

Artículo original

Evaluación de la función diastólica mediante *strain* de la aurícula izquierda en largos supervivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil

Consuelo Fernández-Avilés^{a,b,1}, Rafael González-Manzanares^{a,b,1,*}, Soledad Ojeda^{a,b}, José R. Molina^c, Gloria Heredia^{a,b}, Adriana Resúa^{a,b}, Francisco Hidalgo^{a,b}, José López-Aguilera^{a,b}, Dolores Mesa^{a,b}, Manuel Anguita^{a,b}, Juan C. Castillo^{a,b,2} y Manuel Pan^{a,b,2}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMBIC), Córdoba, España

^c Servicio de Hematología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Historia del artículo:

Recibido el 26 de enero de 2023

Aceptado el 12 de mayo de 2023

On-line el 26 de julio de 2023

Palabras clave:

Cardio-oncología

Cardiotoxicidad

Disfunción diastólica

Strain de la aurícula izquierda

Ecocardiografía

Supervivientes a cáncer infantil

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los supervivientes a un cáncer infantil expuestos a tratamientos cardiotóxicos podrían tener un mayor riesgo de disfunción diastólica. Aunque la evaluación de la función diastólica puede ser difícil en sujetos jóvenes, el *strain* de la aurícula izquierda podría facilitar su valoración. Nuestro objetivo es valorar la función diastólica por métodos ecocardiográficos convencionales y *strain* auricular en una cohorte de largos supervivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil.

Métodos: Se inscribió a los supervivientes diagnosticados en nuestro centro entre 1985 y 2015 y a un grupo de control de hermanos sanos. Se compararon parámetros convencionales de función diastólica y *strain* auricular en fases de reservorio (SAr), conducto (SAct) y contracción (SAct). Se ajustó mediante el inverso de la probabilidad de tratamiento para equilibrar las diferencias entre grupos.

Resultados: Se analizó a 90 supervivientes (edad, $24,6 \pm 9,7$ años; una mediana de 18 [11-26] años desde el diagnóstico) y a 58 controles. El SAr y el SAct fueron significativamente menores que en el grupo de control: $46,4 \pm 11,2$ frente a $52,1 \pm 11,7$ ($p = 0,003$) y $32,5 \pm 8,8$ frente a $38,2 \pm 9,3$ ($p = 0,003$) respectivamente. Los parámetros diastólicos convencionales y el SAct fueron similares. En un análisis ajustado por edad y sexo (riesgo al menos moderado, riesgo bajo, controles), la reducción del SAr y el SAct se asoció con el grado de exposición a tratamientos cardiotóxicos: $45,4 \pm 10,5$, $49,5 \pm 12,9$, $52,1 \pm 11,7$ ($paj = 0,003$) y $31,7 \pm 9,0$, $35,2 \pm 7,5$, $38,2 \pm 9,3$ ($paj = 0,001$) respectivamente.

Conclusiones: Los largos supervivientes de leucemia infantil presentaron una ligera alteración en la función diastólica del ventrículo izquierdo cuantificada mediante el *strain* auricular, pero no por parámetros convencionales. Esta alteración fue más marcada en pacientes con mayor exposición a tratamientos cardiotóxicos.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diastolic function assessment with left atrial strain in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia

ABSTRACT

Introduction and objectives: Survivors of childhood cancer might be at increased risk of diastolic dysfunction at follow-up due to exposure to cardiotoxic treatment. Although assessment of diastolic function is challenging in this relatively young population, left atrial strain might provide a novel insight in this evaluation. Our aim was to examine diastolic function in a cohort of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia by using left atrial strain and conventional echocardiographic parameters.

Methods: Long-term survivors who were diagnosed at a single center between 1985 and 2015 and a control group of healthy siblings were recruited. Conventional diastolic function parameters and atrial strain were compared, and the latter was measured during the 3 atrial phases: reservoir (PALS), conduit (LACS) and contraction (PACS). Inverse probability of treatment weighting was used to account for differences between the groups.

Results: We analyzed 90 survivors (age, 24.6 ± 9.7 years, time since diagnosis 18 [11-26] years) and 58 controls. PALS and LACS were significantly reduced compared with the control group: 46.4 ± 11.2 vs

Keywords:

Cardio-oncology

Cardiotoxicity

Diastolic dysfunction

Left atrial strain

Echocardiography

Childhood cancer survivors

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafaelglezm@gmail.com (R. González-Manzanares).

✉ @rafaelglezm

¹ Consuelo Fernández-Avilés y Rafael González-Manzanares han contribuido por igual a este estudio y ambos son primeros autores.

² Juan C. Castillo y Manuel Pan son coautores sénior y han contribuido por igual a este estudio.

52.1 ± 11.7; $P = .003$ and 32.5 ± 8.8 vs 38.2 ± 9.3; $P = .003$, respectively. Conventional diastolic parameters and PACS were similar between the groups. The reductions in PALS and LACS were associated with exposure to cardiotoxic treatment in age- and sex-adjusted analysis (\geq moderate risk, low risk, controls): 45.4 ± 10.5, 49.5 ± 12.9, 52.1 ± 11.7; $P_{\text{adj}} = .003$, and 31.7 ± 9.0, 35.2 ± 7.5, 38.2 ± 9.3; $P_{\text{adj}} = .001$, respectively.

Conclusions: Long-term childhood leukemia survivors showed a subtle impairment of diastolic function that was detected with atrial strain but not with conventional measurements. This impairment was more pronounced in those with higher exposure to cardiotoxic treatment.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

LLA: leucemia linfoblástica aguda
SAI: *strain* de la aurícula izquierda
PSLA: pico de *strain* longitudinal auricular
PSCA: pico de *strain* de contracción auricular
SAIFC: *strain* de la aurícula izquierda durante la fase de conducto

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de cáncer más frecuente en la población pediátrica. En las últimas décadas, los tratamientos antineoplásicos han aumentado las cifras de supervivencia, que a 5 años están por encima del 90%¹. Esta mejora del pronóstico ha llevado a un incremento del número de supervivientes de leucemia infantil (SLI), que tienen un riesgo considerable de sufrir cardiotoxicidad asintomática y la consiguiente insuficiencia cardíaca (IC) durante el seguimiento a largo plazo^{2,3}.

La mayoría de los estudios que incluyen la evaluación ecocardiográfica de SLI de larga duración se han centrado en la valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), con una alta prevalencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) asintomática y subclínica⁴. La función diastólica también puede estar afectada por el efecto cardiotoxico de los tratamientos del cáncer⁵. Sin embargo, su valoración en SLI de larga duración ha arrojado resultados no concluyentes hasta la fecha, lo que podría explicarse en parte por una evaluación ecocardiográfica más compleja y su asociación con la edad⁶.

La *strain* de la aurícula izquierda (SAI) se ha propuesto como un marcador sensible de la disfunción diastólica (DD) y presenta una excelente correlación con las técnicas invasivas para la evaluación de las presiones de llenado del VI^{7,8}. Hay pocos datos sobre el uso de la SAI en largos SLI. Se planteó la hipótesis de que la SAI podría verse afectada en los SLI, por lo que podría ser útil para detectar cambios sutiles en la función diastólica de estos pacientes.

El objetivo de este estudio es evaluar la función diastólica en una cohorte de largos SLI mediante la cuantificación automatizada de la SAI y parámetros convencionales.

MÉTODOS

Participantes

Este trabajo se llevó a cabo en el marco del estudio CTOXALL. En resumen, el CTOXALL es un estudio transversal de una cohorte de un solo centro de supervivientes de LLA infantil diagnosticados entre 1985 y 2015, y un grupo de control compuesto por hermanos sanos. El objetivo del estudio CTOXALL es evaluar la prevalencia de cardiotoxicidad a largo plazo en SLI con nuevos parámetros ecocardiográficos y biomarcadores. Ya se había comunicado una

alta prevalencia de DSVI subclínica en estos pacientes⁴. El presente estudio tiene como objetivo evaluar el valor añadido de la SAI en los parámetros ecocardiográficos convencionales (figura 1). El protocolo del estudio CTOXALL fue aprobado por el comité de ética de investigación clínica local de acuerdo con las normas institucionales y de buena práctica clínica. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes, padres o tutores legales.

Se valoró a los participantes desde mayo de 2019 hasta enero de 2022 en el Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba, España). Los supervivientes podían participar si se les había diagnosticado LLA antes de los 18 años y habían recibido la última dosis de antraciclina al menos 3 años antes de su inclusión en el estudio. Se excluyó a un individuo con cardiopatía congénita (comunicación interventricular). Se seleccionó una muestra de hermanos de supervivientes, sanos y dispuestos a participar, como grupo de comparación.

Evaluación clínica

Todos los pacientes pasaron por una evaluación clínica. La exposición a tratamientos cardiotoxicos y las dosis se recogieron de las historias clínicas. Las dosis acumuladas de antraciclina se convirtieron en equivalentes de doxorubicina mediante factores de conversión descritos previamente: 0,6 para daunorubicina, 0,8 para epirubicina y 10,5 para mitoxantrona⁹. Se tuvo en cuenta la exposición a la radioterapia cuando estaba implicada la zona del corazón, incluida la irradiación corporal total. De acuerdo con las directrices europeas sobre cardio-oncología, se clasificó como en bajo riesgo a los pacientes expuestos a una dosis acumulada de doxorubicina < 5 Gy, dosis de radioterapia y < 100 mg/m². A los demás pacientes se los clasificó como en riesgo moderado o superior¹⁰.

Ecocardiograma

Todos los estudios fueron realizados por ecocardiografistas experimentados que utilizaron el mismo equipo (EPIQ CVx e iE33, Philips Medical Systems, Estados Unidos). Los parámetros ecocardiográficos estándar se obtuvieron de conformidad con las últimas recomendaciones^{11,12}. Se utilizó el trazado manual de los márgenes de la aurícula izquierda (AI) en los planos apicales de 4 cámaras y de 2 cámaras para medir los volúmenes de la AI con el método biplano de discos (Simpson). La función diastólica del VI se evaluó según el algoritmo de la *American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACVI)*, que se basa en las siguientes variables: velocidades de flujo mitral, velocidad en anillo mitral e', relación E/e', velocidad máxima del chorro regurgitante tricuspídeo y máximo volumen de la AI (VAI) indexado¹³.

En el presente estudio, se realizó *a posteriori* un análisis retrospectivo de la SAI mediante una evaluación semiautomática con AutoStrain (TomTec-Arena, TomTec Imaging Systems, Alemania). La SAI se midió desde un plano apical no acortado de 4 cámaras,

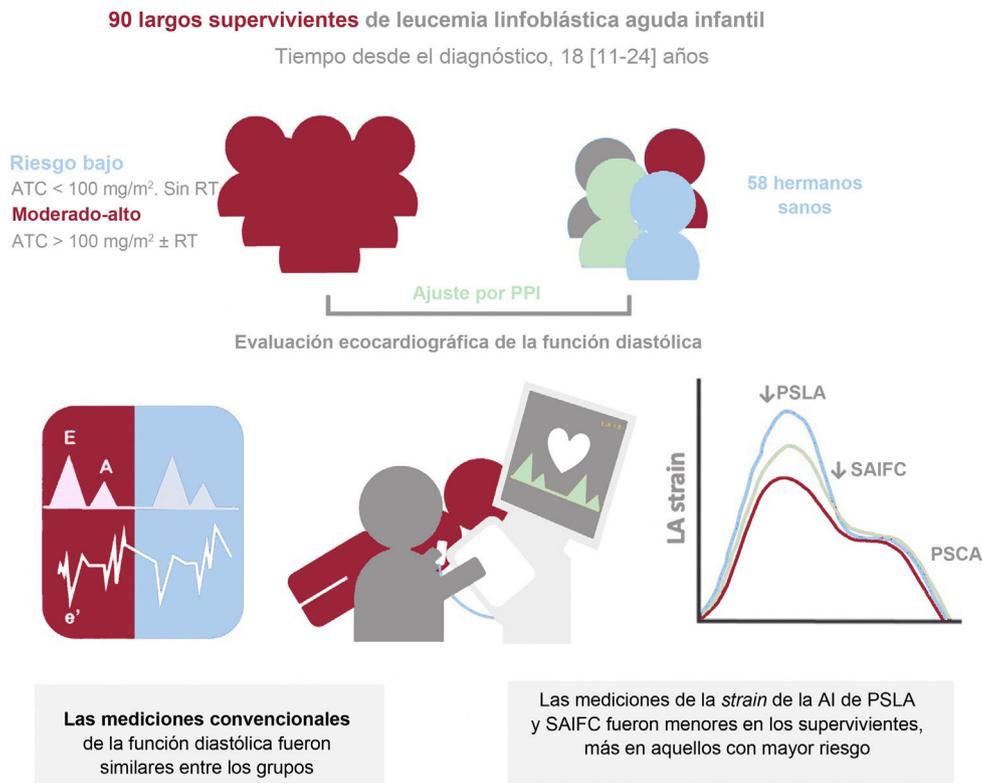


Figura 1. Figura central. Evaluación de la *strain* de la aurícula izquierda en una cohorte de LLA infantil. Una cohorte de LLA infantil de larga duración mostró deterioro de la función diastólica detectada por *strain* de la aurícula izquierda, pero no por los parámetros convencionales. Este deterioro fue más acusado en aquellos con mayor riesgo en función de la exposición al tratamiento cardiotóxico. AI: aurícula izquierda; ATC: antraciclina; PPI: ponderación de la probabilidad inversa; PSCA: pico de *strain* de contracción auricular; PSLA: pico de *strain* longitudinal auricular; RT: radioterapia; SAIFC: *strain* de la aurícula izquierda durante la fase de conducto.

como se recomienda en el documento de consenso de la ASE/EACVI sobre la estandarización de las imágenes de deformación¹⁴.

La telediástole ventricular y la onda R del electrocardiograma sirvieron como referencia temporal para definir el valor inicial cero de las curvas de SAI. La función de la AI se puede definir por 3 componentes: reservorio (desde la telediástole hasta la apertura de la válvula mitral), conducto desde la apertura de la válvula mitral, a lo largo de la diástasis hasta el inicio de la contracción auricular) y fase de contracción (desde el inicio de la contracción auricular hasta la telediástole). La SAI se evaluó durante estas 3 fases y se representó por el pico de *strain* longitudinal de la aurícula (PSLA), el pico de *strain* de contracción auricular (PSCA) y el *strain* de la AI durante la fase de conducto (SAIFC), que representan la función de reservorio, contracción y conducto de la AI respectivamente (figura 2). Después del cálculo automático con

el *software*, el operador ajustó manualmente los contornos en caso necesario. Para simplificar, las mediciones de la SAI se muestran en valores absolutos.

Para evaluar la variabilidad intraobservador e interobservadores, se seleccionaron al azar 20 ecocardiogramas y midieron la SAI, respectivamente, el mismo investigador que realizó el análisis y un segundo investigador.

Análisis estadísticos

Las variables cualitativas se presentan como recuento (porcentaje) y las variables continuas, como media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según su distribución, que se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk y gráficos Q-Q. Los supervivientes y los controles se compararon mediante la prueba de

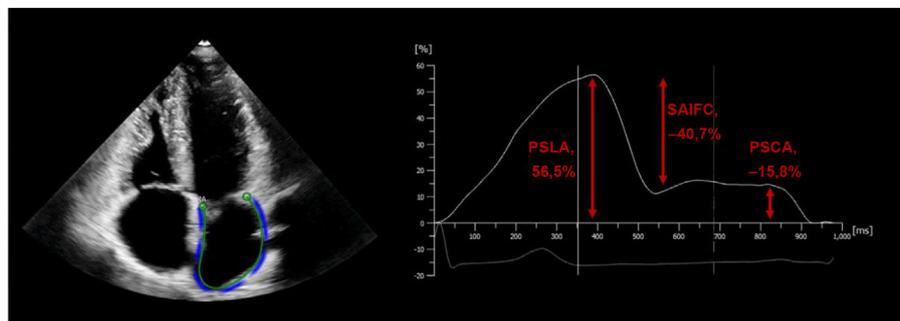


Figura 2. Evaluación ecocardiográfica automatizada de la *strain* de la aurícula izquierda (SAI). El trazado automático de la aurícula izquierda se realizó desde el plano apical de 4 cámaras, como se muestra a la izquierda de la imagen. La referencia de tiempo para definir el valor inicial cero para la SAI se estableció en la telediástole ventricular y la onda R en el electrocardiograma. Los valores de pico de *strain* longitudinal auricular (PSLA), SAI durante la fase de conducto (SAIFC) y pico de *strain* de contracción auricular (PSCA) se representan en el gráfico de la derecha.

la χ^2 o la prueba exacta de Fisher en cuanto a las variables cualitativas y la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney en cuanto a las continuas, según correspondiera.

Se utilizaron modelos lineales generalizados para comparar las mediciones ecocardiográficas entre los grupos. Se utilizó la ponderación de la probabilidad inversa (PPI) del tratamiento para equilibrar las características de los 2 grupos¹⁵. Las puntuaciones de propensión se calcularon utilizando una regresión logística con la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la frecuencia cardiaca y la presión arterial diastólica como covariables. Se usaron diferencias de medias estandarizadas antes y después de la ponderación para evaluar el balance. Se consideró que una diferencia < 10% indicaba un balance adecuado. La distribución de la puntuación de propensión antes y después de la ponderación se representó gráficamente para evaluar el grado de solapamiento entre los 2 grupos. Los errores estándar de los coeficientes de regresión lineal de PPI se obtuvieron utilizando estimadores robustos de la varianza de tipo sándwich¹⁶.

Se utilizaron modelos de regresión lineal univariable y multivariable para comparar los parámetros ecocardiográficos entre los SLI con riesgo moderado o superior, los SLI con bajo riesgo y los controles, con la edad y el sexo como covariables en los modelos multivariables.

Las concordancias intraobservador e interobservadores se evaluaron mediante coeficientes de correlación intraclassa y el método de Bland-Altman, que representa la diferencia de 2 mediciones (eje de ordenadas) frente a la media (eje de ordenadas) de cada individuo. El límite de concordancia se calculó como la diferencia media \pm 1,96 desviaciones estándar.

Los análisis estadísticos se realizaron con los programas SPSS (versión 24; IBM Corp., Estados Unidos) y R (versión 4.0.3; R Foundation for Statistical Computing, Austria).

RESULTADOS

Características de los participantes

Durante el periodo mencionado, 170 pacientes menores de 18 años fueron diagnosticados de LLA en nuestro centro. De ellos, 52 habían muerto antes del inicio del periodo de selección. Entre los 118 supervivientes de larga duración, no se incluyó a 28 (no se pudo localizar a 17; 10 se negaron a participar y a 1 se le diagnosticó una cardiopatía congénita). Por lo tanto, 90 pacientes integraron definitivamente el grupo de SLI.

El grupo de SLI tenía una mediana de edad de 4 [3-8] años en el momento del diagnóstico y 34 (37,8%) eran mujeres. La media de edad en el momento de la inclusión era $24,6 \pm 9,7$ años. La mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 18 [11-26] años. El grupo de control estaba compuesto por 58 hermanos sanos. Las características de los grupos no ponderados se muestran en la [tabla 1](#). Los 2 grupos eran comparables en edad, medidas corporales y prevalencia de factores de riesgo, pero había una mayor proporción de mujeres en el grupo de control (el 37,8 frente al 56,6%; $p = 0,018$). La prevalencia de sedentarismo fue alta en ambos grupos (el 41,1 frente al 34,5%; $p = 0,525$). El tabaquismo fue más frecuente en el grupo de SLI (el 15,6 frente al 1,7%; $p = 0,005$). Las variables utilizadas en los modelos de PPI de las comparaciones ecocardiográficas entre los grupos, incluido el sexo, estaban bien equilibradas después de la ponderación, con diferencias de medias estandarizadas < 10% en todas las covariables ([figura 1 del material adicional](#)).

Los detalles de los tratamientos cardiotoxicos recibidos por los SLI se muestran en la [tabla 2](#). Todos ellos estuvieron expuestos a antraciclinas. La dosis de antraciclina acumulada isotóxica fue una mediana de 138 [72-192] mg/m². Tres pacientes (3,3%) recibieron radiación torácica y a 17 (18,9%) se les realizó trasplante de

Tabla 1

Características de los supervivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil y de los controles

	SLI (n=90)	Grupo de control (n=58)	p
Edad en el momento del diagnóstico (años)	4 [3-7]	—	—
Edad en el momento de la exploración (años)	$24,6 \pm 9,7$	$23,6 \pm 10,8$	0,593
Tiempo desde el diagnóstico (años)	18 [11-26]	—	—
Mujeres	34 (37,8)	34 (58,6)	0,018
Peso (kg)	$64,8 \pm 18,3$	$61,9 \pm 17,2$	0,333
Estatura (cm)	$165,6 \pm 13,3$	$164,2 \pm 13,8$	0,539
Índice de masa corporal	$23,3 \pm 5,1$	$22,6 \pm 4,4$	0,346
Superficie corporal (m ²)	$1,7 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,3$	0,366
Presión arterial sistólica (mmHg)	$116,2 \pm 11,3$	$115,6 \pm 11,1$	0,768
Presión arterial diastólica (mmHg)	$69,6 \pm 7,9$	$69,4 \pm 7,9$	0,908
Frecuencia cardiaca (lpm)	$72,5 \pm 11,1$	$71,7 \pm 11,5$	0,646
Fumadores en activo	14 (15,6)	1 (1,7)	0,005
Hipertensión	3 (3,3)	0	0,280
Hipercolesterolemia	12 (13,3)	4 (6,9)	0,283
Diabetes mellitus	4 (4,4)	1 (1,7)	0,649
Obesidad	9 (10,0)	7 (12,1)	0,901
Sedentarismo	37 (41,1)	20 (34,5)	0,525

LLA: leucemia linfoblástica aguda; SLI: supervivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil.

Los valores expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2

Tratamientos cardiotoxicos recibidos por los supervivientes

	SLI (n=90)
Exposición a antraciclinas	90 (100)*
Doxorubicina	16 (17,8)
Daunorubicina	90 (100)
Epirubicina	9 (10,0)
Mitoxantrona	12 (13,3)
Dosis acumulada de doxorubicina (mg/m ²)	138 [72-192]
< 100 mg/m ²	23 (25,6)
100-250 mg/m ²	61 (67,7)
> 250 mg/m ²	6 (6,7)
Exposición a radioterapia	3 (3,3)
TPH	17 (18,9)

LLA: leucemia linfoblástica aguda; SLI: supervivientes de LLA infantil; TCMH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

* La mayoría de los pacientes recibieron más de una antraciclina.

progenitores hematopoyéticos. En total, se clasificó a 23 supervivientes (25,6%) en bajo riesgo de acuerdo con las recomendaciones actuales. La prevalencia de DSVI asintomática (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] < 50%) fue del 12,2% y la de DSVI subclínica (*strain* longitudinal global [SLG] < 18,5%), del 26,6%.

Prevalencia de la disfunción diastólica

Las mediciones diastólicas ecocardiográficas convencionales estaban disponibles y eran viables en todos los pacientes. No hubo

Tabla 3

Mediciones ecocardiográficas de los SLI y los controles

	SLI (n=90)	Grupo de control (n=58)	p	PPI beta (error estándar robusto)	p
DDVI (mm)	45,6 ± 6,8	44,9 ± 6,1	0,595	0,09 (1,14)	0,935
DSVI (mm)	28,9 ± 6,0	26,2 ± 4,6	0,005	2,27 (0,92)	0,015
SIV (mm)	7,6 ± 1,5	7,7 ± 1,3	0,824	0,17 (0,23)	0,457
FEVI 2 D (%)	56,2 ± 5,8	62,4 ± 5,5	<0,001	5,45 (0,95)	< 0,001
SLG (-%)	20,4 ± 2,8	22,9 ± 2,3	<0,001	2,28 (0,45)	< 0,001
<i>Parámetros diastólicos convencionales</i>					
Volumen de la AI (ml)	35,8 ± 15,6	36,3 ± 13,8	0,87	2,51 (3,02)	0,41
Velocidad máxima de E (cm/s)	94,7 ± 18,4	96,3 ± 15,9	0,58	0,99 (2,87)	0,73
Velocidad máxima de A (cm/s)	57,1 ± 15,6	58,1 ± 17,6	0,71	2,02 (2,85)	0,48
Relación mitral de E/A	1,8 ± 0,7	1,8 ± 0,7	0,79	0,03 (0,11)	0,79
Velocidad lat. máxima de e' (cm/s)	19,4 ± 4,6	20,0 ± 4,4	0,44	0,14 (0,74)	0,85
Relación lat. de E/e'	5,0 ± 1,3	5,0 ± 1,3	0,85	0,05 (0,21)	0,79
Velocidad máxima sep. de e' (cm/s)	13,9 ± 4,0	14,9 ± 3,6	0,13	0,68 (0,64)	0,29
Relación sep. de E/e'	7,3 ± 2,3	6,8 ± 2,0	0,18	0,39 (0,36)	0,28
Relación promedio de E/e'	6,2 ± 1,7	5,9 ± 1,5	0,28	0,19 (0,27)	0,47
Gradiente entre VD y AD (mmHg)	19,2 ± 4,9	16,1 ± 3,9	0,024	3,15 (1,39)	0,027
<i>Strain de la aurícula izquierda</i>					
PSLA (%)	46,4 ± 11,2	52,1 ± 11,7	0,003	5,99 (2,15)	0,006
SAIFC (-%)	32,5 ± 8,8	38,2 ± 9,3	0,003	5,52 (1,64)	< 0,001
PSCA (-%)	13,9 ± 6,4	13,9 ± 5,1	0,97	0,31 (1,01)	0,76

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI: diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PPI: ponderación de la probabilidad inversa; PSCA: pico de *strain* de contracción auricular; PSLA: pico de *strain* longitudinal auricular; SAIFC: *strain* de la aurícula izquierda durante la fase de conducto; SIV: septo interventricular; SLG: *strain* longitudinal global; SLI: supervivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil; VD: ventrículo derecho.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

casos de DD ni de función diastólica indeterminada según el algoritmo de la ASE/EACVI.

Comparación de parámetros ecocardiográficos entre supervivientes y controles

Mediciones diastólicas convencionales

Los parámetros convencionales de la función diastólica basados en el Doppler tisular del anillo mitral y los valores de VAI indexado estaban dentro de los límites normales y no había diferencias entre

los grupos: velocidad lateral e' (cm/s) (19,4 ± 4,6 frente a 20,0 ± 4,4; p = 0,439), velocidad septal e' en cm/s (13,9 ± 4,0 frente a 14,9 ± 3,6; p = 0,131), relación promedio E/e' (6,2 ± 1,7 frente a 5,9 ± 1,5; p = 0,279) y VAI indexado (ml/m²) (20,65 ± 6,8 frente a 21 ± 6,1; p = 0,277). Después del ajuste mediante PPI, estos parámetros diastólicos se mantuvieron similares entre los grupos. El gradiente entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha estaba dentro de los límites de la normalidad en ambos grupos, pero fue ligeramente mayor en los supervivientes (19,2 ± 4,9 frente a 16,1 ± 3,9; p = 0,024). Esta diferencia continuó siendo significativa después del ajuste con PPI (tabla 3 y figura 3A).

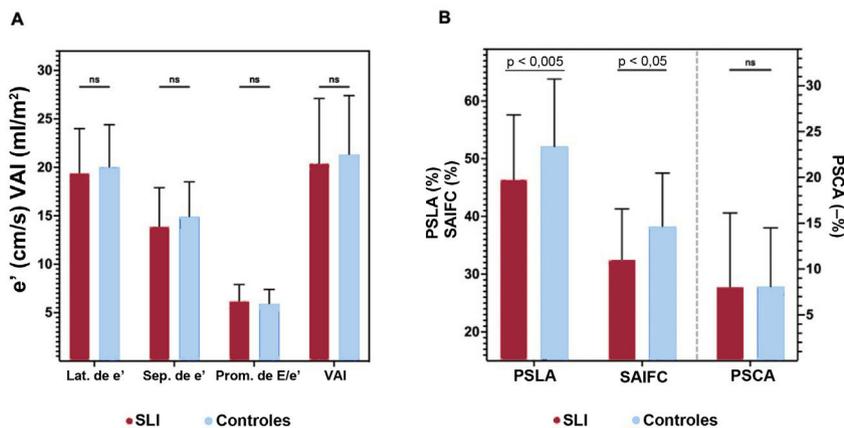


Figura 3. Comparación de parámetros ecocardiográficos entre supervivientes y controles. Los parámetros ecocardiográficos tradicionales de la función diastólica no mostraron diferencias entre supervivientes y controles (A). El pico de *strain* longitudinal auricular (PSLA) y la *strain* de la aurícula izquierda durante la fase de conducto (SAIFC) fueron significativamente inferiores en el grupo de supervivientes. El pico de *strain* de contracción auricular (PSCA) fue similar entre los grupos (B). Lat.: lateral; NS: no significativo; Prom.: promedio; Sep.: septal; SLI: supervivientes de leucemia infantil; VAI: volumen de la aurícula izquierda indexado.

Tabla 4

Mediciones ecocardiográficas convencionales según el riesgo de cardiotoxicidad

	SLI en riesgo \geq moderado (n=61)	SLI en riesgo bajo (n=23)	Grupo de controles (n=58)	p	P _{aj}
VAI (ml/m ²)	19,6 \pm 6,9	22,7 \pm 5,3	22,7 \pm 6,1	0,19	0,13
Velocidad máxima de E (cm/s)	92,8 \pm 17,7	100,2 \pm 19,6	96,3 \pm 15,9	0,19	0,44
Velocidad máxima de A (cm/s)	58,8 \pm 15,1	52,2 \pm 16,4	58,1 \pm 17,6	0,24	0,67
Relación mitral de E/A	1,7 \pm 0,5	2,14 \pm 0,88	1,8 \pm 0,7	0,015	0,22
Velocidad lateral máxima de e' (cm/s)	19,2 \pm 4,1	20,2 \pm 5,9	20,0 \pm 4,4	0,47	0,49
Relación lateral de E/e'	5,0 \pm 1,3	5,1 \pm 1,3	5,0 \pm 1,3	0,97	0,99
Velocidad máxima septal de e' (cm/s)	13,4 \pm 3,9	15,1 \pm 4,2	14,9 \pm 3,6	0,068	0,073
Relación septal de E/e'	7,4 \pm 2,4	7,0 \pm 2,0	6,8 \pm 2,0	0,31	0,15
Relación promedio de E/e'	6,2 \pm 1,8	6,1 \pm 1,5	5,9 \pm 1,5	0,51	0,28
Gradiente VD-AD (mmHg)	18,7 \pm 4,1	20,5 \pm 6,4	16,1 \pm 3,9	0,052	0,096

Gradiente VD-AD: gradiente de presión entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha; PPI: ponderación por la probabilidad inversa; SLI: supervivientes de leucemia linfoblástica aguda infantil; VAI: volumen de la aurícula izquierda indexado. Los valores expresan media \pm desviación estándar.

Strain de la aurícula izquierda

Se dispuso de los parámetros automatizados de la SAI (PSLA, PSCA y SAIFC) de todos los pacientes y eran valorables el 91,9% de ellos. El PSLA y el SAIFC estaban dentro de los límites normales, pero fueron significativamente más bajos en los supervivientes que en los controles (respectivamente, 46,4 \pm 11,2 frente a 52,1 \pm 11,7, $p = 0,003$; y 32,5 \pm 8,8 frente a 38,2 \pm 9,3; $p = 0,003$). El PSCA también estaba dentro de la normalidad, pero fue similar en los 2 grupos (13,9 \pm 6,4 frente a 13,9 \pm 5,1; $p = 0,971$). De manera similar, después del ajuste mediante PPI, el PSLA y el SAIFC, pero no el PSCA, se redujeron en comparación con el grupo de control (tabla 3 y figura 3B).

Hubo una correlación débil entre el PSLA y la SLG ($r = 0,29$; $p = 0,001$), una correlación moderada entre el SAIFC y la SLG ($r = 0,35$; $p = 0,001$) y ninguna correlación entre el PSCA y la SLG ($r = 0,02$; $p = 0,801$). Después del ajuste multivariable por edad, sexo y SLG, las diferencias en el PSLA y el SAIFC entre los supervivientes y los controles continuaron siendo significativas (PSLA, $p = 0,030$; SAIFC, $p = 0,007$). Al igual que en el análisis no ajustado y ajustado por PPI, no hubo diferencias significativas en el PSCA entre los grupos ($p = 0,894$).

Comparación de parámetros ecocardiográficos según el riesgo de cardiotoxicidad

Entre los SLI, 23 (25,6%), 61 (67,7%) y 6 (6,7%) pacientes, respectivamente, podrían clasificarse como en riesgo bajo, moderado y alto según la guía europea de cardio-oncología¹⁰. Teniendo en cuenta esta clasificación, se formaron 3 grupos para el análisis posterior: SLI en riesgo moderado o superior ($n = 67$), SLI en bajo riesgo ($n = 23$) y controles ($n = 58$). En el análisis no ajustado, la mayoría de las mediciones diastólicas ecocardiográficas convencionales fueron similares entre los 3 grupos, excepto la relación E/A y el gradiente sistólico máximo entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha (AD-VD), que fueron más altos en el grupo de SLI en bajo riesgo. Después del ajuste por edad y sexo, todos los parámetros diastólicos convencionales fueron comparables entre los 3 grupos (tabla 4).

En cambio, se encontraron diferencias estáticamente significativas en las mediciones de la SAI, ya que hubo una disminución progresiva de los valores del PSLA y la SAIFC según la exposición al tratamiento cardiotoxico: PSLA (%), 45,4 \pm 10,5, 49,5 \pm 12,9 y 52,1 \pm 11,7 ($p = 0,007$) y SAIFC (-%), 31,7 \pm 9,0, 35,2 \pm 7,5 y 38,2 \pm 9,3 ($p = 0,001$) en los SLI en riesgo moderado o superior,

aqueellos con riesgo bajo y los controles respectivamente. Estas diferencias se mantuvieron significativas después del ajuste por edad y sexo (PSLA, $p_{aj} = 0,003$; SAIFC, $p_{aj} = 0,001$). El PSCA fue similar entre los 3 grupos en los análisis no ajustado y ajustado (figura 4).

Análisis de variabilidad intraobservador e interobservadores

Los coeficientes de correlación intraclase de la concordancia intraobservador fueron 0,97 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,93-0,99), 0,95 (IC95%, 0,89-0,98) y 0,98 (IC95%, 0,97-0,99) para PSLA, SAIFC y PSCA respectivamente. Los coeficientes de correlación intraclase de la concordancia interobservadores fueron 0,93 (IC95%, 0,84-0,97), 0,90 (IC95%, 0,76-0,97) y 0,97 (IC95%, 0,96-0,98). Los gráficos de Bland-Altman se muestran en la figura 2 del material adicional.

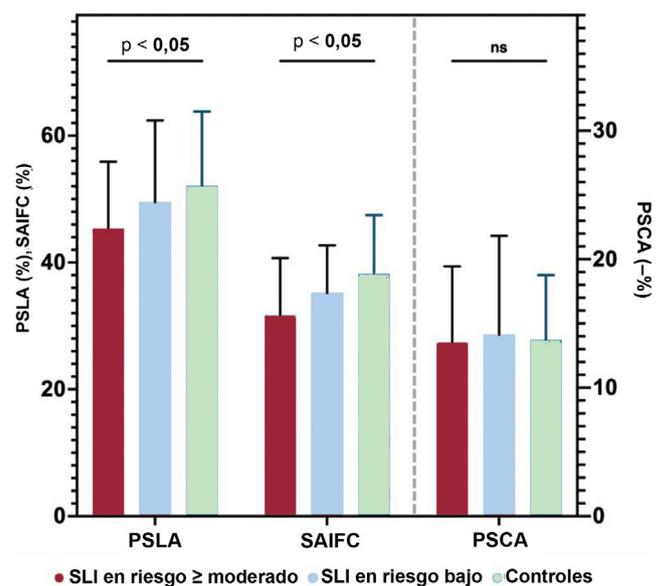


Figura 4. Comparación de los parámetros de la strain de la aurícula izquierda según el riesgo de cardiotoxicidad. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de la strain de la aurícula izquierda entre los grupos de riesgo: pico de strain longitudinal auricular (PSLA) y strain de la aurícula izquierda durante la fase de conducto (SAIFC) desacelerados progresivamente según la exposición al tratamiento cardiotoxico. El pico de strain de contracción auricular (PSCA) fue similar entre los 3 grupos. NS: no significativo; SLI: supervivientes de leucemia infantil.

DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la función diastólica en una cohorte de largos supervivientes de LLA infantil con mediciones ecocardiográficas convencionales y SAI. Los principales resultados fueron los siguientes: *a)* los valores de la SAI de los SLI estaban reducidos en comparación con los de sus hermanos sanos; *b)* esta reducción fue más pronunciada en los supervivientes en mayor riesgo según la exposición al tratamiento, y *c)* en cambio, los parámetros diastólicos ecocardiográficos convencionales fueron similares en ambos grupos y entre las categorías de riesgo de cardiotoxicidad.

Hasta hace poco, la cardiotoxicidad inducida por antraciclina era casi sinónimo de DSVI, definida como una disminución de la FEVI^{17–19}. En los últimos años, avances importantes en los medios diagnósticos, en el contexto de un conocimiento más profundo de los mecanismos moleculares implicados en la cardiotoxicidad por antraciclina, han permitido ir más allá de la visión «centrada en la FEVI» a favor de un enfoque más global^{20,21}. A este respecto, los biomarcadores y la medición de la SLG del VI facilitan la detección precoz de cardiotoxicidad subclínica en pacientes con FEVI normal, por lo cual se recomiendan en el seguimiento periódico de pacientes que han recibido tratamientos cardiotoxicos^{10,22–24}. Además, se ha observado un empeoramiento de la función diastólica del VI que persiste en pacientes con cáncer de mama tratadas con doxorubicina²⁵.

Disfunción diastólica basada en parámetros ecocardiográficos convencionales

El riesgo de DSVI e IC de los largos supervivientes de cáncer infantil está claramente demostrado, pero falta acuerdo respecto al deterioro de la función diastólica del VI en estos pacientes^{26–28}. De hecho, existe una notable variación entre los estudios que evalúan la prevalencia de DD en supervivientes de cáncer infantil, que va del 0 al 29%^{27,29,30}. Al parecer, esta variación está determinada fundamentalmente por 3 factores: la edad de los supervivientes en el momento de la evaluación ecocardiográfica, el porcentaje de pacientes expuestos a radioterapia mediastínica y los parámetros utilizados para definir la DD. Christiansen et al.²⁷ encontraron una prevalencia de DD del 29% en una cohorte de 125 supervivientes de linfoma infantil (mediana de edad de 33 años en el momento del estudio). La definición de DD se basó en un solo parámetro (reducción del e' septal y/o e' lateral) y, sobre todo, fue frecuente en pacientes expuestos a radioterapia mediastínica, que recibió hasta el 50%. En cambio, Sliker et al.³¹ no encontraron deterioro de la función diastólica en 546 supervivientes pediátricos de cáncer infantil. Los supervivientes eran más jóvenes (mediana de edad de 14 años en el momento de la evaluación) y solo el 12% de estos recibió radioterapia mediastínica. En consonancia con este último estudio, no se encontraron casos de DD basados en parámetros ecocardiográficos convencionales, lo que coincide con la edad relativamente joven de los participantes (media, 25 años) con una exposición excepcional a la radioterapia mediastínica (solo 3 pacientes). Por medio de un mecanismo de daño microvascular y la generación de especies reactivas del oxígeno, la radiación podría provocar fibrosis intersticial que causaría una reducción de la distensibilidad de las paredes del VI. Esto conduce a un riesgo de DD 7 veces mayor para los pacientes tratados con radioterapia en comparación con la población general³². Mediante la producción de especies reactivas y radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II β , las antraciclina causan la muerte celular de los miocitos y fibrosis intersticial. Estas alteraciones generan rigidez de la pared ventricular, problemas de relajación y, a la larga, presiones de llenado altas y DD^{33,34}. De hecho, según la teoría de la

acumulación de células senescentes, se cree que los supervivientes de cáncer infantil tienen un fenotipo de envejecimiento acelerado³⁵. Por lo tanto, la prevalencia variable de DD comunicada en la bibliografía podría interpretarse como imágenes de diferentes etapas de un fenómeno dinámico que estaría impulsado principalmente por la senescencia celular y, al parecer, potenciado por diferentes exposiciones, como la radioterapia mediastínica y la dosis acumulada de antraciclina. Debido a las limitaciones de la evaluación multiparamétrica de la función diastólica³⁶ y la superposición entre los valores normales y los patológicos, los parámetros ecocardiográficos convencionales podrían ser insuficientes para detectar las primeras etapas de DD en supervivientes de cáncer infantil.

Disfunción diastólica a partir de la strain de la aurícula izquierda

La SAI se ha propuesto como una medida única, sensible y reproducible de DD^{37,38}. Aunque esta medición está influida por la SLG del VI, se ha demostrado que tiene relación independiente con las presiones de llenado del VI^{39,40}. En consecuencia, se observa una correlación de leve a moderada entre PSLA/SAIFC y SLG y estas mediciones se mantuvieron considerablemente reducidas en los supervivientes, independientemente de que la SLG fuera reducida. Además, la fibrosis de la pared de la AI se ha asociado con una reducción del PSLA⁴¹ y es un predictor de mortalidad y hospitalizaciones de pacientes con IC⁴². El PSCA corresponde a la contracción auricular activa y parece estar menos asociado con las presiones de llenado y la función diastólica⁴³. Especulamos que el menor grosor de la pared de la aurícula izquierda y el fenotipo diferencial de miocardiocitos auriculares podrían estar asociados con una menor susceptibilidad del miocardio auricular a la lesión inducida por antraciclina⁴⁴.

Hay pocos datos sobre la SAI en largos supervivientes de cáncer infantil. Loar et al.⁴⁵ evaluaron la SAI en una cohorte de 45 supervivientes pediátricos de cáncer infantil (mediana de edad, 11,8 años) y encontraron una reducción del PSLA y la SAIFC en comparación con un grupo de controles sanos. No se encontraron diferencias en las mediciones diastólicas convencionales o el PSCA entre los grupos. Los pacientes expuestos a dosis de antraciclina ≥ 250 mg/m² presentaron los valores más bajos de PSLA. A pesar de la edad más joven de los participantes en el estudio, estos resultados coinciden con los observados en el nuestro y respaldan por completo la hipótesis de que existen alteraciones sutiles en la función diastólica de los supervivientes de cáncer infantil que pueden detectarse por la SAI en la adolescencia y la edad adulta temprana. Suponemos que este deterioro diastólico sutil, que al parecer es más pronunciado en pacientes expuestos a dosis más altas de antraciclina, podría constituir una etapa subclínica temprana de DD que podría empeorar con los cambios relacionados con el envejecimiento en el llenado del VI, lo que en última instancia generaría un mayor riesgo de DD e IC manifiesta con el paso del tiempo^{46,47}.

Fortalezas y limitaciones

Hasta donde sabemos, este es el mayor estudio que evalúa la DD en largos supervivientes de cáncer infantil con un enfoque integral que aplica tanto el algoritmo multiparamétrico de la ASE/EACVI como las mediciones de la SAI. Aunque el diseño transversal del estudio impidió evaluar el valor pronóstico del deterioro de la SAI en estos pacientes, permite mostrar hallazgos novedosos en el contexto del avance continuo de las técnicas de imagen cardíaca. Cabe destacar que, a pesar de un seguimiento medio de casi 20 años desde el diagnóstico, la mayoría de los participantes eran

adultos jóvenes en el momento de la evaluación, lo que puede limitar la precisión de los parámetros diastólicos convencionales en nuestra muestra. En cambio, una fortaleza del estudio es el uso de mediciones más robustas basadas en la *strain*. Además, aunque los ecocardiogramas no se analizaron en un laboratorio central, se utilizó *software* automatizado para la cuantificación. Otra fortaleza del estudio es la inclusión de una población homogénea de supervivientes con tratamientos similares basados en protocolos, lo que reduce el sesgo de confusión derivado de la heterogeneidad en la edad de presentación, los regímenes de tratamiento y otros factores no cuantificables relacionados con la enfermedad. Sin embargo, esto significó un bajo porcentaje de pacientes expuestos a radioterapia, un factor que está muy asociado con la DD. En este sentido, la conformación del grupo de control con hermanos sanos redujo factores genéticos y ambientales no cuantificables, pero resultó en diferencias de sexo entre los 2 grupos, lo que podría condicionar los hallazgos. Aparte esta consideración, el uso de PPI permitió un buen equilibrio entre el sexo y otras covariables relevantes.

CONCLUSIONES

Los largos supervivientes de LLA infantil presentaron alteración de la función diastólica en comparación con sus hermanos sanos cuando esta se evaluó con SAI, pero no mediante parámetros convencionales. Este deterioro fue más pronunciado en los supervivientes expuestos a tratamientos más agresivos. Se necesitan estudios longitudinales para determinar si este hallazgo es una etapa temprana de DD en estos pacientes.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Los largos supervivientes de LLA tratados con antraclicinas están en riesgo de sufrir disfunción diastólica.
- Los parámetros ecocardiográficos convencionales de función diastólica pueden no ser lo suficientemente sensibles para detectar etapas tempranas de DD.
- Parece que la SAI está deteriorada en supervivientes de cáncer en edad pediátrica.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La disfunción diastólica es un proceso relacionado con la edad que podría acelerarse en los SLI a causa de la exposición a tratamientos cardiotoxicos.
- La SAI se reduce en los largos supervivientes de cáncer infantil en comparación con los controles. Por lo tanto, la SAI podría ser un marcador temprano de DD en estos pacientes.
- Se necesitan estudios prospectivos y traslacionales para confirmar el valor predictivo de la SAI y su asociación con las características moleculares del envejecimiento.

FINANCIACIÓN

El estudio CTOXALL recibió becas de investigación de la Sociedad Española de Cardiología (Madrid, España) y la Sociedad Andaluza de Cardiología (Granada, España).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

C. Fernández-Avilés y R. González-Manzanares contribuyeron por igual al presente trabajo como primeros autores. J.C. Castillo y M. Pan contribuyeron por igual como autores sénior. Conceptualización: C. Fernández-Avilés, R. González-Manzanares, J.C. Castillo, D. Mesa y J.R. Molina. Metodología: R. González-Manzanares, S. Ojeda y M. Pan. Análisis formal: R. González-Manzanares. Investigación: R. González-Manzanares, J.R. Molina, C. Fernández-Avilés, G. Heredia, A. Resúa, F.J. Hidalgo y J. López-Aguilera. Recursos: D. Mesa, M. Anguita y M. Pan. Tratamiento de datos: R. González-Manzanares, C. Fernández-Avilés y G. Heredia. Redacción-borrador original: C. Fernández-Avilés y R. González-Manzanares. Redacción-revisión y edición: J.C. Castillo, S. Ojeda, F. Hidalgo, J. López-Aguilera, D. Mesa, M. Anguita y M. Pan. Supervisión: J.R. Molina, D. Mesa, M. Anguita, J.C. Castillo, S. Ojeda y M. Pan. Administración del proyecto: J.C. Castillo. Obtención de financiación: R. González-Manzanares.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recresp.2023.05.005](https://doi.org/10.1016/j.recresp.2023.05.005).

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Mahayri ZN, AlAhmad MM, Ali BR. Long-Term Effects of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy: Can Recent Findings Inform Old Strategies? *Front Oncol*. 2021;11:710163.
2. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol*. 2018;36:2135-2144.
3. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*. 2009;339:34.
4. Gonzalez-Manzanares R, Castillo JC, Molina JR, et al. Automated Global Longitudinal Strain Assessment in Long-Term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1513.
5. Calabrese V, Menna P, Annibaldi O, et al. Early Diastolic Dysfunction after Cancer Chemotherapy: Primary Endpoint Results of a Multicenter Cardio-Oncology Study. *Chemotherapy*. 2018;63:55-63.
6. Brouwer CAJ, Postma A, Vonk JM, et al. Systolic and diastolic dysfunction in long-term adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47:2453-2462.
7. Popescu BA, Beladan CC, Nagueh SF, Smiseth OA. How to assess left ventricular filling pressures by echocardiography in clinical practice. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23:1127-1129.
8. Potter EL, Ramkumar S, Kawakami H, et al. Association of Asymptomatic Diastolic Dysfunction Assessed by Left Atrial Strain With Incident Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:2316-2326.
9. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, et al. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity. *JAMA Oncol*. 2019;5:864-871.
10. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23:e333-e465.
11. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:1-64.
12. M Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.e14.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:277-314.

14. Badano LP, Koliás TJ, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:591–600.
15. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015;34:3661–3679.
16. Austin PC. Variance estimation when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) with survival analysis. *Stat Med*. 2016;35:5642–5655.
17. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213–220.
18. Jeyaprasath P, Sangha S, Ellenberger K, Sivapathan S, Pathan F, Negishi K. Cardiotoxic Effect of Modern Anthracycline Dosing on Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo Arms From Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018802.
19. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981–1988.
20. Yu C, Pathan F, Tan TC, Negishi K. The Utility of Advanced Cardiovascular Imaging in Cancer Patients—When, Why, How, and the Latest Developments. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:728215.
21. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104:971–977.
22. Liu J, Banchs J, Mousavi N, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1122–1131.
23. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol*. 2020;2:677–689.
24. SEC, Working Group for the 2022 ESC, guidelines on cardio-oncology, SEC, Guidelines Committee. Comments on the 2022 ESC guidelines on cardio-oncology. *Rev Esp Cardiol*. 2023;76:409–416.
25. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:198–210.
26. Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, et al. Refining the 10-Year Prediction of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *JACC CardioOncol*. 2021;3:62–72.
27. Christiansen JR, Hamre H, Massey R, et al. Left ventricular function in long-term survivors of childhood lymphoma. *Am J Cardiol*. 2014;114:483–490.
28. Lieke Feijen EAM, Font-Gonzalez A, van der Pal HJH, et al. Risk and Temporal Changes of Heart Failure Among 5-Year Childhood Cancer Survivors: a DCOG-LATER Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e009122.
29. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2511–2522.
30. Brouwer CAJ, Postma A, Vonk JM, et al. Systolic and diastolic dysfunction in long-term adult survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47:2453–2462.
31. Slieker MG, Fackoury C, Slorach C, et al. Echocardiographic Assessment of Cardiac Function in Pediatric Survivors of Anthracycline-Treated Childhood Cancer. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008869.
32. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319–2328.
33. Mincu RI, Lampe LF, Mahabadi AA, Kimmig R, Rassaf T, Totzeck M. Left ventricular diastolic function following anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer without previous cardiac disease—a meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10:3890.
34. Boyd A, Stoodley P, Richards D, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One*. 2017;12:e0175544.
35. Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. *Nat Med*. 2022;28:1556–1568.
36. Pak M, Kitai T, Kobori A, et al. Diagnostic Accuracy of the 2016 Guideline-Based Echocardiographic Algorithm to Estimate Invasively-Measured Left Atrial Pressure by Direct Atrial Cannulation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15:1683–1691.
37. Singh A, Addetta K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:735–743.
38. Hoyt BD. Left Atrial Reservoir Strain: Its Time Has Come. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15:392–394.
39. Cameli M, Mandoli GE, Lisi E, et al. Left atrial, ventricular and atrio-ventricular strain in patients with subclinical heart dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:249–258.
40. Inoue K, Khan FH, Remme EW, et al. Corrigendum to: Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;23:136.
41. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left Atrial Strain and Strain Rate in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:231–239.
42. Jia F, Chen A, Zhang D, Fang L, Chen W. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:935103.
43. Gottfridsson P, A'Roch R, Lindqvist P, et al. Left atrial contraction strain and controlled preload alterations, a study in healthy individuals. *Cardiovasc Ultrasound*. 2022;20:1–6.
44. Garbern JC, Lee RT. Mitochondria and metabolic transitions in cardiomyocytes: lessons from development for stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12:177.
45. Loar RW, Colquitt JL, Rainusso NC, et al. Assessing the left atrium of childhood cancer survivors. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37:155–162.
46. Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, et al. Effect of healthy aging on left ventricular relaxation and diastolic suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H315.
47. Peverill RE, Chou B, Donelan L, Mottram PM, Gelman JS. Possible Mechanisms Underlying Aging-Related Changes in Early Diastolic Filling and Long Axis Motion—Left Ventricular Length and Blood Pressure. *PLoS One*. 2016;11:e0158302.