

Editorial

Fibrosis miocárdica en las cardiopatías congénitas en el adulto

Myocardial fibrosis in adult congenital heart disease

Craig S. Broberg* y Abigail M. Khan

Adult Congenital Heart Program, Knight Cardiovascular Institute, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, Estados Unidos



Historia del artículo:

On-line el 13 de mayo de 2020

INTRODUCCIÓN

La disfunción miocárdica, sistólica o diastólica, tanto del ventrículo derecho como del izquierdo, es un desenlace frecuente en numerosas anomalías cardíacas congénitas que a menudo son causa de insuficiencia cardíaca, arritmia y muerte. La fibrosis miocárdica, detectable con las actuales técnicas de diagnóstico por la imagen, probablemente participe en el deterioro gradual de la función miocárdica¹. Esta función se ha investigado y se ha demostrado de manera muy convincente en pacientes con tetralogía de Fallot (TdF) y, en menor grado, pacientes con un ventrículo derecho (VD) sistémico, como en la transposición de las grandes arterias (TGA). Las pruebas obtenidas hasta ahora llevan a la convicción de que la participación de la fibrosis en la evolución natural de estas enfermedades es muy importante. Las herramientas de diagnóstico por la imagen para detectar y cuantificar la fibrosis permiten estudiar la evolución de los cambios miocárdicos a lo largo del tiempo, investigar qué factores influyen más en la fibrogénesis, establecer un pronóstico (identificar el riesgo de arritmia, los episodios de insuficiencia cardíaca congestiva) o incluso identificar un posible objetivo indirecto para los estudios de farmacoterapia. Este artículo revisa las pruebas actuales para la fibrosis centrándose en las 2 enfermedades antes mencionadas y sus correlaciones clínicas.

La mayoría de los diagnósticos por imagen de fibrosis miocárdica hoy se sirven de 2 técnicas muy habituales: la resonancia magnética cardíaca (RMC) y el contraste con gadolinio, por lo cual no se diagnostica por imagen a pacientes no aptos para la RMC o la administración de contraste. Ambas técnicas se basan en la idea que la fibrosis aumenta el espacio extracelular. Puesto que los medios de contraste a base de gadolinio son estrictamente extracelulares, su efecto será más visible cuando el espacio extracelular se agrande. El contraste acorta el T₁, es decir, disminuye el tiempo necesario para que los protones que están girando vuelvan a alinearse con el eje de la magnetización longitudinal después de un pulso que invierte el eje de los protones que giran. Así, el tiempo T₁ variará en las áreas densamente extracelulares, como las áreas fibrosadas, lo cual puede determinarse mediante imágenes.

En el realce tardío de gadolinio (RTG), al que también se hace referencia como realce retardado de gadolinio, las imágenes se obtienen aproximadamente a los 10-30 min de la inyección del

contraste de gadolinio. Las áreas densas del espacio miocárdico extracelular retienen más contraste que las áreas de miocardio normal, por lo que tendrán un tiempo T₁ más corto y mayor intensidad de señal que el miocardio normal. Cuando son lo bastante grandes, estas áreas se detectan visualmente como una placa o cicatriz focal. Las áreas de mucha señal, o áreas «potenciadas», pueden perfilarse y cuantificarse, aunque este proceso es algo subjetivo. Sin embargo, es probable que muchos pacientes con cardiopatías congénitas tengan una fibrosis miocárdica más difusa, y puesto que el RTG es en gran medida un método muy dicotómico, puede ser menos efectivo para detectarla o cuantificarla². En la fibrosis difusa, pueden utilizarse las técnicas de diagnóstico por la imagen para cuantificar los valores de T₁ píxel a píxel. Al determinar el valor T₁ de cada píxel en el miocardio antes y después de administrar el gadolinio, y después de representar gráficamente los cambios frente al valor de la acumulación de sangre, se calcula el volumen de distribución del gadolinio en el miocardio, que puede convertirse en una fracción de volumen extracelular (VEC)¹. El VEC muestra fibrosis difusa en pacientes adultos con cardiopatía congénita con varias lesiones, y se relaciona con el tamaño y la función del ventrículo³. El VEC es sobre todo objetivo, pero requiere un contorneado cuidadoso para evitar la grasa extracelular o las trabeculaciones miocárdicas.

Ambas técnicas se han utilizado ampliamente en distintas enfermedades cardíacas y han mostrado repetidas veces la relación con otros marcadores de función cardíaca o estado clínico adversos. En la cardiopatía congénita, se han estudiado la TdF y la TGA con más detalle con estos métodos. Es importante identificar las diferencias entre estos métodos, ya que las diferencias en el grado de fibrosis dependen del método utilizado, como se comenta más adelante. Una diferencia clave es que el VEC cubre una muestra de miocardio más pequeña que el RTG. En consecuencia, el RTG es más sensible a la carga total de fibrosis, aunque requiere una mayor cantidad para detectarla visualmente.

FIBROSIS EN LA TETRALOGÍA DE FALLOT

En la TdF, el primer estudio que mostró RTG incluyó a 92 participantes⁴. Como era de esperar, el RTG se halló casi de manera universal en el tracto de salida del ventrículo derecho, en un parche transanular o cerca de este o en un parche de cierre de la comunicación interventricular. No obstante, también se observó RTG patológico del ventrículo izquierdo en el 13% de los participantes. El grado de RTG se relacionó con la edad, los síntomas,

* Autor para correspondencia: UHN 62, Knight Cardiovascular Institute, 3181 SW Sam Jackson Park Rd, Portland, OR 97221, Estados Unidos.

Correo electrónico: brobergc@ohsu.edu (C.S. Broberg).

Tabla 1
Estudios sobre fibrosis miocárdica en la tetralogía de Fallot

Referencia	Año	Método	N	Edad (años)	Observaciones
Babu-Narayan et al. ⁴	2006	RTG	92	32 ± 11	Ejercicio, FEVI, neurohormonas
Wald et al. ⁵	2009	RTG	62	Mediana, 23	Ejercicio, FEVI
Park et al. ⁶	2012	RTG	37	Mediana, 30	Fragmentación del QRS
Chen et al. ⁷	2013	RTG	70	Mediana, 25	VTDVD, bioproductos del colágeno
Ylitalo et al. ⁸	2014	RTG	40	13 ± 3	VTDVD, BNP
Spievak et al. ⁹	2014	RTG	146	26 ± 8	RTG más frecuente en TSVD, no asociado con la función
Kozak et al. ¹⁰	2014	T ₁	18	13 ± 3	FEVI, VTSVD
Chen et al. ¹¹	2016	VEC	84	Mediana, 23	Llenado del VD, arritmia
Broberg et al. ¹²	2016	VEC	52	40 ± 14	Duración del QRS, BNP, volumen de la aurícula izquierda
Reisenkamp et al. ¹³	2016	VEC	31	14 ± 2	VTDVD, ejercicio, tiempo de pinzamiento
Dobson et al. ¹⁴	2017	RTG	114	Mediana, 30	Arritmia, ICC, DAI
Haggerty et al. ¹⁵	2017	VEC	40	26,1 ± 11	Tensión, asincronía
Yim et al. ¹⁶	2017	T ₁	100	13 ± 3	Mayor T ₁ del VD, asociado con tiempo de pinzamiento
Hanneman et al. ¹⁷	2018	VEC	44	33 ± 14	VEC VD más alto en los pacientes con eventos clínicos
Yamamura et al. ¹⁸	2019	VEC	53	38 ± 11	Menos cambio en el VTSVD tras el RVP

BNP: péptido natriurético cerebral; DAI: desfibrilador automático implantable; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; RTG: realce tardío de gadolinio; RVP: reemplazo de válvula pulmonar; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VD: ventrículo derecho; VEC: volumen extracelular; VTDVD: volumen telediastólico del ventrículo derecho; VTSVD: volumen telesistólico del ventrículo derecho.

Salvo otra indicación, la edad se expresa en media ± desviación estándar.

la arritmia previa, el péptido natriurético cerebral (BNP), la capacidad de ejercicio y el volumen y la función del VD. Desde entonces se han realizado varios estudios que, en conjunto, muestran diversos hallazgos alrededor de esta cuestión básica: más fibrosis asociada con hallazgos clínicos adversos (tabla 1). El RTG se ha demostrado tanto en el VD como en el VI, aunque la percepción es que el VD es el más afectado. La afección del VI confirma una vez más que en la TdF ambos ventrículos están afectados a través de varios mecanismos de acoplamiento.

Estudios más recientes han incorporado el VEC en las técnicas de diagnóstico por la imagen para la detección de la fibrosis difusa, y en conjunto muestran hallazgos parecidos, pero con variación entre los estudios. Los investigadores del hospital infantil de Boston han mostrado aumento del VEC en el VD y el VI de 84 pacientes con TdF (media de edad, 24 años)¹¹. En 11 de los participantes se halló un valor anómalo de VEC del VI. El VEC del VD era mayor en los pacientes con volumen de llenado del VD que en aquellos con presión de llenado del VD. Al mismo tiempo se publicó un estudio con 52 participantes mayores (media de edad, 40 ± 14 años) y 22 controles, en el cual el VEC del VI era más alto en los pacientes que en los controles (el 28,2% ± 3,9% frente al 26,1% ± 2,0%; $p = 0,026$)¹². No se determinó el VEC del VD. Lo más importante, el VEC del VI aumentado se relacionó con una edad mayor, la edad en el momento de repararse la TdF, mayor concentración de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP), mayor duración del QRS, menor distancia en la prueba de los 6 min de marcha y mayor volumen en la aurícula izquierda. En otro estudio con pacientes más jóvenes (edad, 13,9 ± 2,4 años) y el tiempo T₁ nativo (antes de la administración de contraste) y el VEC del VD se relacionaron con tiempos de pinzamiento aórtico y *bypass* más largos durante la reparación inicial, así como con la capacidad de ejercicio máximo^{13,16}. En otro estudio con adultos, 40 pacientes de 26 ± 11 años, se demostró que el VEC del VI se relaciona con asincronía del VI y tensión radial¹⁵.

Aunque estos estudios, que abarcan varias edades, varíen en algunos de sus hallazgos, cada uno contribuye a una nueva visión y muestra la participación de la fibrosis del VD y el VI en la evolución natural posterior a la reparación. Otra confirmación procede de los estudios que muestran que el desenlace clínico es peor en los pacientes con fibrosis demostrable. En un estudio con pacientes

sometidos a reemplazo de la válvula pulmonar, el grado de reducción del tamaño del VD fue inferior en los que tenían fibrosis del VD¹⁸. En otro estudio con 52 participantes adultos, el objetivo de arritmia o insuficiencia cardiaca congestiva al cabo de 4 años fue más frecuente en aquellos con un valor más alto de VEC del VI¹². Y en otro estudio más, con 44 pacientes adultos con un seguimiento medio de solo 8 meses, el VEC del VD se relacionó con el objetivo combinado de muerte, insuficiencia cardiaca congestiva o taquicardia ventricular¹⁷. El mensaje por lo general coherente de estos estudios es que la fibrosis tiene un impacto, si bien reducido, en el resultado.

TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS CON UN VENTRÍCULO DERECHO SISTÉMICO

En el VD sistémico de quienes tienen una TGA, también se ha demostrado la presencia de fibrosis con las técnicas de RTG y VEC. Los estudios existentes se resumen en la tabla 2, en la cual se muestra que la fibrosis miocárdica se relaciona con el deterioro clínico. Aquí merece la pena mencionar específicamente varios de estos estudios.

El RTG ha demostrado fibrosis sistémica del VD en hasta el 61% de los participantes¹⁹. Los pacientes afectados son mayores y tienen peor función sistémica del VD que los pacientes no afectados. También presentan más arritmia y síncope, lo que añade credibilidad al RTG como marcador de la afección miocárdica¹⁹. En otros estudios se han notificado resultados y asociaciones parecidos²¹, incluso con tensión de la pared y con biomarcadores de colágeno^{27,28}. Esta última asociación respalda de manera significativa la hipótesis de que el RTG refleja la fibrosis miocárdica verdadera antes que otras alteraciones como el edema miocárdico. La extensión del RTG se relaciona con asincronía, además de con una menor capacidad para hacer ejercicio y con arritmias previas, lo que implica que hay relación entre la fibrosis, el retraso electromecánico y los eventos clínicos²⁵.

Como con la TdF, el conjunto de investigaciones disponibles indica claramente que la fibrosis miocárdica desempeña alguna función en la evolución natural de la insuficiencia sistémica del VD, aunque no todos los estudios muestran un predominio similar del

Tabla 2

Compilación de los datos actuales relacionados con el realce tardío de gadolinio o la fracción de volumen extracelular en el ventrículo derecho sistémico

Referencia	Año	N	Edad (años), media	Hallazgos clave
Babu-Narayan et al. ¹⁹	2005	36	27	El 61% presentaba RTG. El RTG se relacionaba con ser mayor, con un mayor volumen telesistólico del VD indexado y con una menor fracción de eyección del VD. Aquellos con RTG corrían un mayor riesgo de arritmia o síncope (9/22 frente a 1/14)
Fratz et al. ²⁰	2006	18	23	El 6% con RTG
Giardini et al. ²¹	2006	34	25	El 41% presentaba RTG. El RTG se relacionaba con ser mayor, con una menor fracción de eyección del VD, con reducción del pico de absorción de oxígeno y con antecedentes de arritmia
Plymen et al. ²²	2013	14	34	El 0% de los pacientes presentaba RTG. El VEC no se relacionó con otros parámetros cardiacos
Preim et al. ²³	2013	20	27	El 5% de los pacientes presentaba RTG
Rydman et al. ²⁴	2015	55	28	El 56% presentaba RTG. El RTG se relacionó con un objetivo compuesto de nueva taquiarritmia sostenida, ingreso por insuficiencia cardiaca descompensada, trasplante o muerte
Babu-Narayan et al. ²⁵	2016	22	28	El 59% presentaba RTG. El RTG se relacionó con reducción de la excursión entre el tabique y la pared libre del VD y con insuficiencia tricuspídea leve o más grave mediante ecocardiografía
Broberg et al. ²⁶	2018	53	35	El 15% presentaba un VEC anómalo. El VEC se relacionó con BNP y con eventos adversos al cabo de 4 años
Ladoceur et al. ²⁷	2018	48	Mediana, 32	El 35% presentaba RTG. Los pacientes con RTG eran mayores que los que no lo mostraban

BNP: péptido natriurético cerebral; RTG: realce tardío de gadolinio; VD: ventrículo derecho; VEC: fracción de volumen extracelular.

RTG, y algunos no muestran ninguno^{20,22,23}. Esta discrepancia reflejaría la naturaleza subjetiva del RTG, en especial entre las trabeculaciones densas. Por otro lado, la edad del paciente o las técnicas quirúrgicas pueden variar, lo que refleja la heterogeneidad inherente. Además, la mayor parte de los estudios se realizaron exclusivamente en la D-TGA y no en la TGA corregida congénitamente (cc-TGA).

Solo algunos estudios han investigado si detectar la fibrosis puede alterar el pronóstico. El mayor estudio incluyó a 55 pacientes, el 56% con RTG²⁴. El RTG del VD se relacionó de manera independiente con un resultado adverso al cabo de 7,8 años (objetivo combinado de taquiarritmia sostenida, ingreso por insuficiencia cardiaca, trasplante o muerte). Asimismo, se ha observado una correlación clínico-patológica con un corazón explantado después del trasplante². Aunque esto corrobora que la fibrosis actúa como intermediario importante en la disfunción cardiovascular y los eventos clínicos, aún hay dudas sobre si la presencia del RTG debe orientar el cuidado del paciente.

El primer estudio especializado de VEC en el VD sistémico se realizó en 14 pacientes con D-TGA después de la transposición congénitamente corregida con un método de contraste en equilibrio durante la infusión constante de gadolinio²². Curiosamente, no se observó RTG focal en ningún paciente. El VEC del tabique era mayor que en los controles, pero no se pudo determinar el VEC de la pared libre del VD. No había correlación entre el VEC y el volumen o la fracción de eyección del VD.

Un estudio prospectivo a mayor escala investigó a 53 pacientes (con ambas variedades de D-TGA y cc-TGA) y controles²⁶. El VEC del VD fue anómalo en el 29% de ellos. Los pacientes con un VEC elevado no diferían de modo significativo de aquellos cuyo VEC era normal, y no hubo ninguna diferencia en el volumen del VD, la fracción de eyección del VD, la gravedad de la insuficiencia tricuspídea, los antecedentes de arritmia, la toma de medicamentos, los subproductos del colágeno circulante o la aldosterona, aunque la concentración del BNP fue mayor. Después de un seguimiento medio de 4,4 años, los pacientes con un VEC elevado sufrieron eventos de insuficiencia cardiaca con mayor frecuencia que los que no lo tenían elevado, a pesar de la ausencia de relación con otros signos clínicos de insuficiencia cardiaca. Aunque es poco aconsejable especular a partir de un estudio de pequeño tamaño, los resultados respaldan la hipótesis según la cual la fibrosis tiene una función importante en la aparición de la insuficiencia cardiaca clínica.

Hay que destacar algunas limitaciones del VEC. Es más difícil cuantificar el VEC del VD que el del VI. Se complica por la posible acumulación trabecular de contraste. La inclusión errónea de esta acumulación disminuye el valor T₁ posterior al contraste y aumenta el VEC. Algunos estudios de RTG indican que la fibrosis es más frecuente que el VEC, cuando este debería ser más sensible. Esta diferencia paradójica se relacionaría en parte con el muestreo; las adquisiciones en T₁ suelen limitarse solo a 1-3 planos del eje corto y no abarcan todo el ventrículo como hace el RTG. Además, puesto que el VEC es una medida continua, la fibrosis reducida seguiría resultando en un VEC «normal» a pesar de que el proceso fibrótico ya esté presente. Los límites del valor normal pueden diferir entre los laboratorios, y no se valida bien la varianza entre las mediciones a lo largo del tiempo. Tampoco está claro si las diferencias en la tensión se relacionan con la fibrosis.

El entusiasmo por el uso clínico generalizado del VEC se ha visto reducido porque el tratamiento clínico aún no dispone de resultados. Aunque la relación entre la fibrosis y la disfunción ventricular parece innegable, los tratamientos farmacológicos para atenuar la fibrosis no conducen necesariamente a la mejoría clínica, y el VEC no informa sobre el uso del desfibrilador automático implantable.

CONCLUSIONES

Uno de los principales objetivos de las técnicas de diagnóstico por la imagen en la cardiopatía congénita es evaluar la función y el volumen miocárdicos. No obstante, también hay que describir cualquier cambio importante en el miocardio que refleje cambios patológicos subyacentes en respuesta a la sobrecarga adversa. Esto incluye la presencia de fibrosis miocárdica. En la TdF y la TGA, los estudios con RTG y VEC representan en conjunto la fibrosis miocárdica como pieza clave del deterioro gradual de la función ventricular y los resultados clínicos adversos. Aunque las decisiones sobre el tratamiento basadas en algunas de estas aplicaciones nuevas siguen siendo empíricas, en teoría la detección de fibrosis sería un objetivo indirecto e importante para futuros estudios farmacológicos u orientaría en las decisiones futuras sobre las diversas opciones terapéuticas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Broberg CS, Burchill LJ. Myocardial factor revisited: The importance of myocardial fibrosis in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2015;189:204–210.
- Ladouceur M, Bruneval P, Mousseaux E. Cardiovascular flashlight Magnetic resonance assessment of fibrosis in systemic right ventricle after atrial switch procedure. *Eur Heart J.* 2009;30:2613.
- Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:727–734.
- Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, et al. Ventricular fibrosis suggested by cardiovascular magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot and its relationship to adverse markers of clinical outcome. *Circulation.* 2006;113:405–413.
- Wald RM, Redington AN, Pereira A, et al. Refining the assessment of pulmonary regurgitation in adults after tetralogy of Fallot repair: should we be measuring regurgitant fraction or regurgitant volume? *Eur Heart J.* 2009;30:356–361.
- Park SJ, On YK, Kim JS, et al. Relation of fragmented QRS complex to right ventricular fibrosis detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol.* 2012;109:110–115.
- Chen CA, Tseng WY, Wang JK, et al. Circulating biomarkers of collagen type I metabolism mark the right ventricular fibrosis and adverse markers of clinical outcome in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 2013;167:2963–2968.
- Ylitalo P, Pitkanen OM, Lauerma K, et al. Late gadolinium enhancement (LGE) progresses with right ventricle volume in children after repair of tetralogy of fallot. *Int J Cardiol Heart Vessel.* 2014;3:15–20.
- Spiewak M, Malek LA, Petryka J, et al. Factors associated with biventricular dysfunction in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Kardiol Pol.* 2014. <https://doi.org/10.5603/KP.a2014.0049>
- Kozak MF, Redington A, Yoo SJ, Seed M, Greiser A, Grosse-Wortmann L. Diffuse myocardial fibrosis following tetralogy of Fallot repair: a T1 mapping cardiac magnetic resonance study. *Pediatr Radiol.* 2014;44:403–409.
- Chen CA, Dusenbery SM, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Myocardial ECV Fraction Assessed by CMR Is Associated With Type of Hemodynamic Load and Arrhythmia in Repaired Tetralogy of Fallot. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:1–10.
- Broberg CS, Huang J, Hogberg I, et al. Diffuse LV Myocardial Fibrosis and its Clinical Associations in Adults With Repaired Tetralogy of Fallot. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:86–87.
- Riesenkampff E, Luining W, Seed M, et al. Increased left ventricular myocardial extracellular volume is associated with longer cardiopulmonary bypass times, biventricular enlargement and reduced exercise tolerance in children after repair of Tetralogy of Fallot. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18:75.
- Dobson RJ, Mordi I, Danton MH, Walker NL, Walker HA, Tzemos N. Late gadolinium enhancement and adverse outcomes in a contemporary cohort of adult survivors of tetralogy of Fallot. *Congenit Heart Dis.* 2017;12:58–66.
- Haggerty CM, Suever JD, Pulenthiran A, et al. Association between left ventricular mechanics and diffuse myocardial fibrosis in patients with repaired Tetralogy of Fallot: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:100.
- Yim D, Riesenkampff E, Caro-Dominguez P, Yoo SJ, Seed M, Grosse-Wortmann L. Assessment of Diffuse Ventricular Myocardial Fibrosis Using Native T1 in Children With Repaired Tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005695>
- Hanneman K, Crean AM, Wintersperger BJ, et al. The relationship between cardiovascular magnetic resonance imaging measurement of extracellular volume fraction and clinical outcomes in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:777–784.
- Yamamura K, Yuen D, Hickey EJ, et al. Right ventricular fibrosis is associated with cardiac remodelling after pulmonary valve replacement. *Heart.* 2019;105:855–863.
- Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, et al. Late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance of the systemic right ventricle in adults with previous atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circulation.* 2005;111:2091–2098.
- Fratz S, Hauser M, Bengel FM, et al. Myocardial scars determined by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and positron emission tomography are not common in right ventricles with systemic function in long-term follow up. *Heart.* 2006;92:1673–1677.
- Giardini A, Lovato L, Donti A, et al. Relation between right ventricular structural alterations and markers of adverse clinical outcome in adults with systemic right ventricle and either congenital complete (after Senning operation) or congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol.* 2006;98:1277–1282.
- Plymen CM, Sado DM, Taylor AM, et al. Diffuse myocardial fibrosis in the systemic right ventricle of patients late after Mustard or Senning surgery: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:963–968.
- Preim U, Hoffmann J, Lehmkuhl L, et al. Systemic right ventricles rarely show myocardial scars in cardiac magnetic resonance delayed-enhancement imaging. *Clin Res Cardiol.* 2013;102:337–344.
- Rydman R, Gatzoulis MA, Ho SY, et al. Systemic right ventricular fibrosis detected by cardiovascular magnetic resonance is associated with clinical outcome, mainly new-onset atrial arrhythmia, in patients after atrial redirection surgery for transposition of the great arteries. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.114.002628>
- Babu-Narayan SV, Prati D, Rydman R, et al. Dyssynchrony and electromechanical delay are associated with focal fibrosis in the systemic right ventricle - Insights from echocardiography. *Int J Cardiol.* 2016;220:382–388.
- Broberg CS, Valente AM, Huang J, et al. Myocardial fibrosis and its relation to adverse outcome in transposition of the great arteries with a systemic right ventricle. *Int J Cardiol.* 2018;271:60–65.
- Ladouceur M, Baron S, Nivet-Antoine V, et al. Role of myocardial collagen degradation and fibrosis in right ventricle dysfunction in transposition of the great arteries after atrial switch. *Int J Cardiol.* 2018;258:76–82.
- Lipczynska M, Szymanski P, Kumor M, Klisiewicz A, Hoffman P. Collagen turnover biomarkers and systemic right ventricle remodeling in adults with previous atrial switch procedure for transposition of the great arteries. *PLoS One.* 2017;12:e0180629.