adjuvant Treatment with Aromatase Inhibitors. *Medicina* **2024**, *60*, 1893. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Arrieta, H.; Astrugue, C.; Regueme, S.; Durrieu, J.; Maillard, A.; Rieger, A.; Terrebonne, E.; Laurent, C.; Maget, B.; Servent, V.; et al. Effects of a Physical Activity Programme to Prevent Physical Performance Decline in Onco-Geriatric Patients: A Randomized Multicentre Trial. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 287–297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Champarnaud, M.; Villars, H.; Girard, P.; Brechemier, D.; Balardy, L.; Nourhashémi, F. Effectiveness of Therapeutic Patient Education Interventions for Older Adults with Cancer: A Systematic Review. *J. Nutr. Health Aging* **2020**, *24*, 772–782. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Treacy, J.T.; Mayer, D.K. Perspectives on Cancer Patient Education. *Semin. Oncol. Nurs.* **2000**, *16*, 47–56. [[CrossRef](#)]
32. Villani, D.; Cagnetta, C.; Toniolo, D.; Scanzi, F.; Riva, G. Engaging Elderly Breast Cancer Patients: The Potential of eHealth Interventions. *Front. Psychol.* **2016**, *7*, 1825. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Moe, K. Reproductive Hormones, Aging, and Sleep. *Semin. Reprod. Med.* **1999**, *17*, 339–348. [[CrossRef](#)]
34. Islam, R.M.; Bell, R.J.; Berk, M.; Handelsman, D.J.; McNeil, J.J.; Wolfe, R.; Woods, R.L.; Davis, S.R. Associations between Low Sex Hormone Concentrations and Depression in Older Women: An Observational Study. *Maturitas* **2023**, *176*, 107822. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Murphy, P.J.; Campbell, S.S. Sex Hormones, Sleep, and Core Body Temperature in Older Postmenopausal Women. *Sleep* **2007**, *30*, 1788–1794. [[CrossRef](#)]
36. Palinkas, L.A.; Barrett-Connor, E. Estrogen Use and Depressive Symptoms in Postmenopausal Women. *Obstet. Gynecol.* **1992**, *80*, 30–36. [[PubMed](#)]
37. Whedon, J.M.; KizhakkeVeetil, A.; Rugo, N.A.; Kieffer, K.A. Bioidentical Estrogen for Menopausal Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Women's Health* **2017**, *26*, 18–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Huifang, L.; Jie, G.; Yi, F. Neuro-Immune-Endocrine Mechanisms with Poor Adherence to Aromatase Inhibitor Therapy in Breast Cancer. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 1054086. [[CrossRef](#)]
39. Martino, G.; Catalano, A.; Agostino, R.M.; Bellone, F.; Morabito, N.; Lasco, C.G.; Vicario, C.M.; Schwarz, P.; Feldt-Rasmussen, U. Quality of Life and Psychological Functioning in Postmenopausal Women Undergoing Aromatase Inhibitor Treatment for Early Breast Cancer. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0230681. [[CrossRef](#)]
40. Roberts, K.E.; Rickett, K.; Feng, S.; Vagenas, D.; Woodward, N.E. Exercise Therapies for Preventing or Treating Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms in Early Breast Cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, *1*, CD012988. [[CrossRef](#)]
41. Boing, L.; Vieira, M.D.C.S.; Moratelli, J.; Bergmann, A.; Guimarães, A.C.D.A. Effects of Exercise on Physical Outcomes of Breast Cancer Survivors Receiving Hormone Therapy—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Maturitas* **2020**, *141*, 71–81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Campbell, K.L.; Winters-Stone, K.M.; Wiskemann, J.; May, A.M.; Schwartz, A.L.; Courneya, K.S.; Zucker, D.S.; Matthews, C.E.; Ligibel, J.A.; Gerber, L.H.; et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, *51*, 2375–2390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

43. Fried, L.P.; Tangen, C.M.; Walston, J.; Newman, A.B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J.; Seeman, T.; Tracy, R.; Kop, W.J.; Burke, G.; et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2001**, *56*, M146–M156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Montón, C.; Pérez Echeverría, M.J.; Campos, R.; García Campayo, J.; Lobo, A. Anxiety scales and Goldberg's depression: An efficient interview guide for the detection of psychologic distress. *Aten. Primaria* **1993**, *12*, 345–349.
45. Reivan-Ortiz, G.; Pineda-Garcia, G.; León-Parias, B.D. Psychometric Properties of The Goldberg Anxiety and Depression Scale (GADS) In Ecuadorian Population. *Int. J. Psychol. Res.* **2019**, *12*, 41–48. [[CrossRef](#)]
46. Soldatos, C.R.; Dikeos, D.G.; Paparrigopoulos, T.J. Athens Insomnia Scale: Validation of an Instrument Based on ICD-10 Criteria. *J. Psychosom. Res.* **2000**, *48*, 555–560. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Nenclares Portocarrero, A.; Jiménez-Genchi, A.; Nenclares Portocarrero, A.; Jiménez-Genchi, A. Estudio de validación de la traducción al español de la Escala Atenas de Insomnio. *Salud Ment.* **2005**, *28*, 34–39.
48. Soldatos, C.R.; Dikeos, D.G.; Paparrigopoulos, T.J. The Diagnostic Validity of the Athens Insomnia Scale. *J. Psychosom. Res.* **2003**, *55*, 263–267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Gómez-Benito, J.; Ruiz, C.; Guílera, G. A Spanish Version of the Athens Insomnia Scale. *Qual. Life Res.* **2011**, *20*, 931–937. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Afifi, A.; May, S.; Clark, V.A. *Computer-Aided Multivariate Analysis*, 4th ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2003; ISBN 978-1-58488-308-1.
51. Ebrahimi Kalan, M.; Jebai, R.; Zarafshan, E.; Bursac, Z. Distinction Between Two Statistical Terms: Multivariable and Multivariate Logistic Regression. *Nicotine Tob. Res.* **2021**, *23*, 1446–1447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Van Dijck, S.; De Groef, A.; Kothari, J.; Dams, L.; Haenen, V.; Roussel, N.; Meeus, M. Barriers and Facilitators to Physical Activity in Cancer Survivors with Pain: A Systematic Review. *Support. Care Cancer* **2023**, *31*, 668. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Derks, M.G.M.; De Glas, N.A.; Bastiaannet, E.; De Craen, A.J.M.; Portielje, J.E.A.; Van De Velde, C.J.H.; Van Leeuwen, F.E.; Liefers, G.-J. Physical Functioning in Older Patients With Breast Cancer: A Prospective Cohort Study in the TEAM Trial. *Oncologist* **2016**, *21*, 946–953. [[CrossRef](#)]
54. Henshall, C.L.; Greenfield, S.M.; Gale, N.K. Typologies for Restructuring Relationships in Cancer Survivorship: Temporal Changes in Social Support and Engagement With Self-Management Practices. *Cancer Nurs.* **2018**, *41*, E32–E40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Teranishi-Hashimoto, C.; Bantum, E.O.; Conde, F.; Lee, E.; Yamada, P.M. Group-Based Exercise Therapy Improves Psychosocial Health and Physical Fitness in Breast Cancer Patients in Hawai'i. *Hawaii J. Health Soc. Welf.* **2021**, *80*, 263–269.
56. Huang, S.-M.; Tseng, L.-M.; Chien, L.-Y.; Tai, C.-J.; Chen, P.-H.; Hung, C.T.; Hsiung, Y. Effects of Non-Sporting and Sporting Qigong on Frailty and Quality of Life among Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2016**, *21*, 257–265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Drozd, C.; Curtit, E.; Jacquinet, Q.; Marquine, C.; Mansi, L.; Chaigneau, L.; Dobi, E.; Viot, J.; Meynard, G.; Paillard, M.-J.; et al. A Randomized Trial to Evaluate the Effects of a Supervised Exercise Program on Insomnia in Patients with Non-Metastatic Breast Cancer Undergoing Chemotherapy: Design of the FATSOMCAN Study. *BMC Cancer* **2023**, *23*, 449. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Penttinen, H.; Utriainen, M.; Kellokumpu-Lehtinen, P.-L.; Raitanen, J.; Sievänen, H.; Nikander, R.; Blomqvist, C.; Huovinen, R.; Vehmanen, L.; Saarto, T. Effectiveness of a 12-Month Exercise Intervention on Physical Activity and Quality of Life of Breast Cancer Survivors; Five-Year Results of the BREX-Study. *In Vivo* **2019**, *33*, 881–888. [[CrossRef](#)]
59. Serra, M.C.; Ryan, A.S.; Ortmeyer, H.K.; Addison, O.; Goldberg, A.P. Resistance Training Reduces Inflammation and Fatigue and Improves Physical Function in Older Breast Cancer Survivors. *Menopause* **2018**, *25*, 211–216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Aydin, M.; Kose, E.; Odabas, I.; Meric Bingul, B.; Demirci, D.; Aydin, Z. The Effect of Exercise on Life Quality and Depression Levels of Breast Cancer Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2021**, *22*, 725–732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

61. Vehmanen, L.; Mattson, J.; Karademas, E.; Oliveira-Maia, A.J.; Sousa, B.; Pat-Horenczyk, R.; Mazzocco, K.; Simos, P.; Cardoso, F.; Pettini, G.; et al. Associations between Physical Exercise, Quality of Life, Psychological Symptoms and Treatment Side Effects in Early Breast Cancer. *Breast J.* **2022**, *2022*, 9921575. [[CrossRef](#)]
62. Hossain, B.; James, K.S. Association between Poor Self-Reported Health and Unmarried Status among Adults: Examining the Hypothesis of Marriage Protection and Marriage Selection in the Indian Context. *BMC Public Health* **2022**, *22*, 1797. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Wen, Y.; Zhang, H.; Zhi, K.; Li, M. Influence of Marital Status on the Treatment and Survival of Middle-Aged and Elderly Patients with Primary Bone Cancer. *Front. Med.* **2022**, *9*, 1001522. [[CrossRef](#)]
64. Nakamura, Z.M.; Small, B.J.; Zhai, W.; Ahles, T.A.; Ahn, J.; Artese, A.L.; Bethea, T.N.; Breen, E.C.; Cohen, H.J.; Extermann, M.; et al. Depressive Symptom Trajectories in Older Breast Cancer Survivors: The Thinking and Living with Cancer Study. *J. Cancer Surviv.* **2023**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Zhang, Y.; Yu, G.; Bai, W.; Wu, S.; Geng, X.; Zhang, W.; Liu, Y.; Meng, Y.; Gao, J.; Li, W.; et al. Association of Depression and Sleep Quality with Frailty: A Cross-Sectional Study in China. *Front. Public Health* **2024**, *12*, 1361745. [[CrossRef](#)]
66. Buchmann, N.; Spira, D.; Norman, K.; Demuth, I.; Eckardt, R.; Steinhagen-Thiessen, E. Sleep, Muscle Mass and Muscle Function in Older People. *Dtsch. Arztebl. Int.* **2016**, *113*, 253–260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Moreno-Tamayo, K.; Manrique-Espinoza, B.; Morales-Carmona, E.; Salinas-Rodríguez, A. Sleep Duration and Incident Frailty: The Rural Frailty Study. *BMC Geriatr.* **2021**, *21*, 368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Olfati, M.; Samea, F.; Faghihroohi, S.; Balajoo, S.M.; Küppers, V.; Genon, S.; Patil, K.; Eickhoff, S.B.; Tahmasian, M. Prediction of Depressive Symptoms Severity Based on Sleep Quality, Anxiety, and Gray Matter Volume: A Generalizable Machine Learning Approach across Three Datasets. *EBioMedicine* **2024**, *108*, 105313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Cheval, B.; Maltagliati, S.; Sieber, S.; Cullati, S.; Sander, D.; Boisgontier, M.P. Physical Inactivity Amplifies the Negative Association between Sleep Quality and Depressive Symptoms. *Prev. Med.* **2022**, *164*, 107233. [[CrossRef](#)]
70. Cao, B.; Park, C.; Rosenblat, J.D.; Chen, Y.; Iacobucci, M.; Subramaniapillai, M.; Mansur, R.B.; Zuckerman, H.; Lee, Y.; McIntyre, R.S. Changes in Sleep Predict Changes in Depressive Symptoms in Depressed Subjects Receiving Vortioxetine: An Open-Label Clinical Trial. *J. Psychopharmacol.* **2019**, *33*, 1388–1394. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Bei, B.; Ong, J.C.; Rajaratnam, S.M.W.; Manber, R. Chronotype and Improved Sleep Efficiency Independently Predict Depressive Symptom Reduction after Group Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *J. Clin. Sleep Med.* **2015**, *11*, 1021–1027. [[CrossRef](#)]
72. Duchesneau, E.D.; Reeder-Hayes, K.; Stürmer, T.; Kim, D.H.; Edwards, J.K.; Lund, J.L. Longitudinal Trajectories of a Claims-Based Frailty Measure during Adjuvant Chemotherapy in Women with Stage I-III Breast Cancer. *Oncologist* **2024**, *29*, e1291–e1301. [[CrossRef](#)]
73. Zhai, C.; Yin, L.; Shen, J.; Dong, J.; Zheng, Y.; Pan, H.; Han, W. Association of Frailty with Mortality in Cancer Survivors: Results from NHANES 1999–2018. *Sci. Rep.* **2024**, *14*, 1619. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Ezzatvar, Y.; Ramírez-Vélez, R.; Sáez de Asteasu, M.L.; Martínez-Velilla, N.; Zambom-Ferraresi, F.; Lobelo, F.; Izquierdo, M.; García-Hermoso, A. Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality in Adults Diagnosed with Cancer Systematic Review and Meta-Analysis. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **2021**, *31*, 1745–1752. [[CrossRef](#)]
75. Jauhari, Y.; Gannon, M.R.; Dodwell, D.; Horgan, K.; Tsang, C.; Clements, K.; Medina, J.; Tang, S.; Pettengell, R.; Cromwell, D.A. Addressing Frailty in Patients with Breast Cancer: A Review of the Literature. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2020**, *46*, 24–32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Tsai, H.-H.; Yu, J.-C.; Hsu, H.-M.; Chu, C.-H.; Hong, Z.-J.; Feng, A.-C.; Fu, C.-Y.; Dai, M.-S.; Liao, G.-S. The Impact of Frailty on Breast Cancer Outcomes: Evidence from Analysis of the Nationwide Inpatient Sample, 2005–2018. *Am. J. Cancer Res.* **2022**, *12*, 5589–5598.

77. Rhoda, D.A.; Murray, D.M.; Andridge, R.R.; Pennell, M.L.; Hade, E.M. Studies with Staggered Starts: Multiple Baseline Designs and Group-Randomized Trials. *Am. J. Public Health* **2011**, *101*, 2164–2169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Graham, J.E.; Karmarkar, A.M.; Ottenbacher, K.J. Small Sample Research Designs for Evidence-Based Rehabilitation: Issues and Methods. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2012**, *93*, S111–S116. [[CrossRef](#)]
79. Lin, C.; Cheng, A.S.K.; Nejati, B.; Imani, V.; Ulander, M.; Browall, M.; Griffiths, M.D.; Broström, A.; Pakpour, A.H. A Thorough Psychometric Comparison between Athens Insomnia Scale and Insomnia Severity Index among Patients with Advanced Cancer. *J. Sleep Res.* **2020**, *29*, e12891. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Pamoukdjian, F.; Laurent, M.; Martinez-Tapia, C.; Rolland, Y.; Paillaud, E.; Canoui-Poitaine, F. Frailty Parameters, Morbidity and Mortality in Older Adults with Cancer: A Structural Equation Modelling Approach Based on the Fried Phenotype. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1826. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Savard, M.-H.; Savard, J.; Simard, S.; Ivers, H. Empirical Validation of the Insomnia Severity Index in Cancer Patients: Insomnia Severity Index and Cancer. *Psycho-Oncol.* **2005**, *14*, 429–441. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Yusuf, M.; Recklitis, C.; Zhou, E.S.; Bethea, T.N.; Rosenberg, L. A Population-based Psychometric Analysis of the Insomnia Severity Index in Black Women with and without a History of Cancer. *J. Sleep Res.* **2022**, *31*, e13421. [[CrossRef](#)]
83. Cheung, D.S.T.; Ho, M.-H.; Chau, P.H.; Yu, D.S.F.; Chan, W.L.; Soong, S.I.; Woo, J.; Lin, C.C. Screening for Frailty Using the FRAIL Scale in Older Cancer Survivors: A Cross-Sectional Comparison With the Fried Phenotype. *Semin. Oncol. Nurs.* **2024**, *40*, 151617. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. El Haddad, K.; Rolland, Y.; Gérard, S.; Mourey, L.; Sourdet, S.; Vellas, B.; Stephan, E.; Abellan Van Kan, G.; De Souto Barreto, P.; Balardy, L. No Difference in the Phenotypic Expression of Frailty among Elderly Patients Recently Diagnosed with Cancer vs. Cancer Free Patients. *J. Nutr. Health Aging* **2020**, *24*, 147–151. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Koloski, N.A.; Smith, N.; Pachana, N.A.; Dobson, A. Performance of the Goldberg Anxiety and Depression Scale in Older Women. *Age Ageing* **2008**, *37*, 464–467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Annunziata, M.A.; Muzzatti, B.; Altoè, G. Defining Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Structure by Confirmatory Factor Analysis: A Contribution to Validation for Oncological Settings. *Ann. Oncol.* **2011**, *22*, 2330–2333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Härter, M.; Woll, S.; Wunsch, A.; Bengel, J.; Reuter, K. Screening for Mental Disorders in Cancer, Cardiovascular and Musculoskeletal Diseases: Comparison of HADS and GHQ-12. *Soc. Psychiat. Epidemiol.* **2006**, *41*, 56–62. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Rodgers, J.; Martin, C.R.; Morse, R.C.; Kendell, K.; Verrill, M. An Investigation into the Psychometric Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients with Breast Cancer. *Health Qual. Life Outcomes* **2005**, *3*, 41. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Artículo III

Céspedes, P.; Sánchez-Martínez, V.; Buigues, C. Experience of Hormone Therapy among Postmenopausal Women Diagnosed with Early Breast Cancer Receiving a Multimodal Exercise and Health Education Programme: A Qualitative Study. *European Journal of Oncology Nursing* 2025, 74, 102763,

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2024.102763>

European Journal of Oncology Nursing 74 (2025) 102763



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Oncology Nursing

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejon



Experience of hormone therapy among postmenopausal women diagnosed



with early breast cancer receiving a multimodal exercise and health education programme: A qualitative study

Pedro Céspedes ^a, Vanessa Sánchez-Martínez ^{a,b,*} , Cristina Buigues ^{a,b}

^a Nursing Department. Faculty of Nursing and Chiropody. University of Valencia, Valencia, Spain

^b Frailty and Cognitive Impairment Group (FROG), University of Valencia, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Hormone therapy
Adverse effects
Physical exercise
Health education
Programme evaluation
Qualitative study

ABSTRACT

Purpose: Hormone therapy (HT) is safe and effective in reducing breast cancer (BC) relapse rates and increasing disease-free periods. However, its various adverse physical and psychological effects could affect women's quality of life. These could be improved through a multimodal programme including physical exercise and health education. There is limited evidence regarding the experience of HT and the impact such a programme might have among women with breast cancer.

Methods: This is a qualitative phenomenological study with a descriptive approach. Data were collected using face-to-face semi-structured interviews; the content analysis technique was applied. The study population were women diagnosed with localized BC under treatment with HT, who were participating in a multimodal physical exercise and health education programme as a supplementary oncological therapy.

Results: Fifteen interviews were conducted. Four main themes emerged: adverse effects of the HT, experience with professionals, support from family and friends with the HT and the programme, and the impact of the multimodal exercise programme as a therapeutic complement.

Conclusion: The participants identified physical and psychological adverse effects of HT. Most of them reported that when receiving usual care, they received reduced attention to their mental health, observed a lack of time in their appointments with professionals, and an absence of information about HT and the self-care it entails to maintain health. The multimodal programme was seen as a tool for improving their physical, emotional and social health, reducing the adverse effects of the adjuvant HT, a comprehensive source of information and a motivational boost for performing their self-care.

1. Introduction

Breast cancer (BC) is the most commonly diagnosed cancer among the female population worldwide (Bray et al., 2018), accounting for one in four of all new cancer cases in women (Bray et al., 2018; Ferlay et al., 2018). One third of women diagnosed with BC in Europe are over 70 years of age, and its prevalence in this age group is increasing (Biganzoli et al., 2021). The ageing process is heterogeneous, and as such both functionality and life expectancy in women diagnosed with BC vary substantially from one woman to another. Some of the causes that may account for this disparity are more advanced presentation, delayed diagnosis, impaired organ function and the presence of multimorbidities (Biganzoli et al., 2021; Torregrosa et al., 2019). Most scientific societies

recommend some type of geriatric assessment for older women diagnosed with BC prior to decisions regarding their therapy, since the specific mortality in this group of women is higher than among younger women (Biganzoli et al., 2021).

In addition to local treatment (surgery and/or radiotherapy), the range of therapeutic alternatives for subsequent systemic therapy varies, depending on factors including whether or not the tumour is hormone receptor positive, which applies to 65% of BC cases. Among these women, hormone therapy (HT) is used to prevent tumour growth and the proliferation of micrometastases. Various types of HT are used, depending on the woman's profile. Aromatase inhibitors (AIs) are used primarily in postmenopausal women in particular, as levels of oestrogen production by means of aromatase are considerably lower than in

* Corresponding author. Nursing Department. Faculty of Nursing and Chiropody. University of Valencia, Valencia, Spain.
E-mail address: Vanessa.sanchez@uv.es (V. Sañchez-Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2024.102763>

Received 9 August 2024; Received in revised form 22 November 2024; Accepted 6 December 2024

Available online 9 December 2024

1462-3889/© 2024 Elsevier Ltd. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

premenopausal women, increasing the effectiveness of these drugs. These women's oestrogenic ovarian production has ceased, and their small amounts of circulating oestrogen are due to the conversion of steroid hormones secreted by the adrenal glands and adipose tissues (Honour, 2023; Zhao et al., 2022). Aromatase is the most significant source of oestrogen production in the growth of breast tumours. This enzyme plays a crucial role in postmenopausal patients, making it a promising target for breast cancer treatment by inhibiting its activity through AIs (Kharb et al., 2020). HT is increasingly safe and effective in reducing BC relapse rates and increasing disease-free periods. However, it can have various adverse physical and psychological effects that can have an impact on women's quality of life (QoL) (Boszkiewicz et al., 2022; Mao et al., 2018; Zhao et al., 2022). This is one of the reasons why a quarter of women receiving HT drop out of treatment (Yussof et al., 2022). The start and duration of this treatment are protocolized by ESMO (Loibl et al., 2024) based on whether the tumour has positive hormone receptors, the risk of recurrences considering its anatomopathological and genetic study, and if the woman's quality of life and physical and psychological condition enable her to tolerate the currently recommended 5–10 years of treatment.

In addition to pharmacological options, exercise is safe and helpful before, during and after BC treatment in general (Misiąg et al., 2022). Regular physical exercise after adjuvant treatment may reduce the likelihood of recurrence for several reasons (Lahart et al., 2018). First, it reduces circulating oestrogen levels and increases sex hormone binding globulin (SHBG) levels in formerly sedentary and overweight postmenopausal women, whose oestrogen secretion levels would be increased due to excess adipose tissue (Duggan et al., 2019). Second, physical exercise can help control weight gain (which is common in adult women and an adverse effect of HT) and increases muscle mass. This loss of adipose tissue is crucial for reducing oestrogen production, and therefore a critical factor in the success of the HT (Friedenreich et al., 2011; Lisevick et al., 2021). Third, physical exercise can limit the development, growth and spread of tumours through the following mechanisms: inhibition of sustained tumour proliferation, activation of tumour suppressor genes, activation of apoptosis, activation of the immune system and functioning of muscle tissue as a protective endocrine organ due to the secretion of myokines (Campbell et al., 2019; Dieli-Conwright et al., 2018; Schmitz et al.,

2019). Physical exercise also contributes to improvements in cancer survivors' overall health, QoL, mental health and physical function (Campbell et al., 2019; Dieli-Conwright et al., 2018; Lahart et al., 2018).

There is also evidence that physical exercise positively impacts both the physical and psychological dimensions, especially if it is programmed, supervised and involves specific types of exercise. It has been shown to be efficient in reducing and preventing the adverse effects of BC treatment with HT such as anxiety, depressive symptoms, fatigue, health-related QoL, lymphedema (no worsening) and physical function, bone health and sleep (Campbell et al., 2019).

In addition, when combined with nutritional patterns, exercise programmes have been demonstrated to effectively prevent the occurrence and relapses of breast cancer in women in general (Pérez Bilbao et al., 2023) and in postmenopausal women in particular (De Roon et al., 2018; Wiggs et al., 2021). Enhanced health education, especially among older women, is essential if these positive changes in attitudes, lifestyles, and self-care are to continue (Lim et al., 2021).

Few scientific studies have directly and comprehensively addressed the experience of HT among women with BC. To the best of our knowledge, no qualitative studies have explored their subjective experiences contrasting usual care and care supplemented with a multimodal programme. This study therefore has two general objectives. The first was to examine the experience of postmenopausal women receiving HT, with the following specific objectives: to determine the impact of HT on their overall health and QoL, their experience with health professionals, and the support from family and friends during treatment. The second general objective was to explore the participants' perception of the

impact of a multimodal exercise and health education programme on their general health and self-care.

2. Materials & methods

2.1. Design

This is a qualitative study. Our general aims were to describe the experience of postmenopausal women treated with HT and the benefits of a multimodal programme of physical exercise and health education from each participant's point of view and the collectively constructed perspective. This objective led us to a generic qualitative descriptive design with phenomenological overtones ([Sandelowski, 2000](#)). Data were collected in semi-structured face-to-face interviews. This study was reported following the Consolidated criteria for reporting qualitative research, COREQ ([Tong et al., 2007](#)).

2.1.1. Participants and setting

The study population consisted of women diagnosed with localized BC receiving treatment with HT at the time of the interview, who were participating in the multimodal physical exercise and health education programme for women offered as a supplementary oncological therapy at a specific hospital.

The hospital's oncologists previously identified and consecutively selected the candidates for participation in the multimodal programme if they met the inclusion criteria, and invited them to enrol in the programme if they wished to participate and signed the informed consent form. This therapeutic option, supplementary to usual care, was offered from December 2022 to women who had been diagnosed with a non-metastatic breast cancer; were 60 years of age or older; had been on HT for at least 6 months, to allow the participants to have experienced or not the adverse effects; were treated in the Hospital Dr Peset Health Department; and were able to communicate competently in Spanish. No exclusion criteria were established.

In addition to the inclusion criteria mentioned above, in order to be interviewed the women had to have attended at least the first full month of the exercise programme and two of the educational sessions: nutrition and HT and its adverse effects. First, all ten participants in the programme were interviewed. After analysing these interviews, and considering the relevant information that new participants ought to provide, women who were experiencing the most adverse effects were

subsequently interviewed until data saturation was reached, thus facilitating theoretical purposive sampling. Data saturation was reached after five additional interviews.

The multimodal exercise and health education programme consisted of 12 weeks of combined physical exercise, in two 60-min sessions per week, and included seven educational workshops on HT and BC-related topics lasting approximately 90-min. The physical exercise branch of the programme, which was purely face-to-face, was supervised by a physical education graduate and a specialist, who were coordinated by a nurse and a physiotherapist. Each session consisted of three different phases: a first part involving warm-up and joint mobility, followed by a main part of the session consisting of blocks of three sets combining lower and upper limb exercises with elastic bands, followed by a pause, with active rest, based on aerobic (balance and/or cardiovascular) exercises, and finally warm down with static stretching. The intensity of the exercise was constantly adapted to suit each participant, taking the effort they perceived in each session individually which was graduated on a scale from 0 (minimum effort) to 10 (maximum effort) as a benchmark.

The educational workshops were taught by a nurse (five sessions), an oncologist (one session) and a physiotherapist (one session). The other details related to the programme are shown in [Table 1](#).

2.1.2. Data collection

Sociodemographic data (age, marital status, level of education, type of HT, time receiving HT, type of surgery and mental health history)

Table 1
Description of the multimodal programme.

FITT FORMULA FOR PHYSICAL EXERCISE	
Frequency (F)	Twice a week
Intensity (I) gradually	Moderate (60–85% maximum heart rate), aiming for a increasing perceived effort during the programme
Type (T)	Combined: aerobic + strength + flexibility
Time (T)	10 min warm-up and joint mobility + 30–35 min work + 10 min warm down. Programme lasts 12 weeks.
CONTENTS OF THE HEALTH EDUCATION SESSIONS	
Session 1	Healthy diet
Session 2	Hormone therapy and its adverse effects
Session 3	Physical exercise
Session 4	Pain
Session 5	Mental health
Session 6	Rest and sleep
Session 7	Frailty

were obtained from the interviewees by accessing their medical records after prior authorization from the ethics committee of Dr. Peset Hospital, and from the information obtained from a previous assessment of each participant. The first four interviews were conducted by PC (male, PhD student, RN) and VSM (female, PhD, MHN, RN), in order to standardize the approach to the interviewees. VSM conducted two interviews while PC was present, and PC conducted two interviews while VSM was present. The other interviews were subsequently conducted by PC, who took field notes when necessary. All the interviews were performed and analysed in Spanish; the selected quotes that best illustrated each theme and subtheme were translated by an accredited native English translator.

PC arranged to meet the participants individually for the interviews, approaching each one in person and agreeing on the most convenient date and time. None of the potential participants refused to be interviewed. The interviews took place where they received the health education workshops every week, so that they were already familiar with the location and knew how to access it. The interviews lasted between 25 and 75 min.

All the interviews were audio recorded after each participant had read and signed the informed consent form. Every participant received the first author’s contact details so he could answer any questions about the study. The interviews were anonymized, and each participant was assigned a number based on the order of participation. The script was agreed upon by PC and VSM based on the literature (Campbell et al., 2019; Lahart et al., 2018) and is described in Supplementary file 1. It included open-ended questions to invite the

2.1.4. Ethical considerations

The study was conducted in accordance with the basic principles of protection of human rights and dignity as set forth in the Declaration of

Helsinki (World Medical Association, 2013), and was approved by the Medical Research Ethics Committee of Dr Peset University Hospital participants to describe their experience as patients receiving usual care and the impact of a therapeutic intervention supplementary to usual care. The script was not modified during the data collection. The interviews were conducted between February and June 2023.

2.1.3. Analysis

The deductive content analysis suitable for the study design was carried out (Graneheim et al., 2017; Im et al., 2023; Lindgren et al., 2020). In order to triangulate the analysis and avoid possible bias caused by the first author’s expectations and preconceived ideas, CB joined the research team at that point, without having participated in any of the previous stages of the study. The three researchers pre-analysed the texts; the first two interviews were independently analysed by the three researchers and pooled. The other 13 were subsequently randomly analysed by PC and VSM or CB, and again pooled through discussion and consensus at several team meetings. When coding disagreements arose, they were resolved by consensus among the three researchers. The information was coded to organize the units of meaning, categories, sub-themes and themes. The ATLAS.ti software package (version 9) was used to support our data analysis.

(CEIm code: 102.22). The participants were informed that their collaboration was voluntary and that all information would be treated confidentially by anonymizing the records, in accordance with Spanish Organic Law 3/2018 of 5 December, on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights. This research received funding from two sources: the Department of Senior Citizens of Valencia Municipal Council, and the Official Nursing College of Valencia.

2.1.5. Authors' reflexivity

The study arose from the research team's interest in finding out about these women's experiences on a more personal and individual level. The researchers had previous training in qualitative research obtained on master's degree and doctoral degree courses (PC and CB), and VSM had previous training and experience in carrying out qualitative studies.

The interviews were conducted by PC, who had already met the interviewees during the initial assessments in the programme and some of its workshops, which fostered trust and confidence in the communication process, and by VSM, who the participants had not met until the interviews took place. After the manuscript had been written, it was sent to three of the participants in order to validate the group's findings.

3. Results

The sociodemographic and clinical variables for the 15 participants are shown in Table 2. The interviewees' mean age was 67.6 ± 5.3 years (with a range of 60–82). The median number of months receiving HT

treatment was 24 (range: 74). 53.3% of the women interviewed were married and 46.6% had completed primary education. The most common type of HT was Anastrozole (53.3%), and the most frequent type of surgery performed was conservative + sentinel lymph node biopsy (66.7%). Nine of the fifteen interviewees also had a history of mental disorders. The analysis led to the creation of four main themes that responded to the objectives, 13 sub-themes, 25 categories and 107 codes. The themes were: adverse effects of HT, experience with professionals, support from family and friends with the HT and the programme, and the impact of the multimodal programme on adverse effects and general health (see Table 3).

3.1. Adverse effects of hormone therapy

The adverse effects were grouped into three sub-

themes: physical and psychological effects and general life changes since the beginning of treatment with HT. Two categories of physical and psychological effects emerged: the perceived effects, and self-care to manage them.

The most common physical effects were musculoskeletal pain (general or site specific), fatigue and increased vaginal dryness, followed by hot flushes, weight gain, reduced muscle mass and insomnia. One third of the women reported a decline in their libido related to the HT, and more than half of the participants reported reduced libido prior to the HT. Three women said they had not experienced any physical symptoms.

I13: The pain has clearly increased a great deal since I started the treatment. I feel like a plank, very stiff. I feel pain in my whole body. Especially in my legs, from the hips down. In my knees, feet, insteps, ankles ... Yes, yes, I get very tired, I feel wearier. And vaginal dryness, yes, yes, yes.

The most frequently mentioned physical self-care was the use of analgesic and sleep-inducing drugs, as well as strategies for improving sleep. Four of the interviewees had not engaged in any physical self-care

Table 2

Participants' sociodemographic variables.

	Age	Marital status	Level of education	Type of HT	Months receiving HT	Surgery	Mental health history
P1	69	Divorced	Vocational training	Anastrozole	24	Conservative surgery + SLNP	No
P2	63	Married	Primary	Anastrozole	58	Conservative surgery + SLNP	Depression
P3	67	Married	Primary	Letrozole	11	Conservative surgery + SLNP	Anxiety and Depression
P4	60	Married	Primary	Exemestane	10	Conservative surgery + SLNP	Anxiety and Depression
P5	82	Married	Primary	Anastrozole	49	Conservative surgery + SLNP	No
P6	71	Married	Vocational training	Anastrozole	64	Mastectomy + VAX	Depression
P7	70	Married	Secondary	Anastrozole	20	Conservative surgery + SLNP	No
P8	64	Widowed	Primary	Letrozole	84	Modified radical mastectomy	Depression
P9	70	Widowed	Secondary	Anastrozole	12	Conservative surgery + SLNP	Anxiety
P10	71	Married	Secondary	Anastrozole-Tamoxifen	20	Conservative surgery + SLNP	No
P11	65	Widowed	Secondary	Letrozole	46	Mastectomy + VAX	No
P12	69	Widowed	Secondary	Exemestane	20	Tumorectomy + VAX	Depression
P13	66	Widowed	Primary	Anastrozole	44	Conservative surgery + SLNP	Depression
P14	65	Married	Primary	Tamoxifen	21	Conservative surgery + SLNP	No
P15	62	Divorced	Vocational training	Anastrozole	45	Bilateral mastectomy	Depression

Table 3

Definition of themes and sub-themes.

THEME/SUB-THEME	DEFINITION
Adverse effects of HT	Impact of HT on the health of women diagnosed with BC
Adverse physical effects	Presence of physical symptoms in women diagnosed with BC caused by HT and self-care implemented
Psychological adverse effects in	Presence of psychological symptoms in women diagnosed with BC caused by HT and self-care implemented
Overall impact of HT	The changes that the adverse effects have led to in the women's lives
Experience with professionals in usual care	Participants' experience with the healthcare team during the different phases of their oncological process prior to their enrolment in the multimodal programme
Treatment by the healthcare team from	Care as perceived by participants their professionals
Information about HT	Content and number of topics covered by the healthcare team in appointments in reference to HT
Mental healthcare	Monitoring and care by the healthcare team of their cognitive, behavioural and emotional state during their HT and oncological process
Requests	Participants' suggestions for improvement of the care they received
Support from family and friends during treatment with HT and the programme	Perceived support from family and other close relationships during HT
Family support family	Perceived support and help from members in the oncological process and the multimodal programme
Social support	Perceived support and help from their community
Impact of the multimodal programme on adverse effects and overall health	Effect of the physical exercise intervention and educational sessions on the changes caused

due to the HT.

I4: Zolpidem to sleep. And if I've gone a month or so without sleeping properly, I put that down to the exemestane, you know? And then at night, infusions, because I want to take ... I want to stop taking the medication.

Loss of attention and memory were the most frequently reported psychological effects (six of these seven women had a history of mental health issues). Four reported depressive symptoms, and one highlighted the impact of the increased pain on her mental health.

I6: Sometimes quite depressed. That's what has the biggest effect. Because the other things, like the adherences from the intervention ... I find it more difficult to tolerate things, that's true.

The most frequently mentioned strategies of psychological self-care were those we called cross-sectional, due to their possible impact on several areas, such as cultural or social and psychological.

I10: Sometimes I felt downhearted, and I suggest going for a walk to my husband. To get away from it. On Saturdays we go with friends. To pass the time. I generally have my hands full because I have six grandchildren. It keeps me busy.

Regarding general life changes, the majority reported that despite having some symptoms, there had been no drastic change (7 women) or no change at all (6 women), and six mentioned simultaneous age-related problems as a factor making identifying a single reason for the change in their life more difficult.

I10: Well, except for the pain, the rest is completely normal. It's not a drastic change in my life, in my quality of life or anything else. I simply

have some days when I may wake up with pain, but not normally. I keep on as normal, you know?

Only two reported that the HT had led to a change in their lives.

by HT and its various health aspects

P. Céspedes et		know if it brings more things with		European Journal of Oncology Nursing 74 (2025)	
I15: Very bad. Everything. Particularly pain. Then I don't				But the pain above all. The truth is that it's changed something. Not completely, but the pain has changed things for me.	
		it.			
Impact on health		Physical, psychological, and social changes attributed to the programme			
Impact on knowledge and attitudes consider		Information that participants		3.2. Experience with healthcare professionals while receiving usual care	
		they have learned from the health education sessions of the supplementary multimodal program and the impact on self-care performed			
Physical limitations on carrying out the programme programme.		Obstacles to multimodal implementation and adherence		Regarding their experience with the professionals who treated them during the HT within their oncological process prior to their inclusion in the multimodal programme, almost all the participants emphasized their positive interaction with their oncologist and the nursing staff, while highlighting the short duration of the follow-up appointments.	
Evaluation of the programme		Overall assessment of the content, usefulness, results and treatment			
HT: hormone therapy; BC: breast cancer.					

I14: The staff is great. There aren't many of them, but they treat you very well. They don't have much time, so there's an obvious lack of time for the appointments. The appointments are short and there is almost no time to talk about anything. Only about the treatment they were giving me, the tests, etc., on a clinical level, but not in much depth. I suppose they know a lot, but they didn't tell me much about it.

Only three felt they had received sufficient information.

I4: I've had all the information I need. The doctor who is monitoring me now has given me all the information I've ever needed, not using technical terms. I did receive some information on what I could eat, what I could do, what I shouldn't do, everything.

More than half of the participants reported that the mental health-care provided by the medical team was poor (six of these eight women had a history of mental health issues).

I14: Less attention is paid to mental health than it could be. It's so important, I think that it's overlooked and little attention is paid to it.

I3: I would rather have a relapse of my cancer than a relapse of my depression. Because that's horrible, I've been through it several times, and it scares me a lot.

Six said that the oncologist offered them help in the form of a referral to the psychologist.

I10: ... they offered me the chance to see a psychologist right away, and I said: I think I can control myself, if I see that it's getting out of hand, I'll come in before that, and in fact, they gave me a little card with their number on it.

Finally, the main demand made by the participants was the need for more information about HT and self-care, hiring more staff, and the continuity of exercise and health education programmes like the multimodal programme in which they had participated.

I2: They should prepare you mentally before the intervention and then after you've had the intervention, they should say "look, we'd advise you to go on a diet". That would also be very important.

I9: Well, like almost everywhere else, they need more staff. With more staff, they could spend more time on each patient.

I12: I would suggest more programmes, but for all cancers, not just breast cancer. And structural, not just now and again. I think that's even more important than going to a psychologist ... Everyone should have this opportunity.

I6: Not my husband. He gets hysterical if he sees me crying. He doesn't understand me. "What's your problem? Why do you have to start crying?" Or "there's nothing wrong with you, you're fine." And he says it to me in a way that's ... (the participant becomes upset).

Regarding support from their family for their participation in the multimodal programme, the vast majority felt they had received support.

I2: ... and I talk about the programme with my husband and daughters. "Mum. Where have you been today, what have you been doing? Well, I went here and there, they told me this, that, and the other, and so on ... my daughters go to the gym a lot, they don't eat any fried food ... and the same goes for my husband.

3.3. Support from family and friends during the HT and the programme

Regarding support from their family and friends, nine reported receiving positive support from their partner for their new body image, and ten felt supported by their family, four reported a lack of support, and three reported a lack of understanding of their mental health problems.

Four said that their family did not act as either an obstacle or a facilitator, and one that their family was an obstacle to changing their habits.

I14: Well, they respect me. As long as I don't bother them, they don't mind, they neither support me nor get in my way. They might give me some advice, but they don't help me to put it into practice.

I13: No, no, they're more of a hindrance because they have their own habits; they like certain things, and if I change things, it might be more difficult for me, because they wouldn't want to do it.

3.4. Impact of the multimodal programme on adverse effects and overall health

Finally, the impact of the multimodal programme on the women interviewed was examined. Practically all the women reported an improvement in their general physical health, improved walking, co-ordination and strength; two of them reported no improvement in pain or hot flashes.

I11: I feel much better. In terms of moving around, everything. Better. Particularly my coordination as well, which is very important to me. The pain and hot flashes are still the same.

Meanwhile, ten of the participants reported an improvement in their mood.

I8: It's cheered me up. I wasn't depressed, but it's given me a little something to look forward to, and to see that I'm overcoming things. But seeing that at my age and after what's happened to me I can do it, even though it's difficult, increases my self-confidence and self-esteem.

The majority of the group highlighted the importance of the programme's social impact, and stressed that the advantage of all of them having had the same experience facilitates understanding and empathy among them.

I13: I can see that they understand me more. Even thinking about my sensitivity to chemicals, I felt that everyone understood me. I signed up for gymnastics where I live and I had to stop going because they didn't understand the problem. And here it seems like everyone's had a serious experience and they're more empathetic.

When discussing the programme's impact on their knowledge and attitudes, the majority reported having been more fully informed about HT and the self-care inherent to this treatment, and said they were more motivated to exercise and improve their diet. Most of the women reported that the programme did not lead to any changes in their family dynamics; they rated the programme very positively, and wanted it to continue.

I1: [The workshops] are very instructive. You realize things that you had no idea about. It's a real help and it guides you in the right direction for yourself. It's helped us a lot, making things really clearer. I had no idea about anti-inflammatory foods or that they were beneficial for cancer, so that's why I'm very happy with the programme because the workshops are great.

I7: It's changed. I'm more motivated because I wasn't used to doing exercises but the programme has turned me around; I was very reluctant to do all this and I've changed my attitude, I do it for my health and because I look better. I'm going to continue with the exercises when this is over. We're all adapting to everything here, people respect each other, but only I have made changes, in terms of family dynamics.

4. Discussion

Four themes were found in this qualitative study exploring the experiences of BC women with HT: the adverse effects of the HT,

experiences with professionals in the healthcare team during the treatment, support from the people around them, and the perceived impact of a multimodal programme on their overall health and self-care.

The participants in the study reported numerous and diverse adverse effects of both a physical and psychological nature related to the HT. These results are consistent with previous studies, which show how it can have a negative impact on women's quality of life. Indeed, clinical guidelines currently support the omission of HT for older women with a very low-risk disease and/or short life expectancy (Flaquer et al., 2023). Most of the participants described the treatment provided by the health professionals during their cancer process as good or very good. However, they emphasized the short duration of their appointments, and the limited information they received about the HT and the treatment involved. These findings are consistent with those in a multicentre study (Braña-Marcos et al., 2012), but they differ in terms of the perception of the quantity and quality of information received about the treatments. The fact that this group of women had participated in a programme that included health education workshops in addition to exercise may be one of the reasons, given that when asked to make a comparison, the vast majority reported having received much more information in the programme. This is a crucial point, as the importance of health literacy in older people's attitudes and physical self-care is well-established (Lim et al., 2021). We must consider the need to educate our patients about their pathologies and treatments, endeavouring to empower them and avoid the traditional paternalistic therapeutic approach.

Family was another key theme of the study. Most of the participants reported receiving positive support from their partner in terms of their new body image and from their family during their oncological process. Although this is similar to the results reported in other studies, this support depends on many individual and family factors and on how professionals intervene (Aprilianto et al., 2021; Coyne et al., 2020). Other participants did not feel they had received support in this process, and reported a lack of understanding of mental health issues (a factor of particular interest when HT can have an impact in this area). Although many felt their family members supported them during their participation in the programme, this did not lead to changes in the family dynamics in most cases. A crucial factor to consider is the impact that

positive support from family and friends has on the implementation of healthy lifestyles (Henshall et al., 2018) and on the physical and psychosocial care of a person with cancer (Coyne et al., 2020; Gilliss et al., 2019). Moreover, among people with mental health problems, the evidence has also shown this duality of the role played by the family in the recovery process, i.e., family involvement can be both a support and an obstacle to recovery (Ward et al., 2017). Educating first and involving and engaging family members later could increase the adherence to and duration of healthy lifestyle habits and patients' specific self-care during HT.

Practically the entire group reported a positive impact of the multimodal exercise programme and educational workshops on their physical and emotional health, and a reduction in the adverse effects experienced due to the adjuvant treatment with HT. This is consistent with recently published studies evaluating programmes with similar characteristics (Lahart et al., 2018; Vehmanen et al., 2022; Wiggs et al., 2021). Some of the symptoms for which no improvement was reported are those with less robust evidence, including pain, sexual function and peripheral neuropathy (Campbell et al., 2019). Most of the interviewees also highlighted the benefits of the programme in social terms, thanks to the cohesive power of the group and the members' capacity for empathy, as they had all had similar experiences. Women who maintain good relationships over time maintain positive perspectives, demonstrating the benefits of social support for survival (Coughlin, 2019). As in another qualitative study, our findings suggest that social support may enable cancer survivors to perform better self-care due to their desire to achieve their future goals by optimizing their health. However, those with weak support structures may be less likely to participate in activities to

improve their health due to feelings of lower self-efficacy in their ability to do so. This social support also acts as a feedback loop, enhancing the women's capacity, which can further boost social interactions and self-efficacy, and thereby generate this higher level of support received (Henshall et al., 2018).

4.1. Strengths and limitations

A strength of our study is that as a result of their enrolment in the multimodal exercise and health education programme for women undergoing HT treatment, the participants had specific training in its adverse effects and how to manage them. This enabled them to compare what they had learned with the information they had previously received in their regular follow-up, and they were more able to engage in constructive criticism of the treatment they received. The inclusion of instructed and controlled physical exercise in the programme, which went beyond the usual clinical recommendation to lead more active lives, enabled them to incorporate the habit of physical exercise and achieve significant functional improvement in many cases.

Our study also had some limitations. First, all the participants in our study came from the same hospital and were treated by the same oncology team, which may have homogenized the sample and their perceived experiences with treatment and health personnel. This means that it may not be possible to generalize our results to other geographical or cultural contexts.

Cancer diagnosis and treatment may have an emotional and social impact which is difficult to consider in isolation from the experience of treatment with HT. Although the interviewers emphasized their intention to learn about experiences with HT, separating this from the rest of the oncological experience was difficult.

Finally, although it facilitated trust, the fact that the interviewer knew all the interviewees at the time of the interviews may have led to a bias, especially regarding their experience of participation in the multimodal programme.

4.2. Implications for the profession and patient care

Nurses have a potential position of leadership in health education regarding HT, self-care, and healthy lifestyle habits before, during, and after BC, and help to increase women's knowledge, awareness, and adherence. This is particularly true of recommendations such as physical exercise, which is safe and helps before, during and after cancer treat-

ment (Misiąg et al., 2022), and could also reduce the likelihood of recurrences and reduce the adverse effects of HT (Lahart et al., 2018).

Healthcare professionals and health policymakers should consider the patients' opinions before considering which practices to recommend, especially among patients who have survived cancer. To obtain particular benefits for health and well-being, and longer adherence over time, structured group intervention approaches, self-help groups and opportunistic group therapies should be incorporated into the therapeutic process. Finally, it is essential in our clinical practice as healthcare professionals that we use language that is understandable and appropriate for the patients we are treating. In addition to providing a good service, we must work to make ourselves understood.

4.3. Impact

To the best of our knowledge, no previous qualitative studies have explored the experience of HT among women with BC who had previous experience receiving usual care and then enrolled for supplementary care consisting of a multimodal programme including physical exercise and health education. Moreover, no previous research in this field had been undertaken in the Mediterranean context. We therefore aimed to examine the perceptions of women receiving HT considering the impact of HT on their overall health and QoL, their experience with health professionals, and the support they received from family and friends

during treatment. We also explored their perception of the impact of the programme on their general health and self-care.

Our findings suggest that women with BC treated with HT perceive numerous and diverse adverse effects of both a physical and psychological nature which can have a negative impact on their quality of life. Moreover, if they are only receiving standard care, women notice reduced attention to their mental health, a lack of time in their appointments with professionals, and they miss some information about their treatment and the self-care it entails.

A multimodal programme led by nurses could be a tool for improving their overall health, reducing the adverse effects of the adjuvant with hormone therapy, and a comprehensive source of information and motivation for women with BC treated with HT to perform their self-care, enabling a longer duration of treatment.

5. Conclusion

The women participating in the study discussed their experience with HT after their familiarity with the usual care received from their medical team, and their recent participation in the multimodal programme. Most of them identified both physical symptoms (mainly pain, fatigue, vaginal dryness and hot flushes) and psychological symptoms (particularly their decline in attention and memory, and loss of libido) related to HT.

Regarding the care received from health professionals, most participants reported a lack of time for appointments, a lack of information received on HT and on the self-care inherent to it. This lack of information is consistent with and could be a factor in the limited self-care that the participants reported performing from the beginning of HT in particular, and during the oncological process in general.

Most women reported receiving positive support from their family during their cancer process and their participation in the programme, as well as a lack of support for their mental health problems, in the cases where this applied.

They saw the multimodal physical exercise and health education programme as a means to improve their physical, emotional and social health, as well as a comprehensive source of information about HT and their self-care, and a motivational boost for this self-care. This factor is crucial, because although it is a twelve-week programme, the goal is to change their lifestyle habits.

CRedit authorship contribution statement

Pedro Céspedes: Writing – review & editing, Writing – original draft, Software, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Vanessa Sánchez-Martínez:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Cristina Buigues:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Funding

This research received funding from two sources: The Department of Senior Citizens from Valencia Council (*Concejalía de Mayores, Ayuntamiento de Valencia*) and Nursing Official College of Valencia.

Appendix A.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2024.102763>.

References

- Aprilianto, E., Lumadi, S.A., Handian, F.I., 2021. Family social support and the self-esteem of breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J. Public Health Res* 10, 2234. <https://doi.org/10.4081/jphr.2021.2234>.
- Biganzoli, L., Battisti, N.M.L., Wildiers, H., McCartney, A., Colloca, G., Kunkler, I.H., Cardoso, M.-J., Cheung, K.-L., de Glas, N.A., Trimboli, R.M., Korc-Grodzicki, B., Soto-Perez-de-Celis, E., Ponti, A., Tsang, J., Marotti, L., Benn, K., Aapro, M.S., Brain, E.G.C., 2021. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol.* 22, e327–e340. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30741-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30741-5).
- Boszkiewicz, K., Piwowar, A., Petryszyn, P., 2022. Aromatase inhibitors and risk of metabolic and cardiovascular adverse effects in breast cancer patients—A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 11, 3133. <https://doi.org/10.3390/jcm11131333>.
- Bran˜a-Marcos, B., Carrera-Martínez, D., De la Villa-Santoven˜a, M., Avanzas-Fern˜andez, S., Gracia-Corbato, M., Vegas-Pardavila, E., 2012. [Sociodemographic factors and satisfaction related to the care received by women with breast cancer. Multicentre study]. *Rev. Calid. Asist. Organo Soc. Espanola Calid. Asist.* 27, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.cali.2011.07.005>.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 68, 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Campbell, K.L., Winters-Stone, K.M., Wiskemann, J., May, A.M., Schwartz, A.L., Courneya, K.S., Zucker, D.S., Matthews, C.E., Ligibel, J.A., Gerber, L.H., Morris, G.S., Patel, A.V., Hue, T.F., Perna, F.M., Schmitz, K.H., 2019. Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51, 2375–2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>.
- Coughlin, S.S., 2019. Social determinants of breast cancer risk, stage, and survival. *Breast Cancer Res. Treat.* 177, 537–548. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05340-7>.
- Coyne, E., Heynsbergh, N., Dieperink, K.B., 2020. Acknowledging cancer as a family disease: a systematic review of family care in the cancer setting. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 49, 101841. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2020.101841>.
- De Roon, M., May, A.M., McTiernan, A., Scholten, R.J.P.M., Peeters, P.H.M., Friedenreich, C.M., Monnikhof, E.M., 2018. Effect of exercise and/or reduced calorie dietary interventions on breast cancer-related endogenous sex hormones in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res.* 20, 81. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1009-8>.
- Dieli-Conwright, C.M., Courneya, K.S., Demark-Wahnefried, W., Sami, N., Lee, K., Sweeney, F.C., Stewart, C., Buchanan, T.A., Spicer, D., Tripathy, D., Bernstein, L., Mortimer, J.E., 2018. Aerobic and resistance exercise improves physical fitness, bone health, and quality of life in overweight and obese breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res.* 20, 124. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1051-6>.
- Duggan, C., Tapsoba, J. de D., Stanczyk, F., Wang, C.-Y., Schubert, K.F., McTiernan, A., 2019. Long-term weight loss maintenance, sex steroid hormones, and sex hormone-binding globulin. *Menopause* 26, 417–422. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001250>.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., Bray, F., 2018. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer* 103, 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>, 1990.
- Flaquer, A., Frias, A., Cacicedo, J., 2023. Se puede optimizar el tratamiento adyuvante en cáncers de mama de bajo riesgo? *Rev. Senol. Patol. Mamar. Current Topics Oncol. Radiother.* 36, 100504. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2023.100504>.
- Friedenreich, C.M., Woolcott, C.G., McTiernan, A., Terry, T., Brant, R., Ballard-Barbash, R., Irwin, M.L., Jones, C.A., Boyd, N.F., Yaffe, M.J., Campbell, K.L., McNeely, M.L., Karvinen, K.H., Courneya, K.S., 2011. Adiposity changes after a 1-year aerobic exercise intervention among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Int. J. Obes.* 35, 427–435. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.147>, 2005.
- Gilliss, C.L., Pan, W., Davis, L.L., 2019. Family involvement in adult chronic disease care: reviewing the systematic reviews. *J. Fam. Nurs.* 25, 3–27. <https://doi.org/10.1177/1074840718822365>.
- Graneheim, U.H., Lindgren, B.-M., Lundman, B., 2017. Methodological challenges in qualitative content analysis: a discussion paper. *Nurse Educ. Today* 56, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2017.06.002>.
- Henshall, C.L., Greenfield, S.M., Gale, N.K., 2018. Typologies for restructuring relationships in cancer survivorship: temporal changes in social support and engagement with self-management practices. *Cancer Nurs.* 41, E32–E40. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000538>.
- Honour, J., 2023. Steroids in the Laboratory and Clinical Practice. Elsevier, UK. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-03822-0>.
- Im, D., Pyo, J., Lee, H., Jung, H., Ock, M., 2023. Qualitative research in healthcare: data analysis. *J. Prev. Med. Pub. Health* 56, 100–110. <https://doi.org/10.3961/jpmph.22.471>.
- Kharb, R., Haider, K., Neha, K., Yar, M.S., 2020. Aromatase inhibitors: Role in postmenopausal breast cancer. *Archiv der Pharmazie* 353 (8), e2000081. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000081>.
- Lahart, I.M., Metsios, G.S., Nevill, A.M., Carmichael, A.R., 2018. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD011292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011292.pub2>.
- Lim, M.L., van Schooten, K.S., Radford, K.A., Delbaere, K., 2021. Association between health literacy and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot. Int.* 36, 1482–1497. <https://doi.org/10.1093/heapro/daaa072>.
- Lindgren, B.-M., Lundman, B., Graneheim, U.H., 2020. Abstraction and interpretation during the qualitative content analysis process. *Int. J. Nurs. Stud.* 108, 103632. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103632>.
- Lisevick, A., Cartmel, B., Harrigan, M., Li, F., Sanft, T., Fogarasi, M., Irwin, M.L., Ferrucci, L.M., 2021. Effect of the lifestyle, exercise, and nutrition (LEAN) study on long-term weight loss maintenance in women with breast cancer. *Nutrients* 13, 3265. <https://doi.org/10.3390/nu13093265>.
- Loibl, S., Andre˜, F., Bachelot, T., Barrios, C.H., Bergh, J., Burstein, H.J., Cardoso, M.J., Carey, L.A., Dawood, S., Del Mastro, L., Denkert, C., Fallenberg, E.M., Francis, P.A., Gamal-Eldin, H., Gelmon, K., Geyer, C.E., Gnant, M., Guarneri, V., Gupta, S., Kim, S., B., Krug, D., Martin, M., Meattini, I., Morrow, M., Janni, W., Paluch-Shimon, S., Partridge, A., Poortmans, P., Puszta, L., Regan, M.M., Sparano, J., Spanic, T., Swain, S., Tjulandin, S., Toi, M., Trapani, D., Tutt, A., Xu, B., Curigliano, G., Harbeck, N., ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, 2024. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 35, 159–182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.
- Mao, H., Bao, T., Shen, X., Li, Q., Seluzicki, C., Im, E.-O., Mao, J.J., 2018. Prevalence and risk factors for fatigue among breast cancer survivors on aromatase inhibitors. *Eur. J. Cancer* 101, 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.009>, 1990.
- Misiag, W., Piszczczyk, A., Szyman˜ska-Chabowska, A., Chabowski, M., 2022. Physical activity and cancer care—a review. *Cancers* 14, 4154. <https://doi.org/10.3390/cancers14174154>.
- Pérez-Bilbao, T., Alonso-Duen˜as, M., Peinado, A.B., San Juan, A.F., 2023. Effects of combined interventions of exercise and diet or exercise and supplementation on breast cancer patients: a systematic review. *Nutrients* 15, 1013. <https://doi.org/10.3390/nu15041013>.
- Sandelowski, M., 2000. Whatever happened to qualitative description? *Res. Nurs. Health* 23, 334–340. [https://doi.org/10.1002/1098-240X\(200008\)23:4<334::aid-nur9>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1098-240X(200008)23:4<334::aid-nur9>3.0.co;2-g).
- Schmitz, K.H., Campbell, A.M., Stuver, M.M., Pinto, B.M., Schwartz, A.L., Morris, G.S., 2019. Exercise is medicine in oncology: engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA. Cancer J. Clin.* 69, 468–484. <https://doi.org/10.3322/caac.21579>.
- Tong, A., Sainsbury, P., Craig, J., 2007. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int. J. Qual. Health Care J. Int. Soc. Qual. Health Care* 19, 349–357. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzm042>.
- Torregrosa, M.D., Escudero, M.J., Paredero, I., Carrasco, E., Bermejo, B., Gavila, J., García-Saenz, J., Santaballa, A., Martínez, P., Lombart, A., Andr˜es, R., Batista, N., Fern˜andez, A., Ant˜on, A., Seguí, M., Gonzalez, S., Ruiz, A., GEICAM, the Spanish Breast Cancer Group, 2019. Evolution of older patients diagnosed with early breast cancer in Spain between 1998 and 2001 included in El Alamo III project. *Clin. Transl. Oncol.* 21, 1746–1753. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02189-6>.
- Vehmanen, L., Mattson, J., Karademas, E., Oliveira-Maia, A.J., Sousa, B., Pat-Horenczyk, R., Mazzocco, K., Simos, P., Cardoso, F., Pettini, G., Marzorati, C., Kolokotroni, E., Stamatakis, G., Frasilho, D., Poikonen-Saksela, P., 2022.

- Associations between physical exercise, quality of life, psychological symptoms and treatment side effects in early breast cancer. *Breast J.* 2022, 9921575. <https://doi.org/10.1155/2022/9921575>.
- Ward, B., Reupert, A., McCormick, F., Waller, S., Kidd, S., 2017. Family-focused practice within a recovery framework: practitioners' qualitative perspectives. *BMC Health Serv. Res.* 17, 234. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2146-y>.
- Wiggs, A.G., Chandler, J.K., Aktas, A., Sumner, S.J., Stewart, D.A., 2021. The effects of diet and exercise on endogenous estrogens and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women. *Front. Endocrinol.* 12, 732255. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.732255>.
- World Medical Association, 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
- Yussof, I., Mohd Tahir, N.A., Hatah, E., Mohamed Shah, N., 2022. Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Edinb. Scotl* 62, 22–35. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.012>.
- Zhao, R., Liu, H., Gao, J., 2022. Side effects of endocrine therapy are associated with depression and anxiety in breast cancer patients accepting endocrine therapy: a cross-sectional study in China. *Front. Psychol.* 13, 905459. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.905459>

SECCIÓN C

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN GENERAL

El CM es la forma de cáncer más común entre las mujeres, tanto a nivel mundial como en Europa, y es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres [2,3]. En España, el CM también es el tipo de cáncer más frecuente entre las mujeres, con una clara distancia respecto a los siguientes [4]. El CM constituye un grupo diverso de tumores, con variabilidad tanto en su histología como en su comportamiento clínico y pronóstico [5]. La mayor parte de los tumores diagnosticados en mujeres postmenopáusicas (alrededor del 75%) corresponden al subtipo dependiente de hormonas, es decir, tumores de mama con receptores de estrógeno positivos (ER+) y/o receptores de progesterona positivos (PR+) [17,18]. Este grupo de pacientes va en aumento debido, entre otros, al progresivo envejecimiento de la población [13]. En mujeres postmenopáusicas el tratamiento farmacológico de primera línea consiste en la administración de los IA[17,22–24].

El objetivo de este proyecto de tesis fue evaluar el impacto de un programa multimodal que combine ejercicio físico y talleres de educación para la salud en la salud física y mental de mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con cáncer de mama (CM) en tratamiento hormonal con IA. Para ello se llevaron a tres estudios. Los **Artículos I y II**, de metodología cuantitativa, fueron, tal y como se ha descrito, dos estudios longitudinales prospectivos. El **Artículo I** tuvo como objetivo evaluar los efectos de un programa multimodal que combinó ejercicio físico supervisado y talleres de educación para la salud sobre la salud metabólica y la calidad de vida de las supervivientes de cáncer de mama en tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa (IA). En el **Artículo II**, el objetivo principal fue evaluar el impacto de este mismo programa en los niveles de fragilidad y la salud mental (síntomatología ansiosa, sintomatología depresiva y calidad subjetiva del sueño). En el **Artículo III**, haciendo uso de metodología cualitativa, específicamente, mediante un diseño cualitativo descriptivo de enfoque fenomenológico, se abordó la experiencia de las mujeres con tratamiento hormonal con IA, así como la percepción subjetiva de este grupo de mujeres, comparando la atención habitual con la atención complementada con un programa multimodal de ejercicio físico y talleres de educación para la salud.

La tasa de participación en el programa es relevante, ya que las mujeres diagnosticadas con CM suelen tener niveles más bajos de actividad física, especialmente aquellas con menor funcionalidad, síntomas más severos y menos conocimientos [132,169]. Además, las mujeres mayores experimentan una pérdida funcional más pronunciada que las más jóvenes [169], lo que también se refleja en una disminución más notable de su actividad física. El programa se realizó de forma grupal, lo que favoreció la empatía y el apoyo social, promoviendo la cohesión entre los participantes. Este apoyo mutuo incrementa la autoconfianza y mejora las expectativas sobre el control del ejercicio [170], creando un ciclo positivo que refuerza la capacidad de las mujeres para interactuar y mejorar su

autoestima [144]. Además, la actividad se llevó a cabo al aire libre para reducir la ansiedad y mejorar el bienestar durante el ejercicio [171].

La intervención fue presentada como un paquete integral, y los resultados confirmaron que las participantes se beneficiaron del entrenamiento grupal, independientemente de su edad o el tipo de IA que recibieran. El ejercicio físico ofrece múltiples ventajas a las pacientes con cáncer de mama, especialmente para mitigar los efectos secundarios del tratamiento hormonal.

La reducción del riesgo de SM asociada al ejercicio, especialmente cuando es supervisado, tiene una gran relevancia debido a la relación bidireccional entre SM y cáncer de mama, sobre todo, tal y como se ha comentado, en mujeres postmenopáusicas [121,122]. Nuestra intervención multimodal mostró efectos significativos en este aspecto (**Artículo I**), reduciendo notablemente la presencia de criterios diagnósticos de síndrome metabólico y disminuyendo varios parámetros, como la presión arterial (PA), la circunferencia abdominal y los triglicéridos. La PA es un factor de riesgo cardiovascular clave, y la hipertensión es común en mujeres con cáncer de mama, especialmente a medida que envejecen [124].

Nuestros resultados indicaron una reducción significativa de la PA tras la intervención, en línea con estudios previos que han demostrado los beneficios de programas de actividad física en supervivientes de cáncer de mama [111,172].

No se observaron diferencias significativas en los niveles de HDL, lo cual coincide con los hallazgos de Travier et al. [123], quienes también estudiaron el impacto de un programa de ejercicio y dieta en supervivientes de cáncer de mama no metastásico. A pesar de que no se encontraron diferencias en los niveles de HDL, se observaron cambios significativos en triglicéridos y obesidad central, pero no en glucosa en ayunas ni resistencia a la insulina, lo que podría explicarse por la duración del programa, que probablemente requeriría más tiempo para mostrar efectos significativos [123,173–175]. Otros estudios sugieren que tanto hombres como mujeres mayores pueden necesitar un tipo de entrenamiento físico específico para observar aumentos en los niveles de HDL [176]. Además, se sabe que el entrenamiento en intervalos de alta intensidad puede tener efectos positivos en los niveles de HDL [177]. En cuanto a la glucemia, la mayoría de las participantes (86,8%) ya tenían niveles normales antes de comenzar el programa, lo que podría haber influido en la falta de cambios. Solo un pequeño porcentaje tenía diabetes tipo 2, y en estas mujeres, los efectos sobre la glucemia también fueron no significativos. Aunque las guías internacionales sugieren que el ejercicio puede reducir la glucemia en personas con diabetes [178,179], los inhibidores de la aromatasa pueden aumentar la resistencia a la insulina, lo que podría haber contrarrestado el efecto positivo del ejercicio sobre la glucosa [48,180].

Los análisis de regresión logística indicaron que el estado civil y el porcentaje de asistencia a las sesiones de educación para la salud fueron variables predictoras de la mejora en el número de categorías de síndrome metabólico. Entre los participantes de nuestro estudio, el estado civil fue equivalente a la cohabitación, ya que no hubo mujeres que vivieran con sus parejas sin estar casadas. Esto facilitó la consistencia en la clasificación. Las mujeres casadas mostraron una mayor probabilidad de mejorar en el número de categorías de SM tras el programa multimodal en comparación con las mujeres solteras, divorciadas o viudas. Esta relación es coherente con investigaciones previas que

sugieren que el estado civil influye en el autocuidado y la salud autoinformada [181]. En otras enfermedades como la insuficiencia cardíaca las personas casadas tienden a tener una mayor adherencia al tratamiento, lo cual puede impactar en la supervivencia sin eventos [182]. De manera similar, en pacientes con cáncer óseo, el hecho de estar casados ha mostrado influir positivamente en el tratamiento y pronóstico, gracias a un mayor apoyo material, social y emocional, lo que aumenta la probabilidad de mantener hábitos de vida saludables, especialmente en pacientes de mediana edad y mayores [183].

La influencia del porcentaje de asistencia a las sesiones de educación para la salud resalta la importancia de la educación en el autocuidado. Las pacientes han indicado que tener más información sobre el ejercicio físico y sus beneficios los motivaría más a realizarlo [184]. Por lo tanto, la educación sanitaria es crucial, ya que proporcionar información sobre los efectos secundarios del tratamiento hormonal y los beneficios del ejercicio, así como sobre hábitos saludables como la dieta, el descanso, la salud mental y el manejo del dolor, puede ser una estrategia efectiva para mejorar la adherencia a los programas de ejercicio y su impacto. Aunque sugerir ejercicio es útil, parece que acompañarlo con herramientas educativas y ejercicio autónomo ofrece mayores resultados. Estos talleres de educación también fomentan más interacción social entre los participantes.

El hecho de que no se haya observado un efecto significativo del tiempo previo al tratamiento con IA en la mejora del SM sugiere que dicho síndrome no se debe exclusivamente a los inhibidores, aunque no se puede descartar que contribuyan de alguna manera. Algunas mujeres ya podrían haber tenido SM antes del tratamiento hormonal, lo cual podría haberse agravado debido a su estilo de vida o los cambios relacionados con el tratamiento oncológico. Así, podemos sugerir que el SM está más relacionado con factores como el estilo de vida sedentario y los hábitos alimenticios [185], aunque no podemos descartar la hipertensión, ya que no disponemos de mediciones previas ni de un grupo de control.

Por otro lado, en línea con los beneficios observados CdV de las participantes tras el programa multimodal, diversos estudios han documentado los efectos positivos del ejercicio físico y los programas educativos en la calidad de vida de mujeres con cáncer de mama y particularmente en aquellas postmenopáusicas en tratamiento con inhibidores de la aromataasa. Aydin et al. [127] informaron mejoras en la CdV (utilizando el cuestionario QLQ30) y en los síntomas depresivos tras un programa de ejercicio combinado (aeróbico y de fuerza). Wagoner et al. [186] hallaron mejoras en la fatiga y la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama no metastásico utilizando otro de los instrumentos empleados en este estudio (Euroqol). La reducción del dolor, la mejora de los trastornos del sueño, la secreción de opioides endógenos y dopamina, así como la disminución de la grasa corporal, son algunas de las formas en las que el ejercicio puede mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes. Estos beneficios han sido respaldados por estudios que utilizaron los mismos instrumentos que nosotros (QLQ 30, QLQ B23) [187] y otros con diferencias metodológicas, como el cuestionario FACT-B para evaluar la CdV [112]. Nuestros hallazgos refuerzan estos beneficios.

En cuanto a la falta de significación en la relación de la de la progresión del SM con la CdV medida antes del programa con las diferentes escalas, es importante señalar que las puntuaciones fueron altas, lo que se debe, además de la estadificación temprana, a que los participantes ya habían completado el tratamiento de quimioterapia para poder formar parte del programa.

Dado el impacto que el diagnóstico de cáncer de mama (y sus tratamientos iniciales), la postmenopausia y, especialmente, el tratamiento hormonal con IA tienen sobre los niveles de fragilidad en pacientes mayores, es esencial frenar este deterioro o incluso disminuir estos niveles de fragilidad mediante intervenciones de ejercicio físico basadas en evidencia sólida.

Nuestra intervención multimodal mostró resultados significativos en este sentido (**Artículo II**). Se logró una notable disminución en el número de mujeres frágiles y prefrágiles después del programa, así como una reducción promedio en los criterios de fragilidad antes y después del programa, y una disminución en cada uno de los criterios, excepto en la pérdida de peso involuntaria. Estos resultados son consistentes con estudios que han evaluado los niveles de fragilidad antes y después de intervenciones de ejercicio físico en pacientes oncológicos, aunque con algunas diferencias metodológicas en comparación con el nuestro, como no haber registrado si las pacientes tomaban IA [75] o no haber limitado el estudio a mujeres postmenopáusicas [126].

A pesar de no haber evaluado el SF en su totalidad, otros estudios han analizado el impacto de los programas de entrenamiento de resistencia sobre la fatiga en este grupo específico de pacientes, respaldando estos hallazgos [187–189]. Un programa de ejercicio realizado por teléfono durante 12 meses no redujo el deterioro funcional en el primer año, pero ofreció evidencia preliminar de que podría prevenir el deterioro del rendimiento físico a los dos años en adultos mayores con CM [125]. Al inicio, solo cinco mujeres (9,6 %) presentaron el criterio de pérdida de peso no intencional, y este no mejoró después de la intervención. Esta prevalencia es similar al impacto no significativo de los IA en este criterio específico observado en otros estudios.

En cuanto a la velocidad de la marcha y las puntuaciones del Cuestionario Internacional de Actividad Física, nuestros resultados son congruentes con los obtenidos en intervenciones de ejercicio en el subgrupo de cáncer de mama [125]. En este caso [125], el deterioro en pacientes oncogeriátricas con CM se desaceleró tras una intervención a largo plazo, aunque no en todos los tipos de cáncer.

Respecto a la salud mental, en línea con los beneficios observados tras el programa, se ha documentado ampliamente el impacto positivo del ejercicio físico, especialmente cuando es supervisado y combinado con programas de educación para la salud, sobre los síntomas depresivos y ansiosos, así como sobre la calidad subjetiva del sueño en mujeres con cáncer de mama, particularmente en aquellas postmenopáusicas que reciben tratamiento con IA [106,127,128]. Sin embargo, nuestros resultados difieren de aquellos obtenidos en intervenciones de ejercicio en mujeres diagnosticadas con CM que recibían tratamiento con IA, las cuales no mostraron mejoría en los síntomas depresivos [187]. Esta intervención evaluó los síntomas depresivos (entre otros problemas de salud) con un instrumento diferente, la versión modificada finlandesa de la escala de depresión de 13 ítems de Beck, cinco años después del inicio de una intervención de 12 meses, y también incluyó a mujeres tanto postmenopáusicas como premenopáusicas.

Los resultados de la regresión lineal mostraron que el estado civil y el porcentaje de asistencia a las sesiones de educación para la salud (junto con la puntuación en la subescala de depresión de Goldberg antes del programa) fueron predictores de una puntuación más baja en la subescala de depresión de Goldberg después del programa. El estado civil fue equivalente a la cohabitación, ya que no hubo mujeres que convivieran con sus parejas sin estar casadas. Las mujeres casadas mostraron puntuaciones más bajas en la subescala de síntomas depresivos de Goldberg después de la intervención que las solteras, divorciadas o viudas. Este hallazgo es coherente con estudios previos que han abordado la relación entre el estado civil, el autocuidado y la salud autoinformada [181]. Además, se ha reportado el papel protector de estar casado en intervenciones para pacientes con cáncer [183,190], relacionado probablemente con el mayor apoyo social y emocional, lo que facilita el mantenimiento de estilos de vida saludables entre las pacientes mayores. Respecto a la asistencia a las sesiones de formación en salud, aquellos participantes que asistieron con mayor frecuencia también obtuvieron mayores beneficios del impacto social del programa. Los bajos niveles de apoyo social están asociados con síntomas depresivos en sobrevivientes de cáncer de mama, y esto debe ser tenido en cuenta en las intervenciones diseñadas para mejorar la salud mental de estas pacientes [191]. Al analizar los resultados de la regresión lineal multivariable de los síntomas depresivos, de ansiedad y de insomnio y los criterios del síndrome de fragilidad después del programa, encontramos que la variable que predijo significativamente estos resultados fue la calidad del sueño antes del programa. Esto respalda la literatura que sugiere que la calidad del sueño y el síndrome de fragilidad están estrechamente relacionados [192]. En adultas mayores con trastornos del sueño, pueden observarse disminución de la fuerza de agarre, fatiga y velocidad de marcha lenta, que son síntomas típicos de fragilidad [193,194]. En el caso del efecto predictivo de la calidad del sueño antes del programa sobre la mejora de los síntomas depresivos y de insomnio después del programa, existe una gran cantidad de evidencia de que estos síntomas de salud mental están estrechamente relacionados. Por ejemplo, la mala calidad del sueño podría predecir los síntomas depresivos [195], y tanto la inactividad física (un criterio del SF) como la mala calidad del sueño interactúan para predecir los síntomas depresivos [196]. Confirmando esta relación, las mejoras en la calidad del sueño pueden predecir la respuesta a los fármacos antidepresivos y se correlacionan linealmente con las mejoras en la gravedad general de los síntomas depresivos [197]. Otros tipos de intervención respaldan el valor predictivo de la calidad del sueño al inicio de los síntomas depresivos después de intervenciones para mejorar la calidad de la salud mental, como la terapia cognitivo conductual grupal [198].

Ni el tiempo de tratamiento hormonal ni el tipo de IA fueron significativos en relación al número de criterios de fragilidad tras el programa ni a las puntuaciones de ansiedad de Goldberg, depresión de Goldberg o Athens. Aunque hay evidencia que sugiere que los IA aumentan los niveles de fragilidad en pacientes postmenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama [66], estos resultados no consideran el tipo y nivel de ejercicio físico que realizan las mujeres, lo cual, como sugieren nuestros hallazgos, podría tener un impacto

moderado. Además, este estudio [66], al igual que el nuestro, no usó un grupo control con el mismo diagnóstico pero sin tratamiento con IA para poder separar el impacto social y emocional del diagnóstico de cáncer y otros tratamientos del impacto específico de los IA. Ninguna de las variables sociodemográficas y clínicas se asoció con los niveles de fragilidad, ansiedad o insomnio tras la intervención, lo que sugiere que podrían estar involucrados otros factores desconocidos, como el papel de las comorbilidades o los medicamentos utilizados para tratarlas. El pequeño tamaño de la muestra en este estudio limitó la posibilidad de estudiar la influencia de comorbilidades específicas o el impacto de la quimioterapia previa [199], que solo estuvo presente en poco más de la mitad de la muestra (59,6%).

En este grupo de supervivientes de cáncer, el índice de fragilidad se asocia con peor salud mental, CdV y resultados de supervivencia (tanto por cáncer como por causas generales) [200–203]. Por tanto, dada la superposición de estas entidades, el ejercicio físico debería ser utilizado como herramienta continua desde el diagnóstico y durante las fases terapéuticas, siempre que sea posible, adaptando las cargas y los tipos de ejercicios, con el objetivo de mejorar la salud física y psicológica de los pacientes y aumentar su esperanza de vida [128]. Aumentar los niveles de evidencia sobre este tipo de intervenciones de ejercicio físico (con sus diversas modalidades y enfoques) para adultos mayores con cáncer de mama hormonodependiente puede contribuir a mejorar las guías oncológicas específicas y construir una base de evidencia sólida para implementar estos programas de manera generalizada, no solo de forma puntual.

En el **Artículo III**, donde se exploraron las experiencias de mujeres de BC con TH haciendo uso de metodología cualitativa, se hallaron cuatro temas: los efectos adversos de la TH, las experiencias con los profesionales del equipo de atención médica durante el tratamiento, el apoyo de las personas que las rodean y el impacto percibido de un programa multimodal en su salud general y su autocuidado.

Las participantes del estudio informaron de numerosos y diversos efectos adversos, tanto de naturaleza física como psicológica, relacionados con la TH. Estos resultados son consistentes con estudios previos, que muestran cómo puede tener un impacto negativo en la calidad de vida de las mujeres. De hecho, las guías clínicas actuales respaldan la omisión de la TH para mujeres mayores con una enfermedad de muy bajo riesgo y/o una expectativa de vida corta [204].

La mayoría de las participantes calificaron como bueno o muy bueno el trato proporcionado por los profesionales sanitarios durante su proceso oncológico, aunque destacaron la corta duración de las consultas y la limitada información que recibieron sobre la TH y el tratamiento. Estos hallazgos son consistentes con los de un estudio multicéntrico [205], pero difieren en cuanto a la percepción de la cantidad y calidad de la información recibida sobre los tratamientos. El hecho de que este grupo de mujeres hubiera participado en un programa que incluía talleres de educación para la salud además de ejercicio puede ser una de las razones, ya que al pedirles que hicieran una comparación,

la gran mayoría afirmó haber recibido mucha más información en el programa. Este es un punto crucial, ya que está bien establecida la importancia de la alfabetización en salud en las actitudes y el autocuidado físico de las personas mayores [140]. Debemos considerar la necesidad de educar a nuestras pacientes sobre sus patologías y tratamientos, procurando empoderarlas y evitando el tradicional enfoque terapéutico paternalista.

La familia fue otro de los temas clave del estudio. La mayoría de las participantes refirieron haber recibido apoyo positivo de su pareja en cuanto a su nueva imagen corporal y de su familia durante su proceso oncológico. Aunque esto es similar a lo reportado en otros estudios, este apoyo depende de muchos factores individuales y familiares y de cómo intervienen los profesionales [206,207]. Otras participantes no sintieron haber recibido apoyo en este proceso y refirieron una falta de comprensión de los problemas de salud mental (un factor de especial interés cuando la THS puede tener un impacto en este ámbito). Aunque muchos sintieron que sus familiares los apoyaron durante su participación en el programa, esto no provocó cambios en la dinámica familiar en la mayoría de los casos. Un factor crucial a considerar es el impacto que el apoyo positivo de familiares y amigos tiene en la implementación de estilos de vida saludables [144] y en el cuidado físico y psicosocial de una persona con cáncer [207,208]. Además, entre las personas con problemas de salud mental, la evidencia también ha demostrado esta dualidad del papel que juega la familia en el proceso de recuperación, es decir, la participación familiar puede ser tanto un apoyo como un obstáculo para la recuperación [209]. Educar primero e involucrar y comprometer a los miembros de la familia después podría aumentar la adherencia y la duración de los hábitos de vida saludables y el autocuidado específico de los pacientes durante la TH.

Prácticamente todo el grupo reportó un impacto positivo del programa de ejercicio multimodal y talleres educativos en su salud física y emocional, y una reducción de los efectos adversos experimentados debido al tratamiento adyuvante con TH. Esto es consistente con estudios publicados recientemente que evalúan programas con características similares [32,128,139]. Algunos de los síntomas para los que no se reportó mejoría son aquellos con evidencia menos sólida, incluyendo el dolor, la función sexual y la neuropatía periférica [106]. La mayoría de las entrevistadas también destacaron los beneficios del programa en términos sociales, gracias al poder cohesivo del grupo y la capacidad de empatía de los miembros, ya que todos habían tenido experiencias similares. Las mujeres que mantienen buenas relaciones a lo largo del tiempo mantienen perspectivas positivas, lo que demuestra los beneficios del apoyo social para la supervivencia [143]. Al igual que en otro estudio cualitativo, nuestros hallazgos sugieren que el apoyo social puede permitir que las sobrevivientes de cáncer realicen un mejor autocuidado debido a su deseo de lograr sus metas futuras optimizando su salud. Sin embargo, aquellas con estructuras de apoyo débiles pueden tener menos probabilidades de participar en actividades para mejorar su salud debido a sentimientos de menor autoeficacia en su capacidad para hacerlo. Este apoyo social también actúa como un ciclo de retroalimentación, mejorando la capacidad de las mujeres, lo que puede impulsar aún

más las interacciones sociales y la autoeficacia, y así generar este mayor nivel de apoyo recibido [144].

CAPÍTULO VII. LIMITACIONES

Nuestros estudios también tuvieron limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. En primer lugar, todas las mujeres de nuestro estudio procedían de la misma unidad de oncología del hospital, lo que dificulta la generalización de los resultados a otros países o contextos culturales. No disponemos de evaluaciones previas al inicio de la TH, ni comparaciones con un grupo control simultáneo. Además, el hecho de que no conociéramos los estilos de vida y los hábitos de ejercicio físico de las pacientes antes del diagnóstico de cáncer nos dificulta separar la influencia de estos en el impacto del programa.

El tamaño se consideró suficiente para extrapolar los resultados a las características de las pacientes con CM localizado que reciben tratamiento adyuvante. Sin embargo, el tamaño muestral fue pequeño dificultando algunos análisis bivariados sociodemográficos, la influencia de la quimioterapia o no en los resultados, o la generalización de algunos resultados. La intervención se realizó con mujeres con una exposición muy prolongada y heterogénea al tratamiento con IA, y no se realizaron comparaciones con un grupo de control que no se sometió a la intervención. Finalmente, aunque facilitó la adherencia y la cohesión del programa, el conocimiento de los participantes sobre los objetivos del programa y el hecho de que algunos de los investigadores realizaran las valoraciones también puede considerarse un sesgo importante. Intervenciones adicionales con muestras más grandes, grupos de control y seguimiento a largo plazo serían útiles para validar estos resultados y evaluar los niveles de mejora a lo largo del tiempo.

Aunque los ensayos controlados aleatorizados nos permiten llegar a conclusiones más específicas sobre la intervención, ahora hay cierto consenso sobre la utilidad de métodos de investigación clínica alternativos que pueden complementar los hallazgos de los diseños de RCT y mejorar nuestra capacidad para evaluar la eficacia de los tratamientos para pacientes individuales con un enfoque de medicina más personalizada. Estas investigaciones suelen incluir muestras con un tamaño menor pero se caracterizan por observaciones seriadas de personas individuales o grupos pequeños antes, durante y después de un período de intervención. Este enfoque a nivel de paciente puede facilitar la medicina basada en la evidencia de dos maneras generales. En primer lugar, nos permite proporcionar información práctica para tomar decisiones individualizadas según las características de cada paciente. En segundo lugar, nos permite llegar a conclusiones sin tener los criterios de inclusión muy estrictos de los RCT y nos permite describir efectos beneficiosos para la salud en entornos de tratamiento de la vida real más ecológicos, como en el caso de los pacientes de este estudio que vivían en la comunidad [210,211]. El enfoque en pacientes individuales es un elemento importante de la rehabilitación basada

en la evidencia, y haber seleccionado mujeres con fragilidad y/o alteraciones psicológicas en nuestro ensayo puede apoyar este nuevo enfoque.

Como limitación adicional del estudio, no hemos validado las escalas utilizadas en nuestro estudio, por ejemplo, análisis factorial exploratorio o análisis factorial confirmatorio; sin embargo, en el caso de la escala de insomnio de Atenas, ya ha demostrado una buena validez de constructo para el insomnio y los criterios de fragilidad de Fried en pacientes oncológicos [212,213]. La consistencia interna y la estabilidad temporal se han validado en pacientes oncológicos [212,214]. Además, la estructura factorial de dos componentes es clara y estable entre diferentes diagnósticos de cáncer, y los análisis exploratorios, confirmatorios o multigrupo confirmaron estos hallazgos [215]. En el caso de la escala de ansiedad y depresión de Goldberg, es necesario validar su validez, y este aspecto justifica futuras investigaciones; sin embargo, todos los instrumentos se han validado previamente en personas mayores que viven en la comunidad con edades similares a las de nuestra muestra [216–218], lo que sugiere que son apropiados para esta población mayor. La escala de fragilidad de Fried, la escala de insomnio de Atenas y otras escalas de síntomas de ansiedad y depresión han sido validadas en pacientes oncológicos con resultados similares a los obtenidos en la población general [217,219–221].

En referencia al estudio cualitativo (Artículo III) específicamente, comentar que El diagnóstico y el tratamiento del cáncer pueden tener un impacto emocional y social que es difícil de considerar de forma aislada de la experiencia del tratamiento con terapia hormonal. Aunque los entrevistadores enfatizaron su intención de aprender sobre las experiencias con la terapia hormonal, fue difícil separarlas del resto de la experiencia oncológica.

Finalmente, si bien facilitó la confianza, el hecho de que el entrevistador conociera a todos los entrevistados en el momento de las entrevistas puede haber generado un sesgo, especialmente en cuanto a su experiencia de participación en el programa multimodal.

CAPÍTULO VIII. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

Dada la alta prevalencia de síndrome de fragilidad y síndrome metabólico en pacientes oncológicas postmenopáusicas durante el tratamiento hormonal [30,66], parece claro que el equipo sanitario necesita evaluar sistemáticamente los niveles de fragilidad y la salud metabólica en estas pacientes antes, durante y después de tomar este tipo de fármacos. El impacto en la salud metabólica y en la calidad de vida de este tipo de tratamientos debe ser tenido en cuenta si se desean mejorar los datos de adherencia [26,30,31,97].

De manera similar, la relación bidireccional entre los niveles de fragilidad y la salud mental, por un lado [67,73–75,197,222], y la terapia hormonal y los síntomas de ansiedad, depresión y calidad del sueño [66,68–71], por otro, requiere una evaluación de estas áreas de salud como cribado inicial y evaluación durante el seguimiento de estos pacientes. Las valoraciones de una paciente oncogeriátrica deben cubrir las diferentes esferas de su salud, prestando especial atención a todos estos potenciales efectos adversos frecuentemente relacionados con el diagnóstico, intervención y tratamientos del cáncer en general, y del CM en particular.

Las enfermeras juegan un papel fundamental en la educación para la salud en pacientes mayores con cáncer, ayudándoles a adquirir conocimientos sobre la terapia hormonal en general y los inhibidores de IA en particular, que son fármacos clave en la prevención de recaídas del cáncer de mama, con el fin de aumentar la adherencia a estos fármacos y prolongar su prescripción por más tiempo manteniendo una buena calidad de vida. Como figuras sobre las que recae la competencia del cuidado de estas pacientes, aumentar sus conocimientos y motivación en materias de salud es un paso clave para mejorar su autocuidado [140,141].

El ejercicio físico, acompañado de una buena educación para la salud, puede ayudar a reducir los niveles de fragilidad en mujeres en tratamiento hormonal y también mejorar sus niveles de ansiedad, depresión e insomnio [127,128]. Las recomendaciones sobre ejercicio deben ser completas, específicas e individualizadas a las características físicas y clínicas de la paciente [104,107]. Habitualmente tendemos a trasladar recomendaciones inespecíficas o ambiguas sobre temas como el ejercicio físico, la alimentación, el descanso, o la salud mental antes, durante y tras el diagnóstico de cáncer. Es muy común el uso incorrecto como sinónimos del ejercicio físico y la actividad física, el miedo a la recomendación de ejercicio físico de fuerza en pacientes que han sido diagnosticadas de un proceso oncológico, o tal y como verbalizan las pacientes de nuestro proyecto, que la atención médica y enfermera se centre en el tratamiento farmacológico y quirúrgico y el seguimiento clínico, la mayor parte de las veces por falta de tiempo. Teniendo en cuenta la solidez de las evidencias, parece innegable la necesidad de huir de un paradigma de atención médica paternalista centrado exclusivamente en la enfermedad, para poner en el foco en la persona y su salud global, informando y educando también en estos hábitos de vida saludable [104,107,137]. Especialmente en pacientes mayores, que tienden a tener peores niveles de autocuidado en este sentido.

Es esencial en nuestra práctica clínica como profesionales sanitarios que utilicemos un lenguaje comprensible y apropiado para los pacientes que estamos tratando. Además de brindar un buen servicio, debemos esforzarnos por hacernos entender, por individualizar la atención a las necesidades verbalizadas en un clima de confianza profesional paciente-equipo sanitario. Los profesionales sanitarios deben tener en cuenta las opiniones de los

pacientes antes de decidir qué prácticas recomendar, especialmente entre los pacientes que han sobrevivido al cáncer. Para obtener beneficios particulares para la salud y el bienestar, y una mayor adherencia en el tiempo, se deben incorporar al proceso terapéutico enfoques de intervención grupal estructurada, grupos de autoayuda y terapias grupales oportunistas.

La puesta en marcha de programas multimodales realizados por equipos multidisciplinarios podría tener un impacto positivo en su salud física y mental, reducir los efectos no deseados de los inhibidores de IA y motivar a estos pacientes a aumentar sus conocimientos y mejorar su autocuidado. Las intervenciones que incorporan a profesionales de distinta formación en áreas de salud, siendo estas más escasas de lo deseado, se ven enriquecidas con los diferentes puntos de vista y matices, lo que sin duda debe ser utilizado a nuestro favor.

CAPÍTULO IX: IMPLICACIONES PARA LAS POLÍTICAS DE SALUD

La inclusión del ejercicio físico como una herramienta troncal más del tratamiento frente al cáncer en general, y el CM en particular, exige modificaciones en la gestión por parte de los gestores sociosanitarios.

La ausencia de unas directrices sanitarias actualizadas y específicas respecto al ejercicio físico en el paciente oncológico, deja en manos de cada hospital, equipo médico, y cada profesional a nivel individual, la decisión del asesoramiento a las pacientes diagnosticadas de un CM y a sus familias. En general, y atendiendo de nuevo a las evidencias [104,107]

, un modelo de atención hospitalaria que tenga en cuenta esta herramienta segura, barata y eficaz frente al cáncer y sus recaídas, y que como parece, reduce los efectos adversos de unos fármacos adyuvantes tan importantes como son los tratamientos hormonales con IA, puede proyectar resultados esperanzadores. Siempre dejando al equipo médico la individualización a las características, condiciones y preferencias de cada paciente.

Por otro lado, a nivel comunitario son notables los esfuerzos que se vienen haciendo por mejorar los servicios que las personas mayores tienen a la hora de poder hacer ejercicio físico de manera accesible, mejorando la interacción social y tratando de reducir la soledad no deseada tan frecuente en este grupo poblacional. En este sentido, quizás el debe está en vertebrar mejor estos servicios sociales con los servicios de salud de cada comunidad y zona básica de salud. Además las decisiones y dotaciones económicas políticas, en ocasiones, requieren de una enérgica y colectiva recomendación sanitaria por parte de los profesionales investigadores, clínicos y docentes en cuestiones como esta, que, no sólo no suponen costes elevados comparados con los farmacológicos o radiodiagnósticos, sino que pueden suponer una inversión y ahorro económico a futuro en cuestiones básicas como la prevención de recaídas del CM, el aumento de periodos libres de enfermedad y la mejora de la calidad de vida. La reducción de efectos adversos físicos y psicológicos, acompañado de la reducción de los niveles de fragilidad, supone mayor independencia por un lado, y menores requerimientos del sistema de salud por parte de estas pacientes.

CAPÍTULO X: IMPLICACIONES PARA LA DOCENCIA

Para llevar a cabo un cambio en la práctica clínica, y en la gestión sanitaria, un paso clave siempre es el cambio educativo en el plan docente de los profesionales implicados. El bajo porcentaje de formación humanista en el plan de estudios de Medicina es un factor limitante de partida en algunas cuestiones referentes al trato y valoración integral que requieren las pacientes oncológicas. Por otro lado, el plan de estudios de Enfermería, en ocasiones tampoco cubre cuestiones tan específicas como ésta referente a los fármacos hormonales y sus potenciales efectos adversos, así como el impacto positivo del ejercicio físico y los hábitos de vida en la calidad de vida, salud metabólica y salud mental de las pacientes mayores con CM en tratamiento con IA. Resulta llamativo con las evidencias sólidas existentes sobre los beneficios del ejercicio físico en pacientes oncológicos en general, y en CM en particular, que, sin embargo, cerca del 80% de los clínicos no conozcan estos beneficios, y la mayoría de las pacientes oncológicas no sigan las recomendaciones de ejercicio físico [111].

Una propuesta interesante sería, además de incluir estas cuestiones en los contenidos oncológicos de los planes de estudios de los grados universitarios, ahondar con mayor profundidad en las formaciones de postgrado. Existe en la Universidad de Valencia en concreto un máster específico de investigación de enfermería oncológica que podría ser un marco ideal para extender los conocimientos por parte de este tipo de profesionales. Para ello es imprescindible el convencimiento sobre la importancia del ejercicio físico en las personas mayores, y especialmente en personas mayores con diagnóstico de cáncer.

Además, y a modo de reflexión, debiese haber cabido en la formación de cada uno de los y las profesionales sanitarios en comunicación verbal y no verbal con los pacientes, en herramientas como la empatía, la asertividad y la escucha activa. Sin dejar de lado la importancia del trabajo interdisciplinar y multidisciplinar. El trabajo en equipo en cuestiones de salud aporta un valor añadido. Y no podemos pretender formar buenos profesionales sin formar paralelamente buenas personas.

CAPÍTULO XI: IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Pese a que la realización de este proyecto de tesis nos permite extraer conclusiones esperanzadoras sobre el impacto de un programa multimodal de ejercicio físico y educación para la salud en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de CM en tratamiento hormonal con IA, toda investigación, como le ocurre a la presente, tiene una serie de limitaciones que exigen cautela y humildad por parte del equipo investigador que las realiza, y del personal asistencial o docente que las consume. Por ello se plantea la necesidad de llevar a cabo propuestas de investigación con muestras más grandes, que analicen a más largo plazo los resultados obtenidos, tanto en niveles de salud, como en cambios de hábitos de vida y satisfacción por parte de las participantes con los programas. Resulta imposible realizar análisis estadísticos de numerosas características sociodemográficas o clínicas con recuentos tan bajos en algunas de sus modalidades debido al tamaño muestral del proyecto.

Por otro lado, podría ser útil y recomendable la inclusión en proyectos de investigación futuros de grupos control de diferentes características. Una propuesta sería la de realizar programas multimodales de estas características en dos grupos distintos de mujeres postmenopáusicas, unas con diagnóstico oncológico de CM y tratamiento con IA, y otras sin diagnóstico oncológico. De esta manera podríamos discernir si los efectos beneficiosos son específicos en este grupo de pacientes o no. Otra propuesta para el uso de grupos control sería la de implementar este tipo de intervención en un grupo de mujeres con tratamiento con IA y otros con Tamoxifeno, para discernir si dentro del tratamiento hormonal existen diferencias entre los distintos tipos. También, sería interesante también comparar los resultados en grupos de edad distintos, o con tratamiento hormonal y sin él.

En cuanto a investigaciones cualitativas, la propuesta ejecutada se centraba en las pacientes y su experiencia con el tratamiento hormonal con IA, además de en explorar su percepción subjetiva comparando la atención habitual con la atención complementada con un programa multimodal de ejercicio físico y talleres de educación para la salud. Sería recomendable, por un lado, llevar a cabo más investigaciones cualitativas para añadir conocimiento en este sentido, y por otro explorar las percepciones de los familiares con los que conviven estas pacientes como factores determinantes en los cuidados de la salud de las personas, especialmente de las personas mayores.

Por último, añadir que este tipo de intervenciones que requieren tanta interacción entre profesionales y paciente, por un lado, y entre las mismas pacientes por otro, puede depender en sus resultados en gran medida no sólo de la calidad del diseño del proyecto o del contenido de las sesiones físicas o educativas, sino de la relación que se cree entre los diferentes protagonistas. Lo ideal sería repetir el proyecto en distintos hospitales y con destinos profesionales: enfermeras, oncólogas, fisioterapeutas, graduados en educación física y técnicos en educación física.

Por todo ello, para poder sacar conclusiones más sólidas y específicas sobre el ejercicio físico en particular en pacientes mayores oncológicos, o los programas multimodales de ejercicio y educación para la salud en mujeres con estas características y diagnóstico de CM en particular, deben irse esclareciendo todas estas cuestiones.

CAPÍTULO XII. CONCLUSIONES

La puesta en marcha de programas de ejercicio físico multimodal supervisado y educación para la salud en mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama localizado en tratamiento con IA puede mejorar su salud metabólica y su calidad de vida. Aunque puede existir correlación entre el SM y la CdV antes del programa, la mejora en ambos después de una intervención puede no estar correlacionada. El estado civil (en concreto estar casada o tener pareja estable), y el porcentaje de asistencia a las sesiones de educación para la salud pueden predecir positivamente la mejoría del SM.

La incorporación de este tipo de intervención en los protocolos de rehabilitación oncológica posteriores al tratamiento agudo resulta fundamental para prevenir los efectos adversos relacionados con la fragilidad y las afecciones psicológicas. Asimismo, se ha identificado que el estado civil (particularmente estar casada o tener una pareja estable y una mayor asistencia a las sesiones de ejercicio físico pueden actuar como factores predictivos de una menor sintomatología depresiva.

En relación con la terapia hormonal sustitutiva (THS) las mujeres reconocen la presencia de síntomas tanto de naturaleza física, como el dolor, la fatiga, la sequedad vaginal y los sofocos, como de índole psicológica, destacando la reducción de la atención y la memoria, así como la disminución de la libido.

Respecto a la atención recibida por parte de los profesionales de la salud, la mayoría de los participantes refirió falta de tiempo para las citas, falta de información recibida sobre la TH y sobre el autocuidado inherente a la misma. Esta falta de información es consistente y podría ser un factor en el limitado autocuidado que los participantes refirieron realizar desde el inicio de la TH en particular, y durante el proceso oncológico en general.

La mayoría de las mujeres reportaron haber recibido apoyo positivo de su familia durante su proceso de cáncer y su participación en el programa, así como una falta de apoyo para sus problemas de salud mental, en los casos en que esto aplicaba.

Consideran el programa multimodal de ejercicio físico y educación para la salud como un medio para mejorar su salud física, emocional y social, así como una fuente integral de información sobre la HTA y su autocuidado, y un estímulo motivacional para dicho autocuidado. Este factor es crucial, ya que, aunque se trata de un programa de doce semanas, el objetivo es cambiar sus hábitos de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay, J.; Laversanne, M.; Evik, M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, m; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. *Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow (Version 1.1). : International Agency for Research on Cancer.* , Accessed [DD Month YYYY].; Lyon, France, 2024;
2. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* **2018**, *68*, 394–424, doi:10.3322/caac.21492.
3. Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Dyba, T.; Randi, G.; Bettio, M.; Gavin, A.; Visser, O.; Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries and 25 Major Cancers in 2018. *Eur J Cancer* **2018**, *103*, 356–387, doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005.
4. REDECAN. *Red Española de Registros de Cáncer*;
5. Eve, L.; Fervers, B.; Le Romancer, M.; Etienne-Selloum, N. Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Breast Cancer. *IJMS* **2020**, *21*, 9139, doi:10.3390/ijms21239139.
6. *International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancers Attributable to the Lifestyle and Environment in Metropolitan France; IARC*:: Lyon, France, 2018;
7. Tung, N.; Battelli, C.; Allen, B.; Kaldete, R.; Bhatnagar, S.; Bowles, K.; Timms, K.; Garber, J.E.; Herold, C.; Ellisen, L.; et al. Frequency of Mutations in Individuals with Breast Cancer Referred for BRCA1 and BRCA2 Testing Using Next-Generation Sequencing with a 25-Gene Panel. *Cancer* **2015**, *121*, 25–33, doi:10.1002/cncr.29010.
8. Hankinson, S.E. Endogenous Hormones and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Breast Dis* **2005**, *24*, 3–15, doi:10.3233/bd-2006-24102.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Type and Timing of Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Risk: Individual Participant Meta-Analysis of the Worldwide Epidemiological Evidence. *Lancet* **2019**, *394*, 1159–1168, doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
10. Ji, L.-W.; Jing, C.-X.; Zhuang, S.-L.; Pan, W.-C.; Hu, X.-P. Effect of Age at First Use of Oral Contraceptives on Breast Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis. *Medicine* **2019**, *98*, e15719, doi:10.1097/MD.00000000000015719.
11. Rakha, E.A.; Green, A.R. Molecular Classification of Breast Cancer: What the Pathologist Needs to Know. *Pathology* **2017**, *49*, 111–119, doi:10.1016/j.pathol.2016.10.012.
12. Giuliano, A.E.; Edge, S.B.; Hortobagyi, G.N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* **2018**, *25*, 1783–1785, doi:10.1245/s10434-018-6486-6.
13. Li, X.; Oprea-Ilie, G.M.; Krishnamurti, U. New Developments in Breast Cancer and Their Impact on Daily Practice in Pathology. *Arch Pathol Lab Med* **2017**, *141*, 490–498, doi:10.5858/arpa.2016-0288-SA.
14. Abdel-Razek, H.; Abu Rous, F.; Abuhijla, F.; Abdel-Razek, N.; Edaily, S. Breast Cancer in Geriatric Patients: Current Landscape and Future Prospects. *CIA* **2022**, *Volume 17*, 1445–1460, doi:10.2147/CIA.S365497.
15. Biganzoli, L.; Battisti, N.M.L.; Wildiers, H.; McCartney, A.; Colloca, G.; Kunkler, I.H.; Cardoso, M.-J.; Cheung, K.-L.; de Glas, N.A.; Trimboli, R.M.; et al. Updated Recommendations Regarding the Management of Older Patients with Breast Cancer: A Joint Paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* **2021**, *22*, e327–e340, doi:10.1016/S1470-2045(20)30741-5.

16. Torregrosa-Maicas, M.D.; Del Barco-Berrón, S.; Cotes-Sanchís, A.; Lema-Roso, L.; Servitja-Tormo, S.; Gironés-Sarrió, R. Expert Consensus to Optimize the Treatment of Elderly Patients with Luminal Metastatic Breast Cancer. *Clin Transl Oncol* **2022**, *24*, 1033–1046, doi:10.1007/s12094-021-02766-8.
17. Waks, A.G.; Winer, E.P. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA* **2019**, *321*, 288, doi:10.1001/jama.2018.19323.
18. Palmero Picazo, J.; Lassard Rosenthal, J.; Juárez Aguilar, L.A.; Medina Núñez, C.A. Cáncer de mama: una visión general. *Acta Médica Grupo Ángeles* **2021**, *19*, 354–360, doi:10.35366/101727.
19. van de Water, W.; Markopoulos, C.; van de Velde, C.J.H.; Seynaeve, C.; Hasenburg, A.; Rea, D.; Putter, H.; Nortier, J.W.R.; de Craen, A.J.M.; Hille, E.T.M.; et al. Association Between Age at Diagnosis and Disease-Specific Mortality Among Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA* **2012**, *307*, 590–597, doi:10.1001/jama.2012.84.
20. Honour, J. *Steroids in the Laboratory and Clinical Practice*; 2023; ISBN 978-0-12-818124-9.
21. Duggan, C.; Tapsoba, J. de D.; Stanczyk, F.; Wang, C.-Y.; Schubert, K.F.; McTiernan, A. Long-Term Weight Loss Maintenance, Sex Steroid Hormones, and Sex Hormone-Binding Globulin. *Menopause* **2019**, *26*, 417–422, doi:10.1097/gme.0000000000001250.
22. Wang, J.; Wu, S.-G. Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives. *BCTT* **2023**, *Volume 15*, 721–730, doi:10.2147/BCTT.S432526.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Aromatase Inhibitors versus Tamoxifen in Early Breast Cancer: Patient-Level Meta-Analysis of the Randomised Trials. *Lancet* **2015**, *386*, 1341–1352, doi:10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
24. Goss, P.E.; Ingle, J.N.; Martino, S.; Robert, N.J.; Muss, H.B.; Piccart, M.J.; Castiglione, M.; Tu, D.; Shepherd, L.E.; Pritchard, K.I.; et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* **2003**, *349*, 1793–1802, doi:10.1056/NEJMoa032312.
25. Finch, C.E. The Menopause and Aging, a Comparative Perspective. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2014**, *142*, 132–141, doi:10.1016/j.jsbmb.2013.03.010.
26. Zhao, R.; Liu, H.; Gao, J. Side Effects of Endocrine Therapy Are Associated With Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients Accepting Endocrine Therapy: A Cross-Sectional Study in China. *Front Psychol* **2022**, *13*, 905459, doi:10.3389/fpsyg.2022.905459.
27. Kharb, R.; Haider, K.; Neha, K.; Yar, M.S. Aromatase Inhibitors: Role in Postmenopausal Breast Cancer. *Arch Pharm (Weinheim)* **2020**, *353*, e2000081, doi:10.1002/ardp.202000081.
28. Loibl, S.; André, F.; Bachelot, T.; Barrios, C.H.; Bergh, J.; Burstein, H.J.; Cardoso, M.J.; Carey, L.A.; Dawood, S.; Del Mastro, L.; et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* **2024**, *35*, 159–182, doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016.
29. Hershman, D.L.; Loprinzi, C.; Schneider, B.P. Symptoms: Aromatase Inhibitor Induced Arthralgias. *Adv Exp Med Biol* **2015**, *862*, 89–100, doi:10.1007/978-3-319-16366-6_7.
30. Boszkiewicz, K.; Piwowar, A.; Petryszyn, P. Aromatase Inhibitors and Risk of Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects in Breast Cancer Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* **2022**, *11*, 3133, doi:10.3390/jcm11113133.

31. Mao, H.; Bao, T.; Shen, X.; Li, Q.; Seluzicki, C.; Im, E.-O.; Mao, J.J. Prevalence and Risk Factors for Fatigue among Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors. *Eur J Cancer* **2018**, *101*, 47–54, doi:10.1016/j.ejca.2018.06.009.
32. Lahart, I.M.; Metsios, G.S.; Nevill, A.M.; Carmichael, A.R. Physical Activity for Women with Breast Cancer after Adjuvant Therapy. *Cochrane Database Syst Rev* **2018**, *1*, CD011292, doi:10.1002/14651858.CD011292.pub2.
33. Andreu, Y.; Soto-Rubio, A.; Ramos-Campos, M.; Escriche-Saura, A.; Martínez, M.; Gavilá, J. Impact of Hormone Therapy Side Effects on Health-Related Quality of Life, Distress, and Well-Being of Breast Cancer Survivors. *Sci Rep* **2022**, *12*, 18673, doi:10.1038/s41598-022-22971-x.
34. Mejía-Rojas, M.E.; Contreras-Rengifo, A.; Hernández-Carrillo, M. Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia en Cali, Colombia. *Biomédica* **2020**, *40*, 349–361, doi:10.7705/biomedica.4971.
35. Grenard, J.L.; Munjas, B.A.; Adams, J.L.; Suttrop, M.; Maglione, M.; McGlynn, E.A.; Gellad, W.F. Depression and Medication Adherence in the Treatment of Chronic Diseases in the United States: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* **2011**, *26*, 1175–1182, doi:10.1007/s11606-011-1704-y.
36. Bender, C.M.; Gentry, A.L.; Brufsky, A.M.; Casillo, F.E.; Cohen, S.M.; Dailey, M.M.; Donovan, H.S.; Dunbar-Jacob, J.; Jankowitz, R.C.; Rosenzweig, M.Q.; et al. Influence of Patient and Treatment Factors on Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Oncol Nurs Forum* **2014**, *41*, 274–285, doi:10.1188/14.ONF.274-285.
37. Stanton, A.L.; Petrie, K.J.; Partridge, A.H. Contributors to Nonadherence and Nonpersistence with Endocrine Therapy in Breast Cancer Survivors Recruited from an Online Research Registry. *Breast Cancer Res Treat* **2014**, *145*, 525–534, doi:10.1007/s10549-014-2961-3.
38. Kvarnström, K.; Westerholm, A.; Airaksinen, M.; Liira, H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, 1100, doi:10.3390/pharmaceutics13071100.
39. Yussof, I.; Mohd Tahir, N.A.; Hatah, E.; Mohamed Shah, N. Factors Influencing Five-Year Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Breast* **2022**, *62*, 22–35, doi:10.1016/j.breast.2022.01.012.
40. Fahed, G.; Aoun, L.; Bou Zerdan, M.; Allam, S.; Bou Zerdan, M.; Bouferraa, Y.; Assi, H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* **2022**, *23*, 786, doi:10.3390/ijms23020786.
41. Murillo, F.C.; Pérez-Ruiz, M.R.; Baila-Rueda, L. Síndrome Metabólico: Concepto, Epidemiología, Etiopatogenia y Complicaciones. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* **2013**, *11*, 2402–2409, doi:10.1016/S0304-5412(13)70637-1.
42. Swarup, S.; Ahmed, I.; Grigorova, Y.; Zeltser, R. Metabolic Syndrome. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2025.
43. Aguilar Cordero, M.^a J.; González Jiménez, E.; García López, A.P.; Álvarez Ferré, J.; Padilla López, C.A.; Guisado Barrilao, R.; Rizo Baeza, M. Obesidad y Su Implicación En El Cáncer de Mama. *Nutrición Hospitalaria* **2011**, *26*, 899–903.
44. Harborg, S.; Cronin-Fenton, D.; Jensen, M.-B.R.; Ahern, T.P.; Ewertz, M.; Borgquist, S. Obesity and Risk of Recurrence in Patients With Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *JAMA Netw Open* **2023**, *6*, e2337780, doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.37780.
45. Pfeiler, G.; Königsberg, R.; Hadji, P.; Fitzal, F.; Maroske, M.; Dressel-Ban, G.; Zellinger, J.; Exner, R.; Seifert, M.; Singer, C.; et al. Impact of Body Mass Index on Estradiol Depletion by Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *Br J Cancer* **2013**, *109*, 1522–1527, doi:10.1038/bjc.2013.499.

46. Goodwin, P.J.; Stambolic, V. Impact of the Obesity Epidemic on Cancer. *Annu Rev Med* **2015**, *66*, 281–296, doi:10.1146/annurev-med-051613-012328.
47. Sestak, I.; Distler, W.; Forbes, J.F.; Dowsett, M.; Howell, A.; Cuzick, J. Effect of Body Mass Index on Recurrences in Tamoxifen and Anastrozole Treated Women: An Exploratory Analysis from the ATAC Trial. *J Clin Oncol* **2010**, *28*, 3411–3415, doi:10.1200/JCO.2009.27.2021.
48. Gibb, F.W.; Dixon, J.M.; Clarke, C.; Homer, N.Z.; Faghehi, A.M.M.; Andrew, R.; Walker, B.R. Higher Insulin Resistance and Adiposity in Postmenopausal Women With Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **2019**, *104*, 3670–3678, doi:10.1210/jc.2018-02339.
49. Hamood, R.; Hamood, H.; Merhasin, I.; Keinan-Boker, L. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. *JCO* **2018**, *36*, 2061–2069, doi:10.1200/JCO.2017.76.3524.
50. Khosrow-Khavar, F.; Fillion, K.B.; Al-Qurashi, S.; Torabi, N.; Bouganin, N.; Suissa, S.; Azoulay, L. Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Oncology* **2017**, *28*, 487–496, doi:10.1093/annonc/mdw673.
51. Ko, S.-H.; Kim, H.-S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients* **2020**, *12*, 202, doi:10.3390/nu12010202.
52. Peters, A.; Tadi, P. Aromatase Inhibitors. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2025.
53. Dong, S.; Wang, Z.; Shen, K.; Chen, X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Front Oncol* **2021**, *11*, 629666, doi:10.3389/fonc.2021.629666.
54. Koric, A.; Chang, C.-P.; Mark, B.; Rowe, K.; Snyder, J.; Dodson, M.; Deshmukh, V.G.; Newman, M.G.; Fraser, A.M.; Smith, K.R.; et al. Cardiovascular Disease Risk in Long-Term Breast Cancer Survivors: A Population-Based Cohort Study. *Cancer* **2022**, *128*, 2826–2835, doi:10.1002/cncr.34224.
55. Collard, R.M.; Boter, H.; Schoevers, R.A.; Oude Voshaar, R.C. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc* **2012**, *60*, 1487–1492, doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x.
56. Clegg, A.; Young, J.; Iliffe, S.; Rikkert, M.O.; Rockwood, K. Frailty in Elderly People. *Lancet* **2013**, *381*, 752–762, doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
57. Fried, L.P.; Tangen, C.M.; Walston, J.; Newman, A.B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J.; Seeman, T.; Tracy, R.; Kop, W.J.; Burke, G.; et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2001**, *56*, M146–156, doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
58. Fernández-Garrido, J.; Ruiz-Ros, V.; Buigues, C.; Navarro-Martinez, R.; Cauli, O. Clinical Features of Pre frail Older Individuals and Emerging Peripheral Biomarkers: A Systematic Review. *Archives of Gerontology and Geriatrics* **2014**, *59*, 7–17, doi:10.1016/j.archger.2014.02.008.
59. Fried, L.P.; Ferrucci, L.; Darer, J.; Williamson, J.D.; Anderson, G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2004**, *59*, 255–263, doi:10.1093/gerona/59.3.m255.
60. Khan, K.T.; Hemati, K.; Donovan, A.L. Geriatric Physiology and the Frailty Syndrome. *Anesthesiol Clin* **2019**, *37*, 453–474, doi:10.1016/j.anclin.2019.04.006.
61. Park, C.; Ko, F.C. The Science of Frailty: Sex Differences. *Clin Geriatr Med* **2021**, *37*, 625–638, doi:10.1016/j.cger.2021.05.008.
62. Song, X.; Mitnitski, A.; Rockwood, K. Prevalence and 10-Year Outcomes of Frailty in Older Adults in Relation to Deficit Accumulation. *J Am Geriatr Soc* **2010**, *58*, 681–687, doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02764.x.

63. Verschoor, C.P.; Tamim, H. Frailty Is Inversely Related to Age at Menopause and Elevated in Women Who Have Had a Hysterectomy: An Analysis of the Canadian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2019**, *74*, 675–682, doi:10.1093/gerona/gly092.
64. Burger, H.G. The Endocrinology of the Menopause. *Maturitas* **1996**, *23*, 129–136, doi:10.1016/0378-5122(95)00969-8.
65. Ethun, C.G.; Bilen, M.A.; Jani, A.B.; Maithel, S.K.; Ogan, K.; Master, V.A. Frailty and Cancer: Implications for Oncology Surgery, Medical Oncology, and Radiation Oncology. *CA Cancer J Clin* **2017**, *67*, 362–377, doi:10.3322/caac.21406.
66. García-Sánchez, J.; Mafla-España, M.A.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O. Androstenedione and Follicle-Stimulating Hormone Concentration Predict the Progression of Frailty Syndrome at One Year Follow-Up in Patients with Localized Breast Cancer Treated with Aromatase Inhibitors. *Biomedicines* **2022**, *10*, 1634, doi:10.3390/biomedicines10071634.
67. García-Sánchez, J.; Mafla-España, M.A.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O. Adjuvant Aromatase Inhibitor Treatment Worsens Depressive Symptoms and Sleep Quality in Postmenopausal Women with Localized Breast Cancer: A One-Year Follow-up Study. *Breast* **2022**, *66*, 310–316, doi:10.1016/j.breast.2022.11.007.
68. Pagani, O.; Regan, M.M.; Walley, B.A.; Fleming, G.F.; Colleoni, M.; Láng, I.; Gomez, H.L.; Tondini, C.; Burstein, H.J.; Perez, E.A.; et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* **2014**, *371*, 107–118, doi:10.1056/NEJMoa1404037.
69. Heery, M.; Farley, S.; Sparkman, R.; Healy, J.; Eighmy, W.; Zahrah, G.; Zekowitz, R. Precautions for Patients Taking Aromatase Inhibitors. *J Adv Pract Oncol* **2020**, *11*, 184–189, doi:10.6004/jadpro.2020.11.2.6.
70. Desai, K.; Mao, J.J.; Su, I.; Demichele, A.; Li, Q.; Xie, S.X.; Gehrman, P.R. Prevalence and Risk Factors for Insomnia among Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitors. *Support Care Cancer* **2013**, *21*, 43–51, doi:10.1007/s00520-012-1490-z.
71. Karatas, F.; Sahin, S.; Babacan, T.; Akin, S.; Sever, A.R.; Altundag, K. Insomnia Caused by Aromatase Inhibitors; a Therapeutic Challenge in Patients with Breast Cancer. *J BUON* **2015**, *20*, 1640.
72. Chen, X.; Mao, G.; Leng, S.X. Frailty Syndrome: An Overview. *Clin Interv Aging* **2014**, *9*, 433–441, doi:10.2147/CIA.S45300.
73. García-Sánchez, J.; Mafla-España, M.A.; Tejedor-Cabrera, C.; Avellán-Castillo, O.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O. Plasma Aromatase Activity Index, Gonadotropins and Estrone Are Associated with Frailty Syndrome in Post-Menopausal Women with Breast Cancer. *Curr Oncol* **2022**, *29*, 1744–1760, doi:10.3390/curroncol29030144.
74. Sattar, S.; Haase, K.R.; Lee, K.; Campbell, K.L. Exercise Interventions for Frail Older Adults with Cancer. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care* **2024**, *18*, 22–26, doi:10.1097/SPC.0000000000000685.
75. Williams, G.R.; Deal, A.M.; Sanoff, H.K.; Nyrop, K.A.; Guerard, E.J.; Pergolotti, M.; Shachar, S.S.; Reeve, B.B.; Bensen, J.T.; Choi, S.K.; et al. Frailty and Health-Related Quality of Life in Older Women with Breast Cancer. *Support Care Cancer* **2019**, *27*, 2693–2698, doi:10.1007/s00520-018-4558-6.
76. Kirkhus, L.; Šaltytė Benth, J.; Grønberg, B.H.; Hjermstad, M.J.; Rostoft, S.; Harneshaug, M.; Selbæk, G.; Wyller, T.B.; Jordhøy, M.S. Frailty Identified by Geriatric Assessment Is Associated with Poor Functioning, High Symptom Burden and Increased Risk of Physical Decline in Older Cancer Patients: Prospective Observational Study. *Palliat Med* **2019**, *33*, 312–322, doi:10.1177/0269216319825972.
77. Fielding, R.A. *Frailty: Pathophysiology, Phenotype and Patient Care : 83rd Nestlé Nutrition Institute Workshop, Barcelona, March 2014*; Nestlé Nutrition Institute Workshop Series; S. Karger,: Basel, 2015; ISBN 978-3-318-05478-1.

78. Joly, F.; Giffard, B.; Rigal, O.; De Ruiter, M.B.; Small, B.J.; Dubois, M.; LeFel, J.; Schagen, S.B.; Ahles, T.A.; Wefel, J.S.; et al. Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *Journal of Pain and Symptom Management* **2015**, *50*, 830–841, doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.06.019.
79. Bennett, S.; Thomas, A.J. Depression and Dementia: Cause, Consequence or Coincidence? *Maturitas* **2014**, *79*, 184–190, doi:10.1016/j.maturitas.2014.05.009.
80. Rubin, R. Exploring the Relationship Between Depression and Dementia. *JAMA* **2018**, *320*, 961, doi:10.1001/jama.2018.11154.
81. Borreani, C.; Alfieri, S.; Infante, G.; Miceli, R.; Mariani, P.; Bosisio, M.; Vernieri, C.; Bianchi, G.V.; Capri, G. Aromatase Inhibitors in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Profiles of Psychological Symptoms and Quality of Life in Different Patient Clusters. *Oncology* **2020**, *99*, 84–95, doi:10.1159/000509651.
82. Montón, C.; Pérez Echeverría, M.J.; Campos, R.; García Campayo, J.; Lobo, A. [Anxiety scales and Goldberg's depression: an efficient interview guide for the detection of psychologic distress]. *Aten Primaria* **1993**, *12*, 345–349.
83. Soldatos, C.R.; Dikeos, D.G.; Paparrigopoulos, T.J. Athens Insomnia Scale: Validation of an Instrument Based on ICD-10 Criteria. *Journal of Psychosomatic Research* **2000**, *48*, 555–560, doi:10.1016/S0022-3999(00)00095-7.
84. Teoli, D.; Bhardwaj, A. Quality Of Life. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2025.
85. Tenti, S.; Correale, P.; Cheleschi, S.; Fioravanti, A.; Pirtoli, L. Aromatase Inhibitors—Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, *21*, 5625, doi:10.3390/ijms21165625.
86. Sheng, J.Y.; Blackford, A.L.; Bardia, A.; Venkat, R.; Rosson, G.; Giles, J.; Hayes, D.F.; Jeter, S.C.; Zhang, Z.; Hayden, J.; et al. Prospective Evaluation of Finger Two-Point Discrimination and Carpal Tunnel Syndrome among Women with Breast Cancer Receiving Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy. *Breast Cancer Res Treat* **2019**, *176*, 617–624, doi:10.1007/s10549-019-05270-4.
87. Leysen, L.; Beckwée, D.; Nijs, J.; Pas, R.; Bilterys, T.; Vermeir, S.; Adriaenssens, N. Risk Factors of Pain in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Support Care Cancer* **2017**, *25*, 3607–3643, doi:10.1007/s00520-017-3824-3.
88. Wells, K.J.; Pan, T.M.; Vázquez-Otero, C.; Ung, D.; Ustjanauskas, A.E.; Muñoz, D.; Laronga, C.; Roetzheim, R.G.; Goldenstein, M.; Carrizosa, C.; et al. Barriers and Facilitators to Endocrine Therapy Adherence among Underserved Hormone-Receptor-Positive Breast Cancer Survivors: A Qualitative Study. *Support Care Cancer* **2016**, *24*, 4123–4130, doi:10.1007/s00520-016-3229-8.
89. Heins, M.J.; de Ligt, K.M.; Verloop, J.; Siesling, S.; Korevaar, J.C.; PSCCR group. Adverse Health Effects after Breast Cancer up to 14 Years after Diagnosis. *Breast* **2022**, *61*, 22–28, doi:10.1016/j.breast.2021.12.001.
90. Lovelace, D.L.; McDaniel, L.R.; Golden, D. Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care. *J Midwifery Womens Health* **2019**, *64*, 713–724, doi:10.1111/jmwh.13012.
91. Nimbi, F.M.; Magno, S.; Agostini, L.; Di Micco, A.; Maggiore, C.; De Cesaris, B.M.; Rossi, R.; Galizia, R.; Simonelli, C.; Tambelli, R. Sexuality in Breast Cancer Survivors: Sexual Experiences, Emotions, and Cognitions in a Group of Women under Hormonal Therapy. *Breast Cancer* **2022**, *29*, 419–428, doi:10.1007/s12282-021-01320-2.
92. Peddie, N.; Agnew, S.; Crawford, M.; Dixon, D.; MacPherson, I.; Fleming, L. The Impact of Medication Side Effects on Adherence and Persistence to Hormone

- Therapy in Breast Cancer Survivors: A Qualitative Systematic Review and Thematic Synthesis. *Breast* **2021**, 58, 147–159, doi:10.1016/j.breast.2021.05.005.
93. Moon, Z.; Moss-Morris, R.; Hunter, M.S.; Hughes, L.D. Understanding Tamoxifen Adherence in Women with Breast Cancer: A Qualitative Study. *Br J Health Psychol* **2017**, 22, 978–997, doi:10.1111/bjhp.12266.
 94. Brauer, E.R.; Ganz, P.A.; Pieters, H.C. “Winging It”: How Older Breast Cancer Survivors Persist With Aromatase Inhibitor Treatment. *J Oncol Pract* **2016**, 12, e991–e1000, doi:10.1200/JOP.2016.011767.
 95. Ahlstedt Karlsson, S.; Wallengren, C.; Olofsson Bagge, R.; Henoch, I. “It Is Not Just Any Pill”—Women’s Experiences of Endocrine Therapy after Breast Cancer Surgery. *Eur J Cancer Care* **2019**, 28, doi:10.1111/ecc.13009.
 96. Iacorossi, L.; Gambalunga, F.; Fabi, A.; Giannarelli, D.; Marchetti, A.; Piredda, M.; De Marinis, M.G. Adherence to Oral Administration of Endocrine Treatment in Patients With Breast Cancer: A Qualitative Study. *Cancer Nurs* **2018**, 41, E57–E63, doi:10.1097/NCC.0000000000000452.
 97. Andreu, Y.; Martínez, P.; Soto-Rubio, A.; Pérez-Marín, M.; Cervantes, A.; Arribas, L. Quality of Life in Cancer Survivorship: Sociodemographic and Disease-Related Moderators. *European Journal of Cancer Care* **2022**, 31, e13692, doi:10.1111/ecc.13692.
 98. EuroQol - a New Facility for the Measurement of Health-Related Quality of Life. *Health Policy* **1990**, 16, 199–208, doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9.
 99. GLOSARIO DE TÉRMINOS. In *Directrices de la OMS Sobre Actividad Física y Comportamientos Sedentarios*; World Health Organization, 2021.
 100. Herrmann, S.D.; Willis, E.A.; Ainsworth, B.E.; Barreira, T.V.; Hastert, M.; Kracht, C.L.; Schuna, J.M.; Cai, Z.; Quan, M.; Tudor-Locke, C.; et al. 2024 Adult Compendium of Physical Activities: A Third Update of the Energy Costs of Human Activities. *J Sport Health Sci* **2024**, 13, 6–12, doi:10.1016/j.jshs.2023.10.010.
 101. Ferreira, L.F.; Scariot, E.L.; da Rosa, L.H.T. The Effect of Different Exercise Programs on Sarcopenia Criteria in Older People: A Systematic Review of Systematic Reviews with Meta-Analysis. *Arch Gerontol Geriatr* **2023**, 105, 104868, doi:10.1016/j.archger.2022.104868.
 102. Guthold, R.; Stevens, G.A.; Riley, L.M.; Bull, F.C. Global Trends in Insufficient Physical Activity among Adolescents: A Pooled Analysis of 298 Population-Based Surveys with 1.6 Million Participants. *The Lancet Child & Adolescent Health* **2020**, 4, 23–35, doi:10.1016/S2352-4642(19)30323-2.
 103. Fragala, M.S.; Cadore, E.L.; Dorgo, S.; Izquierdo, M.; Kraemer, W.J.; Peterson, M.D.; Ryan, E.D. Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res* **2019**, 33, 2019–2052, doi:10.1519/JSC.00000000000003230.
 104. Pérez-Ros, P.; Vila-Candel, R.; Martínez-Arnau, F.M. A Home-Based Exercise Program Focused on Proprioception to Reduce Falls in Frail and Pre-Frail Community-Dwelling Older Adults. *Geriatr Nurs* **2020**, 41, 436–444, doi:10.1016/j.gerinurse.2020.01.017.
 105. Pérez-Ros, P.; Martinez-Arnau, F.M.; Malafarina, V.; Tarazona-Santabalbina, F.J. A One-Year Proprioceptive Exercise Programme Reduces the Incidence of Falls in Community-Dwelling Elderly People: A before-after Non-Randomised Intervention Study. *Maturitas* **2016**, 94, 155–160, doi:10.1016/j.maturitas.2016.09.007.
 106. Campbell, K.L.; Winters-Stone, K.M.; Wiskemann, J.; May, A.M.; Schwartz, A.L.; Courneya, K.S.; Zucker, D.S.; Matthews, C.E.; Ligibel, J.A.; Gerber, L.H.; et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* **2019**, 51, 2375–2390, doi:10.1249/MSS.00000000000002116.
 107. Garatachea, N.; Santos-Lozano, A.; Sanchis-Gomar, F.; Fiuza-Luces, C.; Pareja-Galeano, H.; Emanuele, E.; Lucia, A. Elite Athletes Live Longer than the General

- Population: A Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc* **2014**, *89*, 1195–1200, doi:10.1016/j.mayocp.2014.06.004.
108. Misiąg, W.; Piszczyk, A.; Szymańska-Chabowska, A.; Chabowski, M. Physical Activity and Cancer Care—A Review. *Cancers (Basel)* **2022**, *14*, 4154, doi:10.3390/cancers14174154.
 109. Friedenreich, C.M.; Woolcott, C.G.; McTiernan, A.; Terry, T.; Brant, R.; Ballard-Barbash, R.; Irwin, M.L.; Jones, C.A.; Boyd, N.F.; Yaffe, M.J.; et al. Adiposity Changes after a 1-Year Aerobic Exercise Intervention among Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Int J Obes (Lond)* **2011**, *35*, 427–435, doi:10.1038/ijo.2010.147.
 110. Lisevick, A.; Cartmel, B.; Harrigan, M.; Li, F.; Sanft, T.; Fogarasi, M.; Irwin, M.L.; Ferrucci, L.M. Effect of the Lifestyle, Exercise, and Nutrition (LEAN) Study on Long-Term Weight Loss Maintenance in Women with Breast Cancer. *Nutrients* **2021**, *13*, 3265, doi:10.3390/nu13093265.
 111. Dieli-Conwright, C.M.; Courneya, K.S.; Demark-Wahnefried, W.; Sami, N.; Lee, K.; Sweeney, F.C.; Stewart, C.; Buchanan, T.A.; Spicer, D.; Tripathy, D.; et al. Aerobic and Resistance Exercise Improves Physical Fitness, Bone Health, and Quality of Life in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *Breast Cancer Res* **2018**, *20*, 124, doi:10.1186/s13058-018-1051-6.
 112. Schmitz, K.H.; Campbell, A.M.; Stuiver, M.M.; Pinto, B.M.; Schwartz, A.L.; Morris, G.S.; Ligibel, J.A.; Cheville, A.; Galvão, D.A.; Alfano, C.M.; et al. Exercise Is Medicine in Oncology: Engaging Clinicians to Help Patients Move through Cancer. *CA Cancer J Clin* **2019**, *69*, 468–484, doi:10.3322/caac.21579.
 113. Papadopetraki, A.; Maridaki, M.; Zagouri, F.; Dimopoulos, M.-A.; Koutsilieris, M.; Philippou, A. Physical Exercise Restrains Cancer Progression through Muscle-Derived Factors. *Cancers (Basel)* **2022**, *14*, 1892, doi:10.3390/cancers14081892.
 114. Idorn, M.; Hojman, P. Exercise-Dependent Regulation of NK Cells in Cancer Protection. *Trends Mol Med* **2016**, *22*, 565–577, doi:10.1016/j.molmed.2016.05.007.
 115. Caan, B.J.; Cespedes Feliciano, E.M.; Prado, C.M.; Alexeeff, S.; Kroenke, C.H.; Bradshaw, P.; Quesenberry, C.P.; Weltzien, E.K.; Castillo, A.L.; Olobatuyi, T.A.; et al. Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol* **2018**, *4*, 798–804, doi:10.1001/jamaoncol.2018.0137.
 116. Dimauro, I.; Grazioli, E.; Antinozzi, C.; Duranti, G.; Arminio, A.; Mancini, A.; Greco, E.A.; Caporossi, D.; Parisi, A.; Di Luigi, L. Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Women: The Role of Body Composition and Physical Exercise. *IJERPH* **2021**, *18*, 9834, doi:10.3390/ijerph18189834.
 117. Montagnese, C.; Porciello, G.; Vitale, S.; Palumbo, E.; Crispo, A.; Grimaldi, M.; Calabrese, I.; Pica, R.; Prete, M.; Falzone, L.; et al. Quality of Life in Women Diagnosed with Breast Cancer after a 12-Month Treatment of Lifestyle Modifications. *Nutrients* **2020**, *13*, 136, doi:10.3390/nu13010136.
 118. Scruth, E. Exercise Therapies for Preventing or Treating Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms in Early Breast Cancer. *Clin Nurse Spec* **2021**, *35*, 167–168, doi:10.1097/NUR.0000000000000600.
 119. Boing, L.; Vieira, M.D.C.S.; Moratelli, J.; Bergmann, A.; Guimarães, A.C.D.A. Effects of Exercise on Physical Outcomes of Breast Cancer Survivors Receiving Hormone Therapy – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Maturitas* **2020**, *141*, 71–81, doi:10.1016/j.maturitas.2020.06.022.
 120. Roberts, K.E.; Rickett, K.; Feng, S.; Vagenas, D.; Woodward, N.E. Exercise Therapies for Preventing or Treating Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms in Early Breast Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2020**, *2020*, doi:10.1002/14651858.CD012988.pub2.

121. Palmiero, P.; Maiello, M.; Cecere, A.; Ciccone, M.M. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: A Dangerous Association for Postmenopausal Women. *Acta Biomed* **2021**, *92*, e2021177, doi:10.23750/abm.v92i3.11335.
122. Knobf, PhD, Rn, Aocn, Faan, M.T.; Jeon, PhD, S. Metabolic Syndrome, Exercise, and Cardiovascular Fitness in Breast Cancer Survivors. *JADPRO* **2020**, *11*, doi:10.6004/jadpro.2020.11.1.6.
123. Travier, N.; Buckland, G.; Vendrell, J.J.; Fernandez-Veledo, S.; Peiró, I.; Del Barco, S.; Pernas, S.; Zamora, E.; Bellet, M.; Margeli, M.; et al. Changes in Metabolic Risk, Insulin Resistance, Leptin and Adiponectin Following a Lifestyle Intervention in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors. *Eur J Cancer Care* **2018**, *27*, e12861, doi:10.1111/ecc.12861.
124. Ayala León, S.J.; Cabral, F.; Escalada, G.; Cabral, L.; Ayala León, M.; Gauna, C. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Breast Cancer. Is There a Correlation with International Reference Standards? *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int* **2020**, *7*, 66–76, doi:10.18004/rvspmi/2312-3893/2020.07.01.66-076.
125. Arrieta, H.; Astrugue, C.; Regueme, S.; Durrieu, J.; Maillard, A.; Rieger, A.; Terrebbonne, E.; Laurent, C.; Maget, B.; Servent, V.; et al. Effects of a Physical Activity Programme to Prevent Physical Performance Decline in Onco-Geriatric Patients: A Randomized Multicentre Trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 287–297, doi:10.1002/jcsm.12382.
126. Huang, S.-M.; Tseng, L.-M.; Chien, L.-Y.; Tai, C.-J.; Chen, P.-H.; Hung, C.T.; Hsiung, Y. Effects of Non-Sporting and Sporting Qigong on Frailty and Quality of Life among Breast Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* **2016**, *21*, 257–265, doi:10.1016/j.ejon.2015.10.012.
127. Aydin, M.; Kose, E.; Odabas, I.; Meric Bingul, B.; Demirci, D.; Aydin, Z. The Effect of Exercise on Life Quality and Depression Levels of Breast Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* **2021**, *22*, 725–732, doi:10.31557/APJCP.2021.22.3.725.
128. Vehmanen, L.; Mattson, J.; Karademas, E.; Oliveira-Maia, A.J.; Sousa, B.; Pat-Horenczyk, R.; Mazzocco, K.; Simos, P.; Cardoso, F.; Pettini, G.; et al. Associations between Physical Exercise, Quality of Life, Psychological Symptoms and Treatment Side Effects in Early Breast Cancer. *Breast J* **2022**, *2022*, 9921575, doi:10.1155/2022/9921575.
129. Jiang, M.; Ma, Y.; Yun, B.; Wang, Q.; Huang, C.; Han, L. Exercise for Fatigue in Breast Cancer Patients: An Umbrella Review of Systematic Reviews. *Int J Nurs Sci* **2020**, *7*, 248–254, doi:10.1016/j.ijnss.2020.03.001.
130. Irwin, M.L.; Cartmel, B.; Gross, C.P.; Ercolano, E.; Li, F.; Yao, X.; Fiellin, M.; Capozza, S.; Rothbard, M.; Zhou, Y.; et al. Randomized Exercise Trial of Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol* **2015**, *33*, 1104–1111, doi:10.1200/JCO.2014.57.1547.
131. Lu, G.; Zheng, J.; Zhang, L. The Effect of Exercise on Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Symptoms in Breast Cancer Survivors :A Systematic Review and Meta-Analysis. *Support Care Cancer* **2020**, *28*, 1587–1596, doi:10.1007/s00520-019-05186-1.
132. Van Dijck, S.; De Groef, A.; Kothari, J.; Dams, L.; Haenen, V.; Roussel, N.; Meeus, M. Barriers and Facilitators to Physical Activity in Cancer Survivors with Pain: A Systematic Review. *Support Care Cancer* **2023**, *31*, 668, doi:10.1007/s00520-023-08141-3.
133. White, R.L.; Vella, S.; Biddle, S.; Sutcliffe, J.; Guagliano, J.M.; Uddin, R.; Burgin, A.; Apostolopoulos, M.; Nguyen, T.; Young, C.; et al. Physical Activity and Mental Health: A Systematic Review and Best-Evidence Synthesis of Mediation and Moderation Studies. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* **2024**, *21*, 134, doi:10.1186/s12966-024-01676-6.
134. Andersen, B.L.; Lacchetti, C.; Ashing, K.; Berek, J.S.; Berman, B.S.; Bolte, S.; Dizon, D.S.; Given, B.; Nekhlyudov, L.; Pirl, W.; et al. Management of Anxiety and

- Depression in Adult Survivors of Cancer: ASCO Guideline Update. *JCO* **2023**, *41*, 3426–3453, doi:10.1200/JCO.23.00293.
135. Giese-Davis, J.; Collie, K.; Rancourt, K.M.S.; Neri, E.; Kraemer, H.C.; Spiegel, D. Decrease in Depression Symptoms Is Associated With Longer Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis. *JCO* **2011**, *29*, 413–420, doi:10.1200/JCO.2010.28.4455.
 136. Palesh, O.; Kamen, C.; Sharp, S.; Golden, A.; Neri, E.; Spiegel, D.; Koopman, C. Physical Activity and Survival in Women with Advanced Breast Cancer. *Cancer Nurs* **2018**, *41*, E31–E38, doi:10.1097/NCC.0000000000000525.
 137. Pérez-Bilbao, T.; Alonso-Dueñas, M.; Peinado, A.B.; San Juan, A.F. Effects of Combined Interventions of Exercise and Diet or Exercise and Supplementation on Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Nutrients* **2023**, *15*, 1013, doi:10.3390/nu15041013.
 138. De Roon, M.; May, A.M.; McTiernan, A.; Scholten, R.J.P.M.; Peeters, P.H.M.; Friedenreich, C.M.; Monninkhof, E.M. Effect of Exercise and/or Reduced Calorie Dietary Interventions on Breast Cancer-Related Endogenous Sex Hormones in Healthy Postmenopausal Women. *Breast Cancer Res* **2018**, *20*, 81, doi:10.1186/s13058-018-1009-8.
 139. Wiggs, A.G.; Chandler, J.K.; Aktas, A.; Sumner, S.J.; Stewart, D.A. The Effects of Diet and Exercise on Endogenous Estrogens and Subsequent Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. *Front Endocrinol (Lausanne)* **2021**, *12*, 732255, doi:10.3389/fendo.2021.732255.
 140. Lim, M.L.; van Schooten, K.S.; Radford, K.A.; Delbaere, K. Association between Health Literacy and Physical Activity in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Health Promotion International* **2021**, *36*, 1482–1497, doi:10.1093/heapro/daaa072.
 141. Champarnaud, M.; Villars, H.; Girard, P.; Brechemier, D.; Balardy, L.; Nourhashemi, F. Effectiveness of Therapeutic Patient Education Interventions for Older Adults with Cancer: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging* **2020**, *24*, 772–782, doi:10.1007/s12603-020-1395-3.
 142. Martínez-Miranda, P.; Jiménez-Rejano, J.J.; Rosales-Tristancho, A.; Casuso-Holgado, M.J. Comparative Effect of Different Patient Education Modalities on Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *European Journal of Oncology Nursing* **2023**, *67*, 102411, doi:10.1016/j.ejon.2023.102411.
 143. Coughlin, S.S. Social Determinants of Breast Cancer Risk, Stage, and Survival. *Breast Cancer Res Treat* **2019**, *177*, 537–548, doi:10.1007/s10549-019-05340-7.
 144. Henshall, C.L.; Greenfield, S.M.; Gale, N.K. Typologies for Restructuring Relationships in Cancer Survivorship: Temporal Changes in Social Support and Engagement With Self-Management Practices. *Cancer Nurs* **2018**, *41*, E32–E40, doi:10.1097/NCC.0000000000000538.
 145. Treacy, J.T.; Mayer, D.K. Perspectives on Cancer Patient Education. *Semin Oncol Nurs* **2000**, *16*, 47–56, doi:10.1016/s0749-2081(00)80007-8.
 146. Villani, D.; Cognetta, C.; Toniolo, D.; Scanzi, F.; Riva, G. Engaging Elderly Breast Cancer Patients: The Potential of eHealth Interventions. *Front Psychol* **2016**, *7*, 1825, doi:10.3389/fpsyg.2016.01825.
 147. Moe, K. Reproductive Hormones, Aging, and Sleep. *Semin Reprod Med* **1999**, *17*, 339–348, doi:10.1055/s-2007-1016243.
 148. Murphy, P.J.; Campbell, S.S. Sex Hormones, Sleep, and Core Body Temperature in Older Postmenopausal Women. *Sleep* **2007**, *30*, 1788–1794, doi:10.1093/sleep/30.12.1788.
 149. Islam, R.M.; Bell, R.J.; Berk, M.; Handelsman, D.J.; McNeil, J.J.; Wolfe, R.; Woods, R.L.; Davis, S.R. Associations between Low Sex Hormone Concentrations and Depression in Older Women: An Observational Study. *Maturitas* **2023**, *176*, 107822, doi:10.1016/j.maturitas.2023.107822.

150. Palinkas, L.A.; Barrett-Connor, E. Estrogen Use and Depressive Symptoms in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol* **1992**, *80*, 30–36.
151. Whedon, J.M.; KizhakkeVeettil, A.; Rugo, N.A.; Kieffer, K.A. Bioidentical Estrogen for Menopausal Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Women's Health* **2017**, *26*, 18–28, doi:10.1089/jwh.2015.5628.
152. Huifang, L.; Jie, G.; Yi, F. Neuro-Immune-Endocrine Mechanisms with Poor Adherence to Aromatase Inhibitor Therapy in Breast Cancer. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 1054086, doi:10.3389/fonc.2022.1054086.
153. Martino, G.; Catalano, A.; Agostino, R.M.; Bellone, F.; Morabito, N.; Lasco, C.G.; Vicario, C.M.; Schwarz, P.; Feldt-Rasmussen, U. Quality of Life and Psychological Functioning in Postmenopausal Women Undergoing Aromatase Inhibitor Treatment for Early Breast Cancer. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0230681, doi:10.1371/journal.pone.0230681.
154. Fernández-Bergés, D.; Cabrera De León, A.; Sanz, H.; Elosua, R.; Guembe, M.J.; Alzamora, M.; Vega-Alonso, T.; Félix-Redondo, F.J.; Ortiz-Marrón, H.; Rigo, F.; et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Revista Española de Cardiología* **2012**, *65*, 241–248, doi:10.1016/j.recesp.2011.10.015.
155. Masnoon, N.; Shakib, S.; Kalisch-Ellett, L.; Caughey, G.E. What Is Polypharmacy? A Systematic Review of Definitions. *BMC Geriatr* **2017**, *17*, 230, doi:10.1186/s12877-017-0621-2.
156. Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association* **2001**, *285*, 2486–2497, doi:10.1001/jama.285.19.2486.
157. Aaronson, N.K.; Ahmedzai, S.; Bergman, B.; Bullinger, M.; Cull, A.; Duez, N.J.; Filiberti, A.; Flechtner, H.; Fleishman, S.B.; Haes, J.C.J.M.D.; et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **1993**, *85*, 365–376, doi:10.1093/jnci/85.5.365.
158. Reivan-Ortiz, G.; Pineda-Garcia, G.; León-Parias, B.D. Psychometric Properties of The Goldberg Anxiety and Depression Scale (GADS) In Ecuadorian Population. *Int J Psychol Res (Medellin)* **2019**, *12*, 41–48, doi:10.21500/20112084.3745.
159. Nenclares Portocarrero, A.; Jiménez-Genchi, A.; Nenclares Portocarrero, A.; Jiménez-Genchi, A. Estudio de validación de la traducción al español de la Escala Atenas de Insomnio. *Salud mental* **2005**, *28*, 34–39.
160. Soldatos, C.R.; Dikeos, D.G.; Paparrigopoulos, T.J. The Diagnostic Validity of the Athens Insomnia Scale. *Journal of Psychosomatic Research* **2003**, *55*, 263–267, doi:10.1016/S0022-3999(02)00604-9.
161. Gómez-Benito, J.; Ruiz, C.; Guilera, G. A Spanish Version of the Athens Insomnia Scale. *Qual Life Res* **2011**, *20*, 931–937, doi:10.1007/s11136-010-9827-x.
162. Ebrahimi Kalan, M.; Jebai, R.; Zarafshan, E.; Bursac, Z. Distinction Between Two Statistical Terms: Multivariable and Multivariate Logistic Regression. *Nicotine & Tobacco Research* **2021**, *23*, 1446–1447, doi:10.1093/ntr/ntaa055.
163. Afifi, A.; May, S.; Clark, V.A. *Computer-Aided Multivariate Analysis, Fourth Edition*; CRC Press, 2003; ISBN 978-1-58488-308-1.
164. Sandelowski, M. Whatever Happened to Qualitative Description? *Res Nurs Health* **2000**, *23*, 334–340, doi:10.1002/1098-240x(200008)23:4<334::aid-nur9>3.0.co;2-g.
165. Tong, A.; Sainsbury, P.; Craig, J. Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research (COREQ): A 32-Item Checklist for Interviews and Focus Groups. *Int J Qual Health Care* **2007**, *19*, 349–357, doi:10.1093/intqhc/mzm042.

166. Graneheim, U.H.; Lindgren, B.-M.; Lundman, B. Methodological Challenges in Qualitative Content Analysis: A Discussion Paper. *Nurse Educ Today* **2017**, *56*, 29–34, doi:10.1016/j.nedt.2017.06.002.
167. Im, D.; Pyo, J.; Lee, H.; Jung, H.; Ock, M. Qualitative Research in Healthcare: Data Analysis. *JPMPH* **2023**, *56*, 100–110, doi:10.3961/jpmph.22.471.
168. Lindgren, B.-M.; Lundman, B.; Graneheim, U.H. Abstraction and Interpretation during the Qualitative Content Analysis Process. *Int J Nurs Stud* **2020**, *108*, 103632, doi:10.1016/j.ijnurstu.2020.103632.
169. Derks, M.G.M.; De Glas, N.A.; Bastiaannet, E.; De Craen, A.J.M.; Portielje, J.E.A.; Van De Velde, C.J.H.; Van Leeuwen, F.E.; Liefers, G.-J. Physical Functioning in Older Patients With Breast Cancer: A Prospective Cohort Study in the TEAM Trial. *The Oncologist* **2016**, *21*, 946–953, doi:10.1634/theoncologist.2016-0033.
170. Teranishi-Hashimoto, C.; Bantum, E.O.; Conde, F.; Lee, E.; Yamada, P.M. Group-Based Exercise Therapy Improves Psychosocial Health and Physical Fitness in Breast Cancer Patients in Hawai'i. *Hawaii J Health Soc Welf* **2021**, *80*, 263–269.
171. Ficarra, S.; Thomas, E.; Bianco, A.; Gentile, A.; Thaller, P.; Grassadonio, F.; Papakonstantinou, S.; Schulz, T.; Olson, N.; Martin, A.; et al. Impact of Exercise Interventions on Physical Fitness in Breast Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review. *Breast Cancer* **2022**, *29*, 402–418, doi:10.1007/s12282-022-01347-z.
172. Reeves, M.M.; Terranova, C.O.; Winkler, E.A.H.; McCarthy, N.; Hickman, I.J.; Ware, R.S.; Lawler, S.P.; Eakin, E.G.; Demark-Wahnefried, W. Effect of a Remotely Delivered Weight Loss Intervention in Early-Stage Breast Cancer: Randomized Controlled Trial. *Nutrients* **2021**, *13*, 4091, doi:10.3390/nu13114091.
173. Berglund, I.; Vesterbekkmo, E.K.; Retterstøl, K.; Anderssen, S.A.; Fiatarone Singh, M.A.; Helge, J.W.; Lydersen, S.; Wisløff, U.; Stensvold, D. The Long-Term Effect of Different Exercise Intensities on High-Density Lipoprotein Cholesterol in Older Men and Women Using the Per Protocol Approach: The Generation 100 Study. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes* **2021**, *5*, 859–871, doi:10.1016/j.mayocpiqo.2021.07.002.
174. King, A.C.; Haskell, W.L.; Young, D.R.; Oka, R.K.; Stefanick, M.L. Long-Term Effects of Varying Intensities and Formats of Physical Activity on Participation Rates, Fitness, and Lipoproteins in Men and Women Aged 50 to 65 Years. *Circulation* **1995**, *91*, 2596–2604, doi:10.1161/01.CIR.91.10.2596.
175. Ruiz-Ramie, J.J.; Barber, J.L.; Sarzynski, M.A. Effects of Exercise on HDL Functionality. *Current Opinion in Lipidology* **2019**, *30*, 16–23, doi:10.1097/MOL.0000000000000568.
176. Franczyk, B.; Gluba-Brzózka, A.; Ciałkowska-Rysz, A.; Ławiński, J.; Rysz, J. The Impact of Aerobic Exercise on HDL Quantity and Quality: A Narrative Review. *IJMS* **2023**, *24*, 4653, doi:10.3390/ijms24054653.
177. Isanejad, A.; Nazari, S.; Gharib, B.; Motlagh, A.G. Comparison of the Effects of High-Intensity Interval and Moderate-Intensity Continuous Training on Inflammatory Markers, Cardiorespiratory Fitness, and Quality of Life in Breast Cancer Patients. *Journal of Sport and Health Science* **2023**, *12*, 674–689, doi:10.1016/j.jshs.2023.07.001.
178. Colberg, S.R.; Sigal, R.J.; Yardley, J.E.; Riddell, M.C.; Dunstan, D.W.; Dempsey, P.C.; Horton, E.S.; Castorino, K.; Tate, D.F. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2016**, *39*, 2065–2079, doi:10.2337/dc16-1728.
179. Syeda, U.S.A.; Battillo, D.; Visaria, A.; Malin, S.K. The Importance of Exercise for Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *American Journal of Medicine Open* **2023**, *9*, 100031, doi:10.1016/j.ajmo.2023.100031.
180. Buch, K.; Gunmalm, V.; Andersson, M.; Schwarz, P.; Brøns, C. Effect of Chemotherapy and Aromatase Inhibitors in the Adjuvant Treatment of Breast

- Cancer on Glucose and Insulin Metabolism—A Systematic Review. *Cancer Medicine* **2019**, *8*, 238–245, doi:10.1002/cam4.1911.
181. Hossain, B.; James, K.S. Association between Poor Self-Reported Health and Unmarried Status among Adults: Examining the Hypothesis of Marriage Protection and Marriage Selection in the Indian Context. *BMC Public Health* **2022**, *22*, 1797, doi:10.1186/s12889-022-14170-0.
 182. Wu, J.-R.; Lennie, T.A.; Chung, M.L.; Frazier, S.K.; Dekker, R.L.; Biddle, M.J.; Moser, D.K. Medication Adherence Mediates the Relationship between Marital Status and Cardiac Event-Free Survival in Patients with Heart Failure. *Heart & Lung* **2012**, *41*, 107–114, doi:10.1016/j.hrtlng.2011.09.009.
 183. Wen, Y.; Zhang, H.; Zhi, K.; Li, M. Influence of Marital Status on the Treatment and Survival of Middle-Aged and Elderly Patients with Primary Bone Cancer. *Front Med (Lausanne)* **2022**, *9*, 1001522, doi:10.3389/fmed.2022.1001522.
 184. Nyrop, K.A.; Callahan, L.F.; Rini, C.; Altpeter, M.; Hackney, B.; DePue, A.; Wilson, A.; Schechter, A.; Muss, H.B. Aromatase Inhibitor Associated Arthralgia: The Importance of Oncology Provider-Patient Communication about Side Effects and Potential Management through Physical Activity. *Support Care Cancer* **2016**, *24*, 2643–2650, doi:10.1007/s00520-015-3065-2.
 185. Babicki, M.; Kłoda, K.; Ledwoch, J.; Janiak, S.; Krzyżanowski, F.; Zieliński, T.; Grabska, P.; Gajowiak, D.; Malchrzak, W.; Mastalerz-Migas, A. The Impact of Lifestyle, Measured with the HLPCQ Questionnaire on the Prevalence of Metabolic Syndrome in Poland: A Multicenter Study. *Sci Rep* **2024**, *14*, 10070, doi:10.1038/s41598-024-60866-1.
 186. Wagoner, C.W.; Lee, J.T.; Hanson, E.D.; Kerr, Z.Y.; Nyrop, K.A.; Muss, H.B.; Battaglini, C.L. Impact of Community-Based Exercise on Fatigue in Early Breast Cancer Survivors: Identifying Potential Determinants of Change. *Breast Cancer* **2022**, *29*, 1001–1012, doi:10.1007/s12282-022-01380-y.
 187. Penttinen, H.; Utriainen, M.; Kellokumpu-Lehtinen, P.-L.; Raitanen, J.; Sievänen, H.; Nikander, R.; Blomqvist, C.; Huovinen, R.; Vehmanen, L.; Saarto, T. Effectiveness of a 12-Month Exercise Intervention on Physical Activity and Quality of Life of Breast Cancer Survivors; Five-Year Results of the BREX-Study. *In Vivo* **2019**, *33*, 881–888, doi:10.21873/invivo.11554.
 188. Drozd, C.; Curtit, E.; Jacquinet, Q.; Marquine, C.; Mansi, L.; Chaigneau, L.; Dobi, E.; Viot, J.; Meynard, G.; Paillard, M.-J.; et al. A Randomized Trial to Evaluate the Effects of a Supervised Exercise Program on Insomnia in Patients with Non-Metastatic Breast Cancer Undergoing Chemotherapy: Design of the FATSOMCAN Study. *BMC Cancer* **2023**, *23*, 449, doi:10.1186/s12885-023-10902-6.
 189. Serra, M.C.; Ryan, A.S.; Ortmeier, H.K.; Addison, O.; Goldberg, A.P. Resistance Training Reduces Inflammation and Fatigue and Improves Physical Function in Older Breast Cancer Survivors. *Menopause* **2018**, *25*, 211–216, doi:10.1097/GME.0000000000000969.
 190. Cespedes, P.; Martínez-Arnau, F.M.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O.; Buigues, C. Impact of a Physical Exercise and Health Education Program on Metabolic Syndrome and Quality of Life in Postmenopausal Breast Cancer Women Undergoing Adjuvant Treatment with Aromatase Inhibitors. *Medicina* **2024**, *60*, 1893, doi:10.3390/medicina60111893.
 191. Nakamura, Z.M.; Small, B.J.; Zhai, W.; Ahles, T.A.; Ahn, J.; Artese, A.L.; Bethea, T.N.; Breen, E.C.; Cohen, H.J.; Extermann, M.; et al. Depressive Symptom Trajectories in Older Breast Cancer Survivors: The Thinking and Living with Cancer Study. *J Cancer Surviv* **2023**, doi:10.1007/s11764-023-01490-2.
 192. Zhang, Y.; Yu, G.; Bai, W.; Wu, S.; Geng, X.; Zhang, W.; Liu, Y.; Meng, Y.; Gao, J.; Li, W.; et al. Association of Depression and Sleep Quality with Frailty: A Cross-Sectional Study in China. *Front Public Health* **2024**, *12*, 1361745, doi:10.3389/fpubh.2024.1361745.

193. Buchmann, N.; Spira, D.; Norman, K.; Demuth, I.; Eckardt, R.; Steinhagen-Thiessen, E. Sleep, Muscle Mass and Muscle Function in Older People. *Dtsch Arztebl Int* **2016**, *113*, 253–260, doi:10.3238/arztebl.2016.0253.
194. Moreno-Tamayo, K.; Manrique-Espinoza, B.; Morales-Carmona, E.; Salinas-Rodríguez, A. Sleep Duration and Incident Frailty: The Rural Frailty Study. *BMC Geriatr* **2021**, *21*, 368, doi:10.1186/s12877-021-02272-0.
195. Olfati, M.; Samea, F.; Faghihroohi, S.; Balajoo, S.M.; Küppers, V.; Genon, S.; Patil, K.; Eickhoff, S.B.; Tahmasian, M. Prediction of Depressive Symptoms Severity Based on Sleep Quality, Anxiety, and Gray Matter Volume: A Generalizable Machine Learning Approach across Three Datasets. *EBioMedicine* **2024**, *108*, 105313, doi:10.1016/j.ebiom.2024.105313.
196. Cheval, B.; Maltagliati, S.; Sieber, S.; Cullati, S.; Sander, D.; Boisgontier, M.P. Physical Inactivity Amplifies the Negative Association between Sleep Quality and Depressive Symptoms. *Prev Med* **2022**, *164*, 107233, doi:10.1016/j.ypmed.2022.107233.
197. Cao, B.; Park, C.; Rosenblat, J.D.; Chen, Y.; Iacobucci, M.; Subramaniapillai, M.; Mansur, R.B.; Zuckerman, H.; Lee, Y.; McIntyre, R.S. Changes in Sleep Predict Changes in Depressive Symptoms in Depressed Subjects Receiving Vortioxetine: An Open-Label Clinical Trial. *J Psychopharmacol* **2019**, *33*, 1388–1394, doi:10.1177/0269881119874485.
198. Bei, B.; Ong, J.C.; Rajaratnam, S.M.W.; Manber, R. Chronotype and Improved Sleep Efficiency Independently Predict Depressive Symptom Reduction after Group Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *J Clin Sleep Med* **2015**, *11*, 1021–1027, doi:10.5664/jcsm.5018.
199. Duchesneau, E.D.; Reeder-Hayes, K.; Stürmer, T.; Kim, D.H.; Edwards, J.K.; Lund, J.L. Longitudinal Trajectories of a Claims-Based Frailty Measure during Adjuvant Chemotherapy in Women with Stage I-III Breast Cancer. *Oncologist* **2024**, *29*, e1291–e1301, doi:10.1093/oncolo/oyae092.
200. Zhai, C.; Yin, L.; Shen, J.; Dong, J.; Zheng, Y.; Pan, H.; Han, W. Association of Frailty with Mortality in Cancer Survivors: Results from NHANES 1999–2018. *Sci Rep* **2024**, *14*, 1619, doi:10.1038/s41598-023-50019-1.
201. Ezzatvar, Y.; Ramírez-Vélez, R.; Sáez de Asteasu, M.L.; Martínez-Velilla, N.; Zambom-Ferraresi, F.; Lobelo, F.; Izquierdo, M.; García-Hermoso, A. Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality in Adults Diagnosed with Cancer Systematic Review and Meta-Analysis. *Scand J Med Sci Sports* **2021**, *31*, 1745–1752, doi:10.1111/sms.13980.
202. Jauhari, Y.; Gannon, M.R.; Dodwell, D.; Horgan, K.; Tsang, C.; Clements, K.; Medina, J.; Tang, S.; Pettengell, R.; Cromwell, D.A. Addressing Frailty in Patients with Breast Cancer: A Review of the Literature. *European Journal of Surgical Oncology* **2020**, *46*, 24–32, doi:10.1016/j.ejso.2019.08.011.
203. Tsai, H.-H.; Yu, J.-C.; Hsu, H.-M.; Chu, C.-H.; Hong, Z.-J.; Feng, A.-C.; Fu, C.-Y.; Dai, M.-S.; Liao, G.-S. The Impact of Frailty on Breast Cancer Outcomes: Evidence from Analysis of the Nationwide Inpatient Sample, 2005-2018. *Am J Cancer Res* **2022**, *12*, 5589–5598.
204. Flaquer, A.; Frias, A.; Cacicedo, J. ¿Se Puede Optimizar El Tratamiento Adyuvante En Cáncer de Mama de Bajo Riesgo? *Revista de Senología y Patología Mamaria* **2023**, *36*, 100504, doi:10.1016/j.senol.2023.100504.
205. Braña-Marcos, B.; Carrera-Martínez, D.; De la Villa-Santoveña, M.; Avanzas-Fernández, S.; Gracia-Corbato, M.; Vegas-Pardavila, E. [Sociodemographic factors and satisfaction related to the care received by women with breast cancer. Multicentre study]. *Rev Calid Asist* **2012**, *27*, 30–37, doi:10.1016/j.cali.2011.07.005.
206. Aprilianto, E.; Lumadi, S.A.; Handian, F.I. Family Social Support and the Self-Esteem of Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy. *J Public Health Res* **2021**, *10*, 2234, doi:10.4081/jphr.2021.2234.

207. Coyne, E.; Heynsbergh, N.; Dieperink, K.B. Acknowledging Cancer as a Family Disease: A Systematic Review of Family Care in the Cancer Setting. *Eur J Oncol Nurs* **2020**, *49*, 101841, doi:10.1016/j.ejon.2020.101841.
208. Gilliss, C.L.; Pan, W.; Davis, L.L. Family Involvement in Adult Chronic Disease Care: Reviewing the Systematic Reviews. *J Fam Nurs* **2019**, *25*, 3–27, doi:10.1177/1074840718822365.
209. Ward, B.; Reupert, A.; McCormick, F.; Waller, S.; Kidd, S. Family-Focused Practice within a Recovery Framework: Practitioners' Qualitative Perspectives. *BMC Health Serv Res* **2017**, *17*, 234, doi:10.1186/s12913-017-2146-y.
210. Rhoda, D.A.; Murray, D.M.; Andridge, R.R.; Pennell, M.L.; Hade, E.M. Studies with Staggered Starts: Multiple Baseline Designs and Group-Randomized Trials. *Am J Public Health* **2011**, *101*, 2164–2169, doi:10.2105/AJPH.2011.300264.
211. Graham, J.E.; Karmarkar, A.M.; Ottenbacher, K.J. Small Sample Research Designs for Evidence-Based Rehabilitation: Issues and Methods. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* **2012**, *93*, S111–S116, doi:10.1016/j.apmr.2011.12.017.
212. Lin, C.; Cheng, A.S.K.; Nejati, B.; Imani, V.; Ulander, M.; Browall, M.; Griffiths, M.D.; Broström, A.; Pakpour, A.H. A Thorough Psychometric Comparison between Athens Insomnia Scale and Insomnia Severity Index among Patients with Advanced Cancer. *Journal of Sleep Research* **2020**, *29*, e12891, doi:10.1111/jsr.12891.
213. Pamoukdjian, F.; Laurent, M.; Martinez-Tapia, C.; Rolland, Y.; Paillaud, E.; Canoui-Poitaine, F. Frailty Parameters, Morbidity and Mortality in Older Adults with Cancer: A Structural Equation Modelling Approach Based on the Fried Phenotype. *JCM* **2020**, *9*, 1826, doi:10.3390/jcm9061826.
214. Savard, M.-H.; Savard, J.; Simard, S.; Ivers, H. Empirical Validation of the Insomnia Severity Index in Cancer Patients: INSOMNIA SEVERITY INDEX AND CANCER. *Psycho-Oncology* **2005**, *14*, 429–441, doi:10.1002/pon.860.
215. Yusuf, M.; Recklitis, C.; Zhou, E.S.; Bethea, T.N.; Rosenberg, L. A Population-based Psychometric Analysis of the Insomnia Severity Index in Black Women with and without a History of Cancer. *Journal of Sleep Research* **2022**, *31*, e13421, doi:10.1111/jsr.13421.
216. Cheung, D.S.T.; Ho, M.-H.; Chau, P.H.; Yu, D.S.F.; Chan, W.L.; Soong, S.I.; Woo, J.; Lin, C.C. Screening for Frailty Using the FRAIL Scale in Older Cancer Survivors: A Cross-Sectional Comparison With the Fried Phenotype. *Seminars in Oncology Nursing* **2024**, *40*, 151617, doi:10.1016/j.soncn.2024.151617.
217. El Haddad, K.; Rolland, Y.; Gérard, S.; Mourey, L.; Sourdet, S.; Vellas, B.; Stephan, E.; Abellan Van Kan, G.; De Souto Barreto, P.; Balardy, L. No Difference in the Phenotypic Expression of Frailty among Elderly Patients Recently Diagnosed with Cancer vs Cancer Free Patients. *The Journal of nutrition, health and aging* **2020**, *24*, 147–151, doi:10.1007/s12603-019-1293-8.
218. Koloski, N.A.; Smith, N.; Pachana, N.A.; Dobson, A. Performance of the Goldberg Anxiety and Depression Scale in Older Women. *Age Ageing* **2008**, *37*, 464–467, doi:10.1093/ageing/afn091.
219. Annunziata, M.A.; Muzzatti, B.; Altoè, G. Defining Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Structure by Confirmatory Factor Analysis: A Contribution to Validation for Oncological Settings. *Annals of Oncology* **2011**, *22*, 2330–2333, doi:10.1093/annonc/mdq750.
220. Härter, M.; Woll, S.; Wunsch, A.; Bengel, J.; Reuter, K. Screening for Mental Disorders in Cancer, Cardiovascular and Musculoskeletal Diseases: Comparison of HADS and GHQ-12. *Soc Psychiat Epidemiol* **2006**, *41*, 56–62, doi:10.1007/s00127-005-0992-0.
221. Rodgers, J.; Martin, C.R.; Morse, R.C.; Kendell, K.; Verrill, M. An Investigation into the Psychometric Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale in

Patients with Breast Cancer. *Health Qual Life Outcomes* **2005**, 3, 41,
doi:10.1186/1477-7525-3-41.

ANEXOS

ANEXO 1: PUNTOS DE CORTE ESCALAS, SÍNDROME METABÓLICO Y SÍNDROME DE FRAGILIDAD

<i>Puntos de corte escalas. Fuente: Elaboración propia.</i>		
Escalas	Miden	Puntos de corte
Cuestionario de Adherencia a la Dieta Mediterránea (Martínez-González et al., 2015)	Adherencia a la dieta mediterránea	≤ 8 Baja adherencia > 8 Alta adherencia
Atenas (Gómez-Benito et al., 2011) (Soldatos et al., 2000)	Insomnio	≤ 5 No insomnio > 5 Sí insomnio
Goldberg ansiedad (Goldberg et al., 1988)	Ansiedad	≤ 3 No ansiedad > 3 Sí ansiedad
Goldberg depresión (Goldberg et al., 1988)	Depresión	≤ 1 No depresión > 1 Sí depresión
Fragilidad (Fried et al., 2001) Robusto: 0 criterios Pre-frágil: 1-2 criterios Frágil: ≥ 3 criterios	Pérdida de peso	4,5kg de peso perdidos en el último año de manera involuntaria o $K \geq 0,05$ = fragilidad
Pregunta de fragilidad autopercebida		0-1 No fragilidad ≥ 2 Sí fragilidad
Actividad física (mujer)		Kcal de actividad física por semana < 270 = fragilidad
Tiempo (segundos) de marcha (4,6 metros) según altura (mujer)		Alt. ≤ 159 cm ≥ 7 seg. Alt. > 159 cm ≥ 6 seg.
Fuerza de agarre (kg) según IMC (mujer)		IMC $\leq 23 \leq 17$ IMC $23,1-26 \leq 17,3$ IMC $26,1-29 \leq 18$ IMC $> 29 \leq 21$

Puntos de corte en mujeres de SM. Fuente: Criterios de NCEP-ATP III

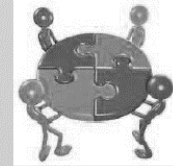
Variables	Puntos de corte
Perímetro abdominal	> 88 cm
Triglicéridos	150 mg/dL
HDL	< 50 mg/dL
Tensión Arterial	Tensión Arterial Sistólica 130 y/o Tensión Arterial Diastólica 85 mmHg
Glucosa en ayunas	110 mg/dL

ANEXO 2: ESTRUCTURA TIPO SESIONES EDUCACIÓN PARA LA SALUD

Ejemplo: Salud mental

SESIÓN DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD: SALUD MENTAL

ESTRUCTURA DE LA SESIÓN



1. Contenidos:

- 1.1. **Herramientas** de salud mental dentro y fuera del equipo servicio de oncología.
- 1.2. Repercusión del **diagnóstico, intervención y tratamiento** en el estado anímico.
- 1.3. **Conductas saludables** en salud mental.
- 1.4. Relación entre **hábitos de vida** saludable en el estado anímico. Especial atención en el ejercicio físico.

SESIÓN DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD: SALUD MENTAL

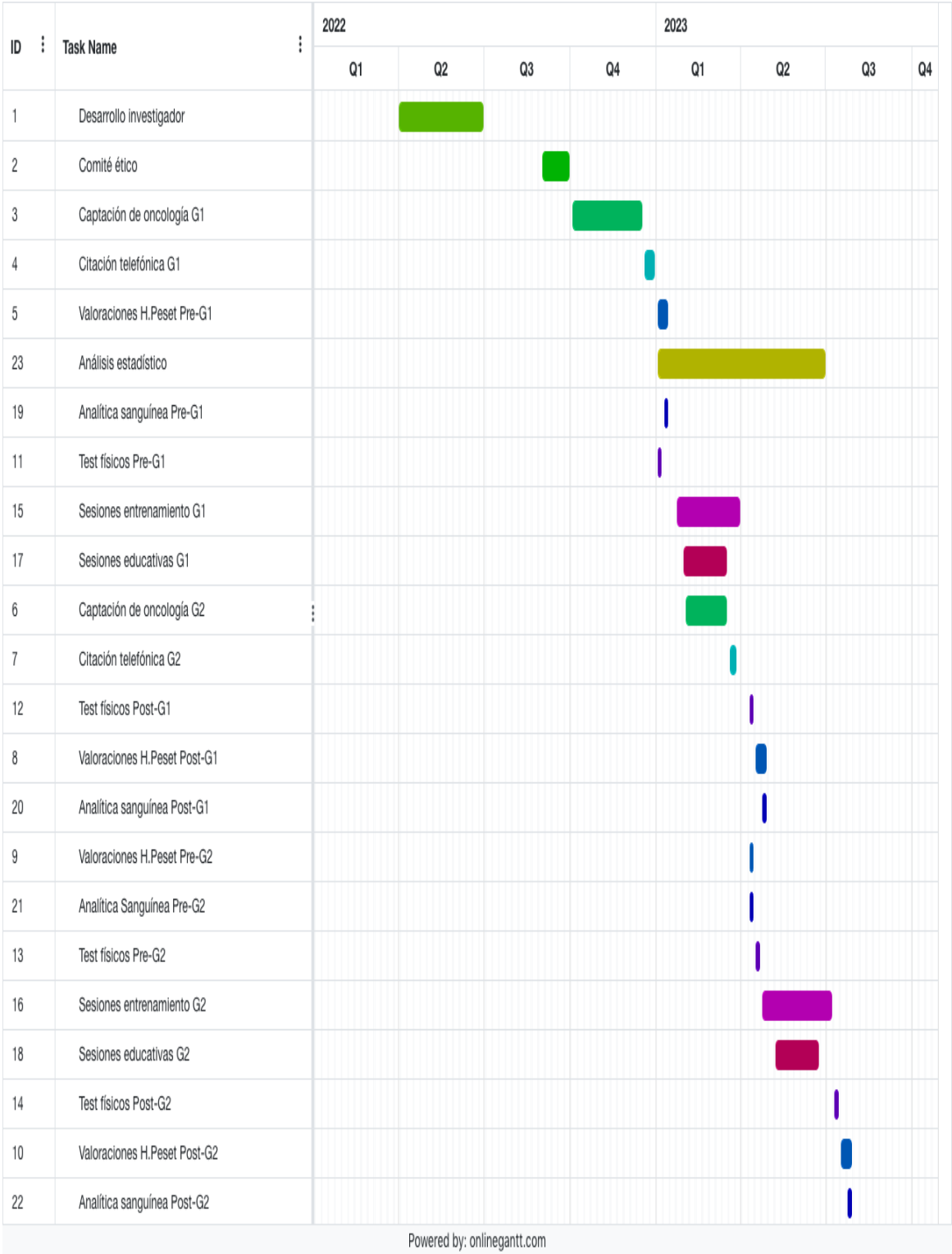
ESTRUCTURA DE LA SESIÓN

2. Debate abierto:



- 2.1. Experiencia positiva vs negativa, y estrategias útiles. Estoicismo, relativización paso del tiempo. Conocimiento de mi física y química. Y de mi mochila.
- 2.2. Facilitadores y obstaculizadores. Culturales, personales y familiares.
- 2.3. Experiencias personales en salud mental objetivos personales planteados.

ANEXO 3: DIAGRAMA DE GANTT EJEMPLO DINÁMICA DE INTERVENCIÓN DE CADA GRUPO Y TRANSICIÓN ENTRE GRUPOS



ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título	Intervención comunitaria de ejercicio físico y educación para la salud en mujeres mayores de 60 años después de un cáncer de mama: un estudio piloto.
Investigador principal	Dra. María Dolores Torregrosa y Dr.Omar Cauli
Promotor	Dra. María Dolores Torregrosa y Dr.Omar Cauli
Centro	HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET DE VALENCIA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Teléfono de contacto	Oncología Médica - 963189185 / 963188970

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un *estudio de investigación* en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitari Dr. Peset de València, de acuerdo a la legislación vigente y las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

3. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de este proyecto de investigación es estudiar los efectos de un programa multimodal de ejercicio físico y educación a la salud en mujeres que han tenido una neoplasia localizada de mama sobre la clínica, la función física y muscular, la calidad de vida y los marcadores plasmáticos relacionados.

4. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se propone su inclusión en un estudio de investigación titulado: Intervención comunitaria de ejercicio físico y educación para la salud en mujeres mayores con neoplasia de mama: un estudio piloto.

Se pretenden incluir mujeres diagnosticadas de neoplasia de mama, mayores o iguales a 60 años, intervenidas quirúrgicamente y con enfermedad localizada.

5. ACTIVIDADES DEL ESTUDIO

Además de todas las exploraciones que se practican como parte del seguimiento habitual de la neoplasia de mama se realizará:

Cuestionarios calidad de vida: mediante dos cuestionarios autoadministrados EORTC QLQ - BR23 y FACT-B que la paciente tendrá que rellenar y entregar. Se realizará la valoración del insomnio mediante la escala Atenas, la ansiedad y depresión mediante la escala Goldberg, la Adherencia a la Dieta Mediterránea, la fragilidad mediante el fenotipo de Fried (Fried et al., 2001) y el estado de salud autopercebido mediante el EQ-5D.

Pruebas físicas sarcopenia: se medirá la masa muscular mediante impedancia bioeléctrica, la velocidad de la marcha y la fuerza muscular se medirá mediante un dinamómetro de agarre. La prueba se repetirá 2 veces durante un período de 5 minutos, registrándose el valor medio de las medidas.

Extracción muestra sangre: para las determinaciones analíticas se medirá el hemograma y varios parámetros bioquímicos (glucosa, urea, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, proteínas totales, creatinina, filtrado glomerular, calcio, sodio, potasio, transaminasas GOT y GPT, vitamina D (como 25OHD), proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina, CPK, vitamina B12, ácido fólico y hierro) en el laboratorio clínico perteneciente al Hospital Universitario Dr. Peset.

Estas exploraciones se realizarán en dos momentos: en la inclusión, previo al inicio del programa, y tras el fin del programa de ejercicio.

6. NÚMERO DE PACIENTES A INCLUIR:

Se estima para este estudio piloto una muestra de 30-50 pacientes.

7. RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN

En este estudio no se va a modificar el tratamiento que se ha decidido administrarle, ni se influirá en el tratamiento médico habitual. El programa de ejercicio será un añadido al mismo.

8. POSIBLES BENEFICIOS

Todos los datos obtenidos serán empleados con fines exclusivamente de investigación.

Con este estudio se pretende tener un conocimiento más amplio de las características funcionales y de calidad de vida de la población diagnosticada de cáncer de mama, así como del efecto que puede generar un programa de ejercicio físico controlado y específico y la educación para la salud sobre sus parámetros clínicos, la función física y muscular, y los marcadores plasmáticos, así como sobre su calidad de vida.

9. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Además de los derechos anteriormente citados, y en aplicación del Reglamento (UE) 2016/679 de Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos, ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio.

Si deja de participar en el estudio, los datos obtenidos no se pueden eliminar para así garantizar la validez de la investigación. Así mismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Tanto el Centro, como los investigadores, son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle; los investigadores del estudio tampoco conocerán dicha información. Se ha designado a una persona ajena al estudio, dentro del servicio de Oncología médica del Hospital Universitario Doctor Peset como persona encargada de la custodia de datos referentes a la identificación de los pacientes.

Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación y los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio hasta 5 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el

centro para el cuidado de su salud o para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la Unión Europea, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos.

10. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

11. DATOS DE CONTACTO

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con el teléfono facilitado de Oncología Médica o bien con MARIA DOLORES TORREGROSA.

12. DUDAS FRECUENTES SOBRE EL PROGRAMA

Sesiones y duración

El programa constará de sesiones de ejercicio físico y una intervención educativa. Las sesiones de ejercicio tendrán una duración de 12 semanas con 2 sesiones de ejercicio a la semana (en total 24 sesiones).

Se realizará una selección de ejercicios que irán cambiando cada 2 sesiones, incrementándose la intensidad de semana en semana. Cada sesión tendrá una duración de 60 min. Se combinarán ejercicios de fuerza como ejercicios para la mejora cardiovascular y la coordinación.

Intervención educativa: se trata de 6 talleres de 60 minutos de duración sobre pautas de actividad física, así como pautas alimentarias saludables para la población general y las pacientes con cáncer y recibirá información sobre los factores de riesgo del cáncer de mama y sobre los factores preventivos.

Material necesario

Se utilizarán bandas elásticas como material principal

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título	Intervención comunitaria de ejercicio físico y educación para la salud en mujeres mayores después de un cáncer de mama: un estudio piloto.
---------------	---

Yo, _____

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado con _____
- ☐ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
- Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado.
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio. Firma del participante.

Firma y nombre del participante
Fecha: ____/____/____

Firma y nombre del investigador
Fecha: ____/____/____

* Cuando se obtenga el CI en personas con capacidad modificada para dar su CI.

Firma del representante
legal, familiar o persona
vinculada de hecho
Fecha: ____/____/____

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

ANEXO 5: DOCUMENTO VALORACIÓN A PACIENTES

Intervención comunitaria de ejercicio físico y educación para la salud en mujeres mayores con neoplasia de mama: un estudio piloto

Intervención comunitaria de ejercicio físico y educación para la salud en mujeres mayores con neoplasia de mama

Datos socio-demograficos

CODIGO REGISTRO		FECHA		CENTRO/LUGAR ENTREVISTA	
		/ /			
		NOMBRE y APELLIDOS		Fecha Diagnostico Cáncer	Nacionalidad
CIUDAD DOMICILIO ACTUAL	TELEFONO CONTACTO	FECHA NACIMIENTO	NIVEL DE ESTUDIOS MAXIMO ALCANZADOS		
		__/__/__	1.Sin estudios (no acaba primaria) ☐ 2- Primaria ☐ 3- Secundaria ☐ 4- Universitario ☐		
SIT. LABORAL		E. CIVIL	CONVIVENCIA		
1- JUBILADO ☐ 2- En activo ☐ 3-OTROS ☐		1-OCASADO/A 2- ☐ VIUDO/A 3.0 DIVORCIADO/A 4.0 EN PAREJA S- ☐ OTROS:	1- OSOLO 2- OPAREJA 3- OFAMILIA 4-0 RESIDENCIA 5-00TROS:		
Profesión (Actual o la de su vida laboral):					

TA(mmHg) TAS TAD

INDICE DE FRAGILIDAD

PERDIDA DE PESO					
PESO HABITUAL	PESO ACTUAL	TALLA	% MASA MAGRA	PERÍMETRO ABDOMINAL	PERDIDA PESO ULTIMO AÑO
			% MASA GRASA	IMC	OSI ☐ NO

FATIGA

¿Con qué frecuencia a la semana, TODO NUNCA: A VECES: A MENUDO: SIEMPRE:

LO QUE HACE LE SUPONE SENSACIÓN DE
FATIGA?

Do

(1-2 VECES
/SEMANA)

01

(3-4 VECES
/SEMANA)

02

(CASI TODOS LOS DIAS)

03



—

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días realizó actividades físicas intensas tales como levantar cargas pesadas, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o pedalear en bicicleta de forma intensa?

_____ días por semana ☐ Ninguna actividad física intensa e) Vaya a la pregunta 3

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

_____ horas por día _____ minutos por día ☐ No sabe/ No está seguro

Piense en todas las actividades **MODERADAS** que usted realizó en los **últimos / días**. Las actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades moderadas como transportar pesos livianos, pedalear en bicicleta a velocidad normal o jugar dobles a tenis? No incluya caminar.

_____ días por semana ☐ Ninguna actividad física moderada e) Vaya a la pregunta 5

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

_____ horas por día _____ minutos por día ☐ No sabe/ No está seguro

Piense en el tiempo que usted dedicó a CAMINAR en los **últimos / días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

_____ días por semana ☐ Ninguna caminata e) Vaya a la pregunta 7

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

_____ horas por día _____ minutos por día ☐ No sabe/ No está seguro

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted **SENTADO** durante los días laborables de los últimos 7 días. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en automóvil o autobús, sentado o acostado mirando la televisión.

7. Durante los últimos 7 días ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?

_____ horas por día _____ minutos por día ☐ No sabe/ No está seguro

TIEMPO DE DESPLAZAMIENTO

MUJER CON ALTURA? 1.73

A LA VELOCIDAD HABITUAL

TIEMPO QUE TARDA
EN DESPLAZARSE 4,6
METROS

TIEMPO (SG):

¿EL TIEMPO ES? 7
SEG?: 0
SI

☐ NO

M
U
J
E
R
C
O
N
A
L
T
U
R
A
(
1
.
7
3

TIEMPO (SG):

¿EL TIEMPO ES? 6
SEG?: 0
SI

O NO

FUERZA MUSCULAR

□UJER: □ANO DERECHA 1:

2:

3:

□AYOR VALOR:

□UJER: □ANO IZQUIERDA

1:

2:

3:

□AYOR VALOR:

AUTOPERCEPCION DE LA SALUD

Puntúe del 0 al 10, la nota que considera que tiene su actual estado de salud
(un 0 significa que nadie puede estar peor que usted; un 10 significa que nadie puede
estar mejor que usted)

{1-10}

ESCALA DE ATENAS

1- **Inducción del dormir** (tiempo que le toma quedarse dormido una vez acostado).

- 0. Ningún problema
- 1. Ligeramente retrasado.
- 2. Marcadamente retrasado.
- 3. Muy retrasado o no durmió en absoluto.

2- **Despertares durante la noche.**

- 0. Ningún problema.
- 1. Problema menor
- 2. Problema considerable.
- 3. Problema serio o no durmió en absoluto

3- **Despertar final más temprano de lo deseado.**

- 0. No más temprano.
- 1. Un poco más temprano.
- 2. Marcadamente más temprano.
- 3. Mucho más temprano o no durmió en lo absoluto.

4- **Duración total del dormir.**

- 0. Suficiente.
- 1. Ligeramente insuficiente.
- 2. Marcadamente insuficiente.
- 3. Muy insuficiente o no durmió en absoluto.

5- **Calidad general del dormir** (no importa cuánto tiempo durmió usted).

- 0. Satisfactoria.
- 1. Ligeramente insatisfactoria.
- 2. Marcadamente insatisfactoria.
- 3. Muy insatisfactoria o no durmió en absoluto.

6- **Sensación de bienestar durante el día.**

- 0. Normal.
- 1. Ligeramente disminuida.
- 2. Marcadamente disminuida.
- 3. Muy disminuida.

7- **Funcionamiento (físico y mental) durante el día.**

- 0. Normal.
- 1. Ligeramente disminuido.
- 2. Marcadamente disminuido.
- 3. Muy disminuido.

8- **Somnolencia durante el día.**

- 0. Ninguna.
 - 1. Leve.
 - 2. Considerable.
 - 3. Intensa.
-

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA

Asigne un 1 o un 0 a cada pregunta según lo que se haga habitualmente en su casa.

Al final sume todos los puntos:

Nº	PREGUNTA	MODO DE VALORACIÓN	PUNTOS
1	¿Usa usted el aceite de oliva como principal grasa para cocinar?	Si = 1 punto No = 0 puntos	
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Cuatro o más cucharadas = 1 punto Menos de dos cucharadas = 0 puntos	
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día ? (las guarniciones o acompañamientos contabilizan como ½ ración) 1 ración = 200 gr	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas) = 1 punto Menos de dos raciones = 0 puntos	
4	¿Cuántas piezas de fruta consume al día ?	Tres o más al día = 1 punto Menos de tres = 0 puntos	
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr)?	Menos de una al día = 1 punto Una o más de 1 ración al día = 0 puntos	
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (una porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de una al día = 1 punto Una o más de 1 ración al día = 0 puntos	
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día ?	Menos de una al día = 1 punto Una o más de 1 al día = 0 puntos	
8	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	Tres o más por semana = 1 punto Menos de tres a la semana = 0 puntos	
9	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado o 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana = 1 punto Menos de tres a la semana = 0 puntos	
10	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana ?	Menos de dos por semana = 1 punto Dos o más a la semana = 0 puntos	
11	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	Tres o más por semana = 1 punto Menos de tres a la semana = 0 puntos	
12	¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100-150 gr)?	Si = 1 punto No = 0 puntos	
13	¿Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana = 1 punto Menos de dos a la semana = 0 puntos	
RESULTADO FINAL, PUNTUACIÓN TOTAL			

* Guía “Recomendaciones sobre hábitos saludables en atención primaria”. Cuestionario modificado de la versión de 14 ítems validado en español por Schröder et al (2011). La modificación ha consistido en la eliminación del zumo natural del ítem nº4 relacionado con el consumo de fruta y del ítem completo nº8 relacionado con el consumo de vino, junto a leves modificaciones y añadidos del texto para facilitar su cumplimentación

INTERPRETACIÓN DEL CUESTIONARIO. Si la puntuación total:

Es **menor de 8 puntos**, significa **baja adherencia**. Revise las preguntas con respuestas 0 e intente mejorar.

Es **mayor de 8 puntos**, significa **buena adherencia**. Mantenga este tipo de alimentación y procure que las raciones no sean muy grandes,

ESCALA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN DE GOLDBERG

SUBESCALA DE ANSIEDAD

- | | Sí | No |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?..... | ☐ | ☐ |
| 2. ¿Ha estado muy preocupado por algo?..... | ☐ | ☐ |
| 3. ¿Se ha sentido muy irritable?..... | ☐ | ☐ |
| 4. ¿Ha tenido dificultad para relajarse?..... | ☐ | ☐ |

Subtotal

(Si hay 2 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)

- | | Sí | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 5. ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?..... | ☐ | ☐ |
| 6. ¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca?..... | ☐ | ☐ |
| 7. ¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? (síntomas vegetativos) | ☐ | ☐ |
| 8. ¿Ha estado preocupado por su salud?..... | ☐ | ☐ |
| 9. ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido?..... | ☐ | ☐ |

TOTAL ANSIEDAD

SUBESCALA DE DEPRESIÓN

- | | Sí | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. ¿Se ha sentido con poca energía?..... | ☐ | ☐ |
| 2. ¿Ha perdido Ud. su interés por las cosas?..... | ☐ | ☐ |
| 3. ¿Ha perdido la confianza en sí mismo?..... | ☐ | ☐ |
| 4. ¿Se ha sentido Ud. desesperanzado, sin esperanzas?..... | ☐ | ☐ |

Subtotal

(Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar)

- | | Sí | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?..... | ☐ | ☐ |
| 6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)..... | ☐ | ☐ |
| 7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano? | ☐ | ☐ |
| 8. ¿Se ha sentido Ud. enlentecido? | ☐ | ☐ |
| 9. ¿Cree Ud. que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas? | ☐ | ☐ |

TOTAL DEPRESIÓN

EQ - 5D

Cuestionario de Salud

Versión en español para US

(Spanish version for the US)

Marque con una cruz como esta ☒ la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar ☐
- Tengo algunos problemas para caminar ☐
- Tengo que estar en la cama ☐

Cuidado-Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal ☐
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo ☐
- Soy incapaz de lavarme o vestirme solo ☐

Actividades de Todos los Días (ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días ☐
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días ☐
- Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días ☐

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar ☐
- Tengo moderado dolor o malestar ☐
- Tengo mucho dolor o malestar ☐

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso/a ni deprimido/a ☐
- Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a ☐
- Estoy muy ansioso/a o deprimido/a ☐

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice “su estado de salud hoy,” hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

**Su estado
de salud
hoy**

Mejor estado
de salud
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

0

Peor estado
de salud
imaginable

3

Como las respuestas son anónimas, la información personal que le pedimos a continuación nos ayudará a valorar mejor las respuestas que nos ha dado.

1. ¿Tiene usted experiencia en enfermedades graves?
(conteste a las tres situaciones)

	Sí	No
<i>en usted mismo</i>	☐	☐
<i>en su familia</i>	☐	☐
<i>en el cuidado de otros</i>	☐	☐

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA

2. ¿Cuántos años tiene?

3. Es usted:

Varón	Mujer
☐	☐

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA

4. Es usted:

<i>fumador</i>	☐
<i>ex-fumador</i>	☐
<i>nunca ha fumado</i>	☐

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA

5. ¿Trabaja o ha trabajado en
servicios de salud o sociales?

Sí	No
☐	☐

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA

Si ha contestado sí, en calidad de qué?

6. ¿Cuál es su principal actividad actual?

<i>empleado o trabaja para si mismo</i>	☐
<i>retirado o jubilado</i>	☐
<i>tareas domésticas</i>	☐
<i>estudiante</i>	☐
<i>buscando trabajo</i>	☐

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA

otros (por favor especifique) ☐

7. ¿Nivel de estudios completados?

Leer y escribir	☐
Elementaria, intermediaria	☐
Secundaria, vocacional	☐
Universidad	☐

POR FAVOR
PONGA UNA CRUZ
EN LA CAJITA

8. Si conoce su código postal, por favor escríbalo aquí:



EORTC QLQ-C30 (versión

3)

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay contestaciones "acertadas" o "desacertadas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor ponga sus iniciales:

Su fecha de nacimiento (día, mes, año):

n**n**

Fecha de hoy (día, mes, año):

31 **n****n**

	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>largo</u> ?	1	2	3	4
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo <u>corto</u> fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, asearse o ir al servicio?	1	2	3	4

Durante la semana pasada:

	En absoluto	Un poco	Bastante e	Mucho
6. ¿Ha tenido algún impedimento para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?	1	2	3	4
7. ¿Ha tenido algún impedimento para realizar sus aficiones u otras actividades de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Tuvo sensación de "falta de aire" o dificultad para respirar?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesitó parar para descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?	1	2	3	4

12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Le ha faltado el apetito?	1	2	3	4
14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñado/a?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades <u>sociales</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

Por favor en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1 2 3 4 5 6 7

Pésima

Excelente



EORTC QLQ - BR23

Las pacientes a veces dicen que tienen los siguientes síntomas o problemas. Por favor indique hasta qué punto ha experimentado usted estos síntomas o problemas durante la semana pasada.

Durante la semana pasada:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Tuvo la boca seca?	1	2	3	4
32. ¿Tenían la comida y la bebida un sabor diferente al habitual?	1	2	3	4
33. ¿Le dolieron los ojos, se le irritaron o le lloraron?	1	2	3	4
34. ¿Se le cayó algo de pelo?	1	2	3	4
35. Conteste a esta pregunta sólo si le cayó algo de pelo: ¿Se sintió preocupada por la caída del pelo?	1	2	3	4
36. ¿Se sintió enferma o mal?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido subidas repentinas de calor en la cara o en otras partes del cuerpo?	1	2	3	4
38. ¿Tuvo dolores de cabeza?	1	2	3	4
39. ¿Se sintió menos atractiva físicamente a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
40. ¿Se sintió menos femenina a consecuencia de su enfermedad o tratamiento?	1	2	3	4
41. ¿Le resultó difícil verse desnuda?	1	2	3	4
42. ¿Se sintió desilusionada con su cuerpo?	1	2	3	4
43. ¿Estuvo preocupada por su salud en el futuro?	1	2	3	4

Durante las últimas <u>cuatro</u> semanas:	En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
44. ¿Hasta qué punto estuvo interesada en el sexo?	1	2	3	4
45. ¿Hasta qué punto tuvo una vida sexual activa? (con o sin coito)	1	2	3	4
46. Conteste a esta pregunta sólo si tuvo actividad sexual: ¿Hasta qué punto disfrutó del sexo?	1	2	3	4

SPANISH (SPAIN)

Durante la semana pasada:

Durante la semana pasada:		En absoluto	Un poco	Bastante	Mucho
47.	¿Sintió algún dolor en el brazo o en el hombro?	1	2	3	4
48.	¿Se le hinchó el brazo o la mano?	1	2	3	4
49.	¿Tuvo dificultad para levantar el brazo o moverlo a los lados?	1	2	3	4
50.	¿Ha tenido algún dolor en la zona de su pecho afectado?	1	2	3	4
51.	¿Se le hinchó la zona de su pecho afectado?	1	2	3	4
52.	¿Sintió que la zona de su pecho afectado estaba más sensible de lo normal?	1	2	3	4
53.	¿Ha tenido problemas de piel en la zona de su pecho afectado (p.e. picor, sequedad, descamación)?	1	2	3	4

ANEXO 6: DOCUMENTO PRUEBAS FÍSICAS PRE Y POST INTERVENCIÓN

Test Mujeres INDIVIDUAL. VALORACIÓN

NOMBRE:

EDAD:

ALTURA:

[illegible]

ANEXO 7: MEMORIA SESIÓN MINDFULLNES

(Pongo música relajante con visuales de fondo para que las participantes comiencen a relajarse antes de empezar con la sesión.)

Primero quiero que cerréis los ojos. Poco a poco, intentad dejar la mente en blanco. Es difícil no pensar en nada, pero conforme os venga un pensamiento intrusivo a la cabeza dejadlo ir. Permitid que esos pensamientos lleguen y se vayan sin juicio ni crítica.

Toma dos respiraciones profundas. Nota como entra el aire a vuestros pulmones, se hinchan poco a poco, y se desinflan como un globo cuando soltamos el aire. Concéntrate en el movimiento de tu pecho con cada respiración, como este sube y baja. Al soltar el aire dejamos ir todo lo malo, los pensamientos, las preocupaciones.

(30 segundos de silencio)

Céntrate en todos los sentidos que te rodean. ¿Qué textura tocan tus manos? ¿Qué hueles? ¿Qué oyes?

(30 segundos de silencio)

Nota como cada parte de tu cuerpo se relaja. Los dedos de los pies...las piernas...las rodillas...la cadera...la espalda...las manos...los hombros...el cuello...la cara, la mandíbula...libera toda la tensión, estás en un espacio seguro en tu mente.

(30 segundos de silencio)

Ahora entras en una sala de cine, no hay nadie en la sala, solo tú. Te sientas en una butaca, vas a ver una película de tu vida, de tus experiencias. No vas a juzgar lo que ves, solo eres una espectadora que ve las imágenes pasar desde fuera. La pantalla se enciende y las imágenes que aparecen son las de un momento malo de tu vida. Uno de esos momentos de los que pensabas que no ibas a salir. No juzgo lo que he hecho ni lo que ha pasado, no le pongo etiqueta a esta parte de mi vida.

(30 segundos de silencio)

La pantalla se queda en negro, y las siguientes imágenes que aparecen son las de un momento muy feliz, un momento en el que sentías que podías con todo y nada de lo que se pudiera poner en tu camino iba a arruinar lo bien que te sentías. Piensa en esas emociones positivas.

(30 segundos de silencio)

Ahora piensa en el presente, en cómo te sientes ahora mismo, no ayer ni hace media hora, en este mismo momento. Lleva la atención a tus emociones, dándote cuenta de si son agradables o desagradables. Céntrate en cómo percibes este programa, tus compañeras, la mejora del día a día. Vamos a apreciar si me siento más empoderada, más capaz de hacer las cosas.

(Cerramos con la misma parte del inicio)

Vuelves de nuevo a la butaca del cine. Sientes que no te has juzgado, no te has sentido presionada ni criticada. Reconoce tus emociones y acéptalas.

Volvemos a dejar la mente en blanco, dejamos ir a los pensamientos intrusivos. Toma dos respiraciones profundas. Nota como entra el aire a vuestros pulmones, se hinchan poco a poco, y se desinflan como un globo cuando soltamos el aire. Concéntrate en el movimiento de tu pecho con cada respiración, como este sube y baja. Inspiramos aire puro y limpio, soltamos el aire y al hacerlo sentimos como liberamos tensión.

(30 segundos de silencio)

Céntrate en todos los sentidos que te rodean. ¿Qué textura tocan tus manos? ¿Qué hueles? ¿Qué oyes?

(30 segundos de silencio)

Nota como cada parte de tu cuerpo se relaja. Los dedos de los pies...las piernas...las rodillas...la cadera...la espalda...las manos...los hombros...el cuello...la cara...libera toda la tensión, estás en un espacio seguro en tu mente. Con cada respiración tu cuerpo se relaja más.

Poco a poco, movemos las manos. Los pies. Vamos abriendo los ojos, sin prisa. Nos ponemos de pie despacio. Para terminar, vamos a tomar otras tres respiraciones profundas. Cuando inspiramos subimos los brazos, notando como se estira nuestro cuerpo. Al expirar bajamos los brazos.

ANEXO 8: GUIÓN ENTREVISTA CUALITATIVA

Clima - Romper el hielo:

- *Ahora recibe un tratamiento farmacológico para evitar recaídas de cáncer de mama. ¿Cómo diría que está siendo su experiencia con este tratamiento hormonal?*
- *¿Cómo ha cambiado su vida a raíz de estos tratamientos?*

Cambios e impacto:

Físico

- *¿Cuáles han sido los cambios físicos que usted relaciona con el tratamiento hormonal?*
- *¿Cómo había actuado frente a dichos cambios físicos antes de este programa?*
- *¿Cómo está impactado el programa multimodal de ejercicio físico y educación para la salud en los síntomas y cambios físicos detectados desde su inicio con el tratamiento hormonal?*

Emocionales y psicológicos:

- *¿Cuáles diría que han sido los cambios emocionales o psicológicos que usted relaciona con el tratamiento hormonal?*
- *¿Cómo fue la atención ordinaria recibida por parte del equipo sanitario antes del programa respecto a esta área?*
- *¿Qué efectos percibe que está teniendo el programa en el que está participando en su salud mental en general y en los cambios percibidos desde que lleva la hormonoterapia?*

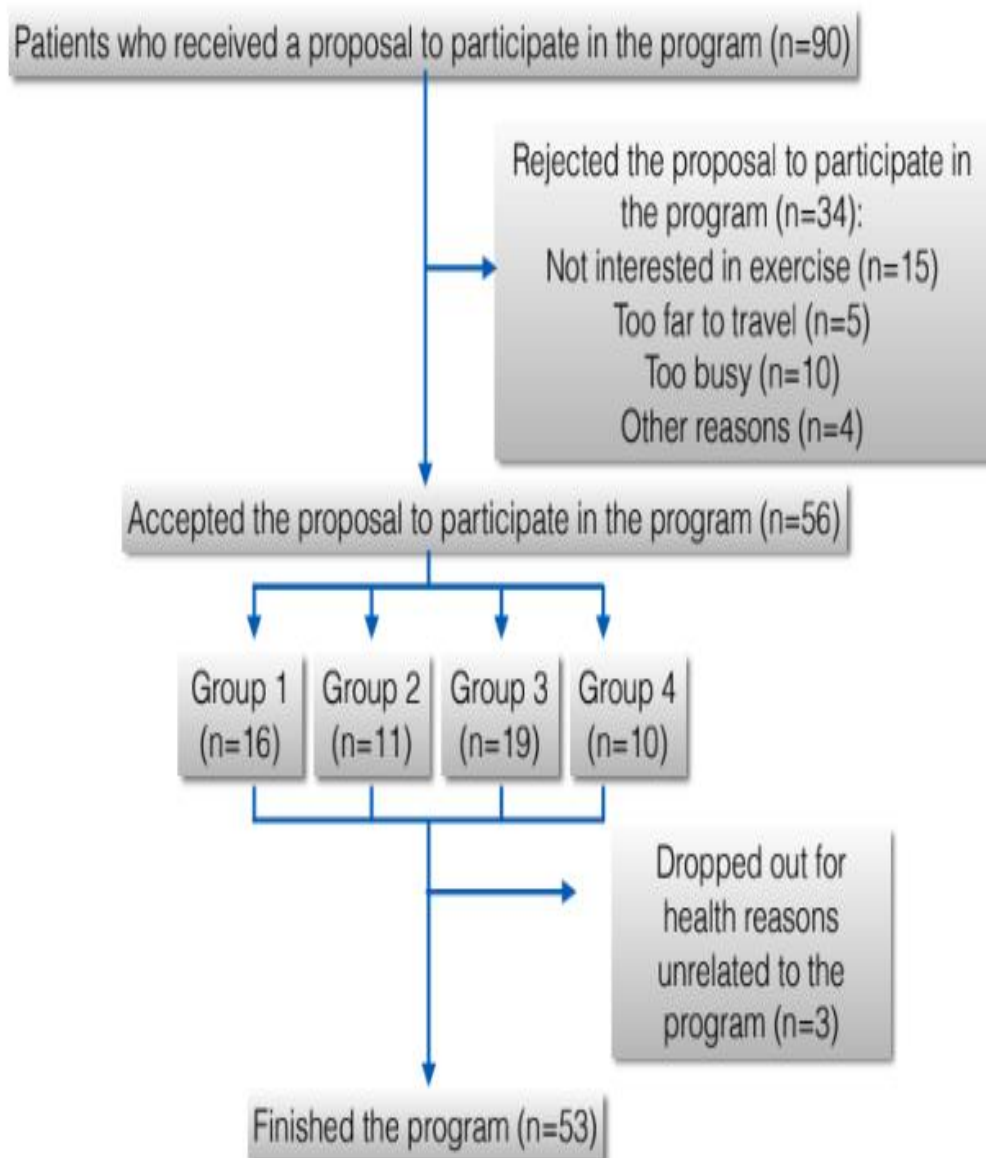
Experiencia con profesionales:

- *¿Cómo diría que ha sido su experiencia con los y las profesionales que le atienden?*
- *¿Qué puede contarnos sobre la información y atención recibida durante su atención ordinaria antes del programa?*
- *¿Y respecto a los talleres de educación para la salud del programa?*

Apoyo en el entorno personal:

- *¿Cómo percibe que ha sido el apoyo recibido por parte de su familia?*
- *¿Qué cambios ha habido en las dinámicas familiares durante el programa?*
- *¿De qué manera le han reforzado o dificultado el proceso?*

ANEXO 9: DIAGRAMA DE PARTICIPACIÓN DE PACIENTES



ANEXO 10: DOCUMENTO COMITÉ ÉTICO HOSPITALARIO APROBADO POR HOSPITAL DR. PESET



GENERALITAT
VALENCIANA



DEPARTAMENT DE SALUT DE VALÈNCIA
DOCTOR PESET

Departament de Salut de València - Doctor Peset

A/A.: Dra. M^a Dolores Torregrosa
(Oncología), Dr. Sergio Pascual
(Oncología) y Dr. Omar Cauli (UV)

Título: .- Intervención comunitaria de ejercicio físico y educación para la salud en mujeres mayores después de un cáncer de mama: un estudio piloto.

Proyecto de investigación

Código CEIm: 102.22

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCTOR PESET DE VALENCIA

D. Jose Luis Rodrigo Pérez, Vicepresidente del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia

CERTIFICA:

Que este Comité, en la reunión ordinaria celebrada el día 26 de Octubre de 2022, ha evaluado la propuesta del proyecto de investigación del estudio arriba referenciado.

Y se aprueba condicionado a:

Sobre el título: cambiar "mayores" por "jóvenes de más de 60 años"

Con respecto a la Hoja de información al paciente:

Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.

C/ San Lázaro s/n. Edificio CIPS 1ª Planta. Valencia 46017. Teléfono 96.3131652
Correo electrónico ceic_peset@gva.es.

Departament de Salut de València - Doctor Peset

HIP: falta promotor, nº de mujeres a incluir.

En el apartado CONFIDENCIALIDAD, donde dice, "...datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años...", debe decir, "hasta 5 años..."

Donde dice "El investigador e investigadores colaboradores están obligados...", debe decir: "El investigador y el promotor están obligados..."

Valencia 4 de Noviembre de 2022

Fdo.: Dr. Jose Luis Rodrigo Pérez



