

# Angiografía con tomografía de coherencia óptica en la retinopatía diabética

## *Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy*

D. Lorenzo Parra, N. Padrón Pérez

### Resumen

La angiografía con tomografía de coherencia óptica (OCT-A) es una nueva técnica de imagen que visualiza la circulación retino-coroidea de forma no invasiva. Ofrece una alta calidad tridimensional del sistema capilar, que permite detectar las anomalías microvasculares de la retinopatía y edema macular diabético. Aunque todavía tiene algunas limitaciones, se espera que los futuros avances modifiquen el uso actual de la angiografía convencional. El presente capítulo resume los conocimientos más destacados de la aplicación de la OCT-A en los pacientes diabéticos.

### Resum

L'angiografia amb tomografia de coherència òptica (OCT-A) és una nova tècnica d'imatge que visualitza la circulació retino-coroïdal de forma no invasiva. Ofereix una alta qualitat tridimensional del sistema capil·lar, que permet detectar les anomalies microvasculars de la retinopatia i de l'edema macular diabètic. Malgrat que encara té algunes limitacions, s'espera que els futurs avanços modifiquin l'ús actual de l'angiografia convencional. Aquest capítol resumeix els coneixements més destacats de l'aplicació de l'OCT-A en els pacients diabètics.

### Abstract

Optical coherence tomography angiography (OCT-A) is a new, non-invasive imaging technique that visualizes the retinal-choroidal vascularization. It displays high quality three-dimensional scans of the capillary system that can detect microvascular abnormalities in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Although it still has some limitations, it is expected that future developments may modify the use of conventional angiography. This chapter summarizes the potential application of OCT-A in diabetic patients.

## 6.4. Angiografía con tomografía de coherencia óptica en la retinopatía diabética

### Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy

**D. Lorenzo Parra, N. Padrón Pérez**

*Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.*

#### Correspondencia:

Daniel Lorenzo Parra

E-mail: [dlorenzo@bellvitgehospital.cat](mailto:dlorenzo@bellvitgehospital.cat)

### Introducción

La *angiografía con tomografía de coherencia óptica* (OCT-A) es una nueva técnica de imagen que permite la visualización de la vascularización retiniana y coroidea sin necesidad de contrastes exógenos<sup>1</sup>. A partir de barridos rápidos de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) de alta resolución, se pueden analizar las variaciones en la reflectancia, la amplitud y la fase para construir un mapa del flujo microvascular retiniano de forma clara, precisa y tridimensional<sup>2-4</sup>.

Dicho avance, que se presentó por primera vez en el campo clínico de la degeneración macular asociada a la edad<sup>5</sup>, se perfila como un instrumento prometedor en el análisis de la vascularización en patologías como la retinopatía diabética y las oclusiones de ramas venosas de la retina<sup>6</sup>.

### Tecnología

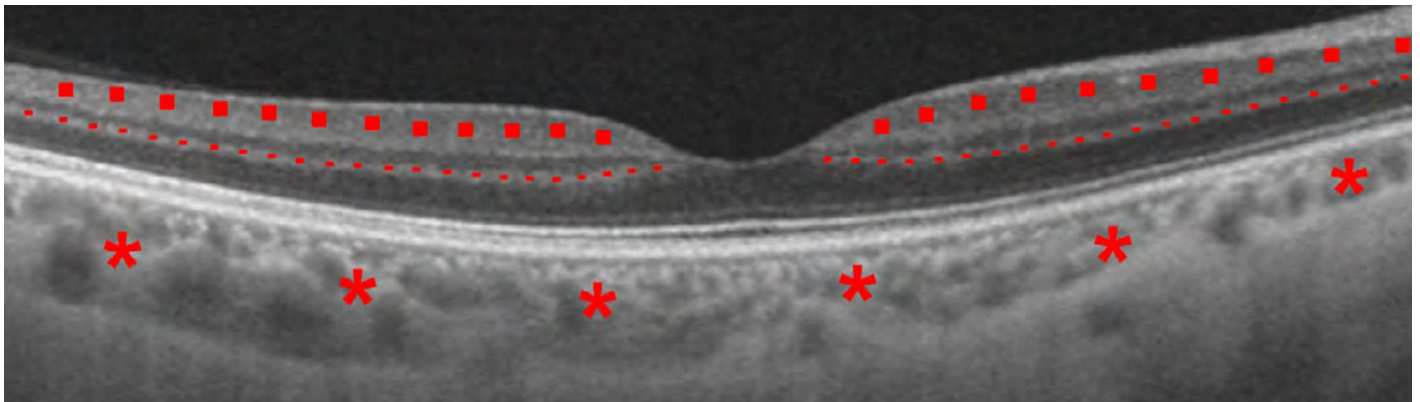
La OCT-A se basa en el concepto de que la única estructura que presenta movimiento en la retina son los eritrocitos que se mueven a través de los vasos sanguíneos. A partir del cálculo de las diferencias en la amplitud de señal que originan varios cortes

tomográficos consecutivos de una misma sección, se genera un contraste que distingue las células circulantes de los tejidos vecinos estáticos. Ello se traduce en una respuesta de intensidad variable que depende de la velocidad circulatoria y que da como resultado final una imagen hiperreflectiva (blanca = movimiento) o hiporreflectiva (negra = ausencia de movimiento). Desde sus inicios, en el año 2006, la tecnología ha sufrido mejoras paulatinas hasta el desarrollo del presente algoritmo de procesamiento de imagen, conocido con el término inglés *split-spectrum amplitude-decorrelation angiography* (SSADA)<sup>2,3,7-9</sup>. El desarrollo de SSADA ha perfeccionado la calidad y el contraste de la OCT-A.

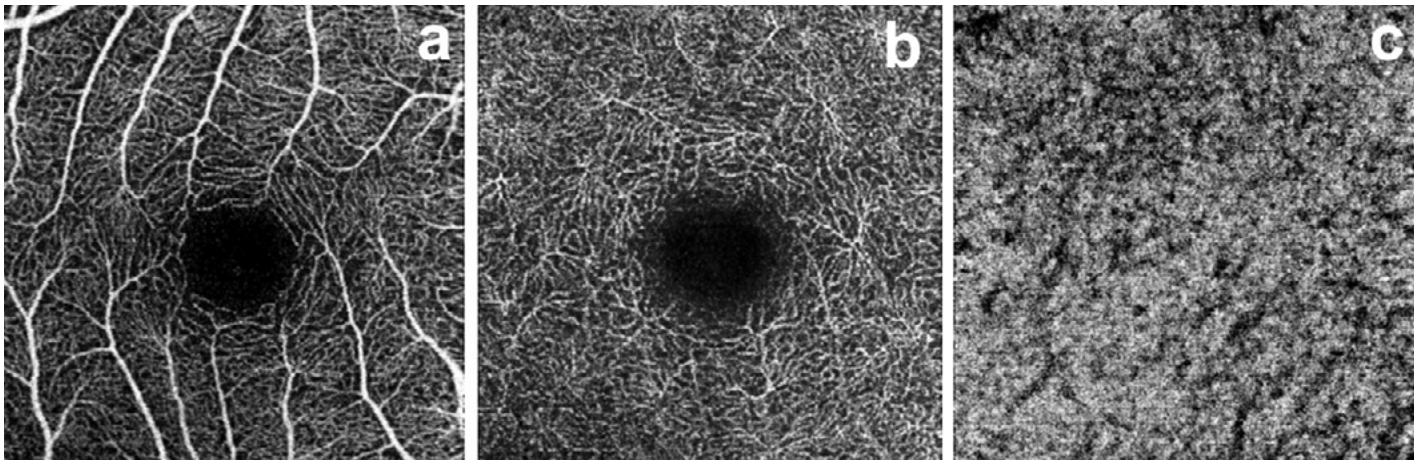
### OCT-A en el sujeto sano

La OCT-A visualiza principalmente el sistema vascular retiniano y coroideo del área macular. El entendimiento de la anatomía del sistema vascular retiniano, así como su distribución en la OCT-A de un sujeto sano, nos permitirá interpretar de forma correcta las alteraciones patológicas (Figuras 1 y 2).

El sistema de irrigación macular se compone de una red compleja de capilares que provienen de las ramas principales temporal superior y temporal inferior, y que se encargan de vascularizar las



**Figura 1.** Representación esquemática del sistema vascular macular sobre la imagen de un corte de tomografía de coherencia óptica de alta resolución. Se señalan el plexo vascular superficial (cuadrados), el plexo vascular profundo (líneas) y la coroides (asteriscos).



**Figura 2.** Visualización mediante OCT-A de la vascularización retiniana y coroidea de una mujer sana de 28 años de edad. La imagen de 3 x 3 mm se ha centrado sobre la fovea y se han obtenido los diferentes cortes mediante segmentación automática. (A) El plexo superficial retiniano se caracteriza por su densa malla capilar y su arcada perifoveal bien definida. El origen arterial o venoso de los vasos solo se puede distinguir en las ramas de mayor calibre. Únicamente las arteriolas se rodean de una sombra a lo largo de su trayecto. El plexo profundo (B) presenta una distribución propia, organizándose en forma de vórtices capilares. En el corte sobre la coriocapilar-Sattler (C) las estructuras vasculares pierden definición, dificultando así su interpretación.

capas de la retina interna. Dicho sistema de arteriolas y vénulas se dividen formando dos plexos microvasculares principales que la OCT-A distingue individualmente: superficial (interno) y profundo (externo)<sup>10-12</sup>.

El *plexo superficial* consiste en una red de capilares de calibre medio (75  $\mu$ m) que discurre a través de la capa de células ganglionares de la retina. Las arteriolas y las vénulas se interconectan característicamente formando una malla transversal alrededor de la zona avascular foveal (ZAF). La OCT-A define con claridad la distribución armónica y minuciosa del círculo anastomótico perifoveal capilar.

El *plexo profundo* comprende un complejo vascular de menor calibre (20  $\mu$ m) que se localiza en la capa nuclear interna. En este caso, el patrón de distribución es diferente al de la red superficial. Se compone de unidades poligonales en que los vasos convergen radialmente hacia un epicentro, conocido como vórtice capilar, y que la OCT-A es capaz de distinguir. Recientemente, los análisis cuantitativos han permitido corroborar que la red capilar macular profunda es más densa que la superficial<sup>13</sup>.

Ambos sistemas están intercomunicados por una red de capilares verticales que no se muestran en la OCT-A. En general, los sistemas de segmentación automática del aparato visualizan perfecta-

mente el sistema superficial. Por el contrario, la red profunda en ocasiones no se segmenta de forma correcta, dando lugar a la superposición de imágenes de ambos plexos que entorpecen su correcta interpretación.

La OCT-A es útil en la *valoración de la ZAF* (250-600  $\mu\text{m}$ ). Ambos plexos forman dicha zona libre de capilares en el centro de la mácula. La distribución del plexo superficial permite una definición precisa de la ZAF, que se rodea de una red de capilares perifoveales en configuración radial en telaraña. Sin embargo, la interpretación del plexo profundo es más compleja por presentar una distribución de capilares más densos, finos y con límites indefinidos. Mediante mediciones manuales a partir de la OCT-A se ha comprobado que el área de la ZAF es mayor en el plexo profundo que en el superficial<sup>14,15</sup>.

La última capa que se visualiza en la OCT-A es la *coroides*<sup>16</sup> (coriocapilar, capa de Sattler y capa de Haller). En general, a este nivel la calidad de la señal está limitada debido a la atenuación que producen las estructuras retinianas suprayacentes, haciendo que su interpretación sea confusa. La coriocapilar se representa como una combinación relativamente homogénea de puntos grisáceos hiper-hiporreflectivos. Si nos adentramos en el espesor corioideo, la capa de Sattler se dibuja con estructuras lineales hiporreflectivas y de regular definición, que se corresponden con los vasos de

mediano calibre que la forman. Finalmente, en la capa de Haller (vasos de gran calibre) las estructuras lineales hiporreflectivas se acentúan, siendo más fácilmente identificables.

## Ventajas e inconvenientes

Desde su introducción en el año 1961 por Alvis y Novotny, la angiografía fluoresceínica (AGF) se ha considerado la mejor técnica para el análisis de la circulación retiniana<sup>17</sup>. En la actualidad, se mantiene su utilidad clínica en la evaluación vascular del ojo diabético y no se piensa que por el momento vaya a ser desplazada por la OCT-A, sino que más bien se complementen (Tabla 1).

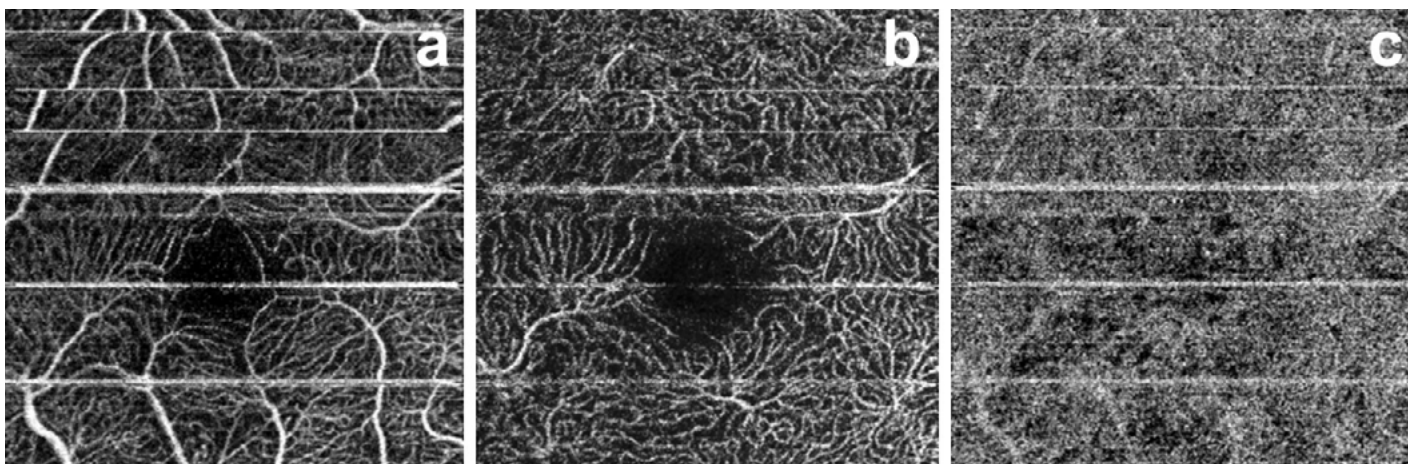
Aunque la experiencia todavía es limitada, la OCT-A apunta a una serie de ventajas sobre su homóloga. Entre ellas destaca el poder tridimensional que ofrece, permitiendo el análisis independiente de las características de los plexos superficial, profundo y corioideo. Asimismo, este nuevo método facilita la visualización de los vasos de forma directa y con gran resolución, evitando el inconveniente de que las estructuras se borren por la difusión de contraste.

Sin embargo, existen algunas limitaciones en la OCT-A, por lo que se requiere el refinamiento de la tecnología con el objetivo de facilitar su interpretación y reducir los artefactos (Figuras 3 y 4).

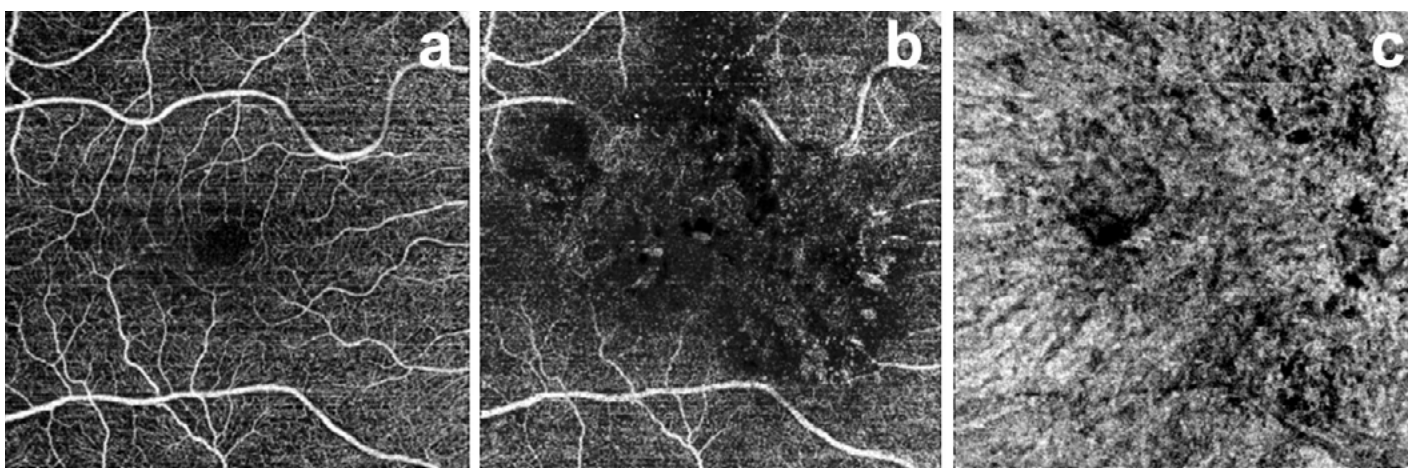
Angiografía fluoresceínica		OCT-A
<b>A favor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Método de referencia</li> <li>- Gran experiencia</li> <li>- Tecnología extendida</li> <li>- Campo de visión amplio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No invasiva</li> <li>- Se puede repetir varias veces el mismo día y a lo largo del tiempo</li> <li>- Alta definición de la mácula</li> <li>- Imágenes vasculares en 3D</li> <li>- Se completa en minutos</li> </ul>
<b>En contra</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Técnica invasiva (precisa contraste)</li> <li>- Efectos adversos</li> <li>- Contraindicación en embarazo y enfermedad renal</li> <li>- Superposición del plexo superficial y profundo (imágenes en 2D)</li> <li>- Detección de neovasos por la presencia de parámetros indirectos como fuga o impregnación</li> <li>- La difusión del contraste dificulta la evaluación de los detalles vasculares</li> <li>- Tiempo 10-15 minutos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Campo de visión limitado</li> <li>- No detecta directamente la difusión</li> <li>- Falta de experiencia: limitación en la interpretación de resultados</li> <li>- Colaboración del paciente: artefactos por movimiento</li> <li>- Limitaciones de la técnica: errores de segmentación, superposición de vasos, procesamiento lento</li> </ul>

**Tabla 1.** Resumen de las ventajas e inconvenientes de la angiografía fluoresceínica y de la angiografía con tomografía de coherencia óptica (OCT-A).





**Figura 3.** Artefactos por una regular cooperación en las imágenes de una OCT-A de 3 × 3 mm. La prueba requiere que el paciente pueda fijar con precisión durante varios segundos. De lo contrario, la calidad de la imagen se puede ver alterada por falta de fijación, excesivo parpadeo o movimiento del paciente. En la fotografía se aprecian las imágenes zarandeadas de los plexos superficial (A), profundo (B) y coroideo (C).



**Figura 4.** Artefactos por error en la segmentación en las imágenes de una OCT-A de 6 × 6 mm. Se aprecia proyección de los vasos superficiales (A) sobre las capas profundas (B) y la coroides (C). En este caso, el error en la segmentación automática y el procesamiento de la imagen es secundario al aumento del volumen macular que causa el edema macular diabético.

El origen de estos incluye desde factores técnicos hasta factores clínicos, tales como la adquisición de datos en la OCT (para que sea práctica, el procesamiento de datos debe ser rápido), las características intrínsecas del ojo en estudio (opacidades, movimiento ocular, falta de definición en la coroides) y la interpretación de las imágenes procesadas (artefactos de proyección, segmentación errónea en estafilomas, edemas maculares...)¹⁸. Con los modelos actuales, la zona de trabajo es pequeña y el análisis se limita principalmente al área macular.

El futuro pasa por mejorar la velocidad del análisis, afinar los algoritmos de segmentación automática de las capas retinianas, desarrollar sistemas de cuantificación automáticos de zonas patológicas (medición de isquemia, contadores de microaneurismas, marcadores de la ZAF)¹⁹,²⁰, corregir los artefactos e incrementar el campo de trabajo conservando la calidad de la imagen²¹. Finalmente, deben validarse la precisión y la reproducibilidad de los datos obtenidos con OCT-A mediante la definición de la normalidad y su comparación con la AGF.

## Aplicación de la OCT-A en la retinopatía diabética

La OCT-A se perfila como una herramienta útil en la evaluación del sistema vascular de los pacientes con retinopatía diabética. Los hallazgos descritos hasta la fecha se focalizan en las alteraciones microvasculares que se aprecian en los plexos superficial y profundo del área macular en las diferentes fases de la enfermedad<sup>22-29</sup>:

- Microaneurismas.
- Áreas de ausencia de perfusión capilar.
- Agrandamiento y distorsión de la ZAF.
- Anomalías microvasculares intrarretinianas y neovasos.

### Microaneurismas

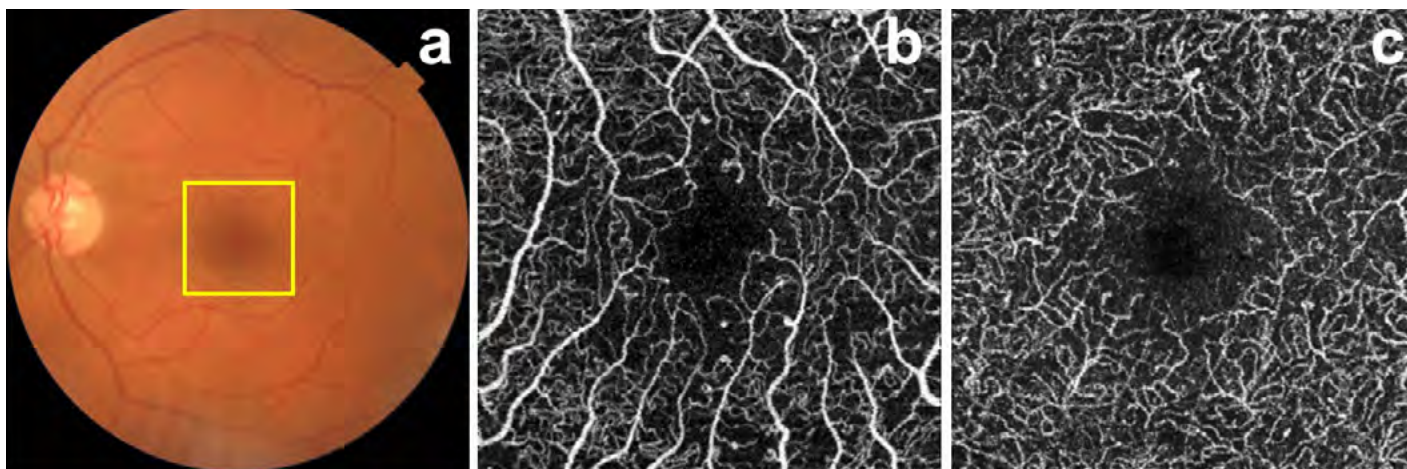
La OCT-A identifica a los microaneurismas como dilataciones focales de los capilares con forma de saco o fusiforme, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 75% (Figura 5). Se ha objetivado que son más numerosos en el plexo profundo que en el superficial. Este hecho corrobora los conocimientos histológicos que los sitúa en la capa nuclear interna. En comparación con la AGF, tiene menor capacidad para revelar la presencia de microaneurismas, ya que es incapaz de detectar aquellos que presentan bajo flujo (menor de 0,3 mm por segundo).

### Áreas de ausencia de perfusión capilar

La localización de zonas isquémicas es uno de los puntos más destacados de la OCT-A en la retinopatía diabética. Detecta en estos pacientes un empobrecimiento de la densidad de perfusión capilar en todas las capas vasculares (superficial, profunda y coriocapilar), con una tendencia a una mayor disminución en aquellos casos con un grado más avanzado de la enfermedad. Asimismo, dicha técnica ha conseguido demostrar un descenso de la perfusión capilar en ojos de pacientes diabéticos sin retinopatía en comparación con gente sana.

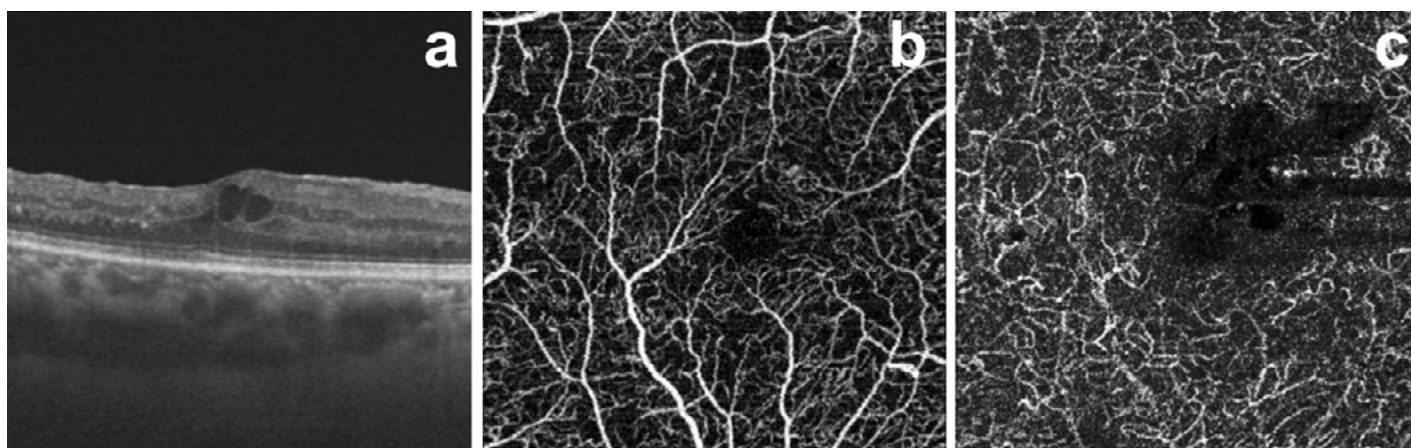
Las áreas de ausencia de perfusión capilar se definen claramente con la OCT-A en forma de zonas sin presencia (hiporreflectividad) o con dispersión de capilares. Se manifiestan con mayor precisión en el plexo superficial. En los límites de las zonas isquémicas, los capilares se suelen mostrar desorganizados formando dilataciones, espirales, engrosamientos o irregularidades. La arquitectura del plexo profundo se altera en un gran porcentaje de pacientes, ya que existe una tendencia a perder la distribución regular de los vórtices capilares (Figura 6).

En ocasiones, la OCT-A aventaja a la AGF consiguiendo una mejor delimitación de las zonas isquémicas, ya que la difusión de la fluoresceína puede enturbiar su valoración. Los análisis cuantitativos iniciales con la nueva técnica indican que las áreas de déficit de perfusión capilar son mayores en el plexo superficial que en

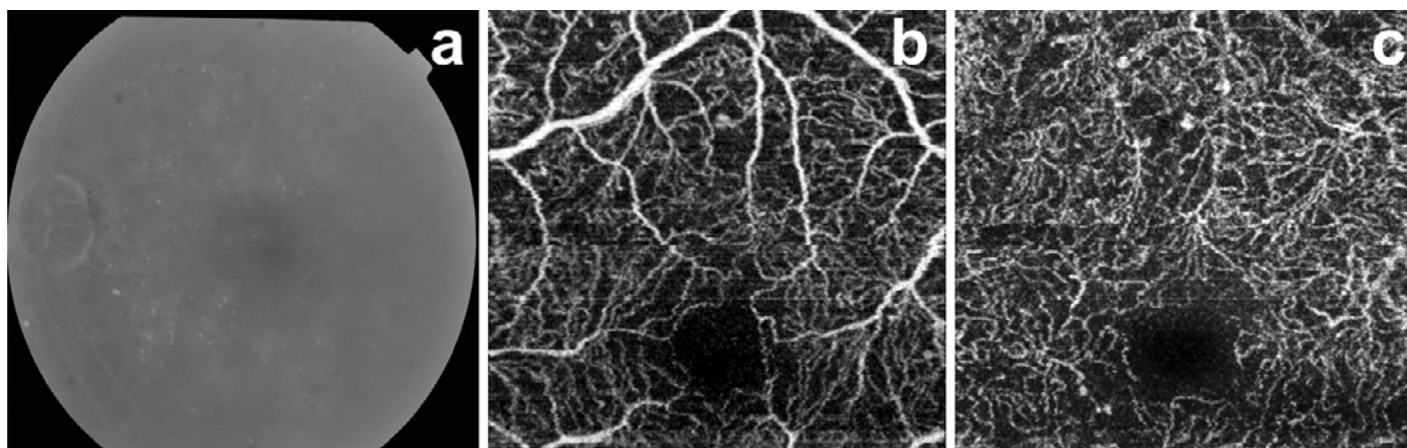


**Figura 5.** Visualización de microaneurismas en un paciente con retinopatía diabética no proliferativa leve. En la retinografía en color (A) se aprecian múltiples microaneurismas dispersos. La OCT-A de 4,5 × 4,5 mm los objetiva como dilataciones con forma sacular o fusiforme, tanto en el plexo superficial (B) como en el profundo (C). Los microaneurismas se sitúan comúnmente en áreas que bordean las zonas de isquemia capilar.





**Figura 6.** Organización de la densidad capilar en un paciente de 63 años de edad con retinopatía diabética no proliferativa moderada. La OCT de alta definición (A) a partir de la que se originan los cortes angiográficos revela la presencia de un edema macular diabético. La OCT-A muestra, en el plexo superficial (B), rarefacción de la densidad microvascular acompañada de zonas de ausencia capilar fuera de la ZAF. En el plexo profundo (C) se visualizan menos áreas isquémicas que en el superficial, con el patrón de vórtices muy afectado.



**Figura 7.** Alteración de la malla capilar perifoveal en un caso de retinopatía diabética no proliferativa moderada. La AGF convencional (A) es incapaz de detectar con detalle las anomalías de la ZAF. La OCT-A manifiesta el ensanchamiento de la ZAF y la pérdida de la arquitectura fisiológica de la red de capilares perifoveales superficiales (B) y profundos (C). Estos hallazgos se han detectado incluso en pacientes diabéticos sin signos clínicos de retinopatía diabética.

el profundo. Se están buscando formas de automatización del cálculo de las zonas de isquemia capilar.

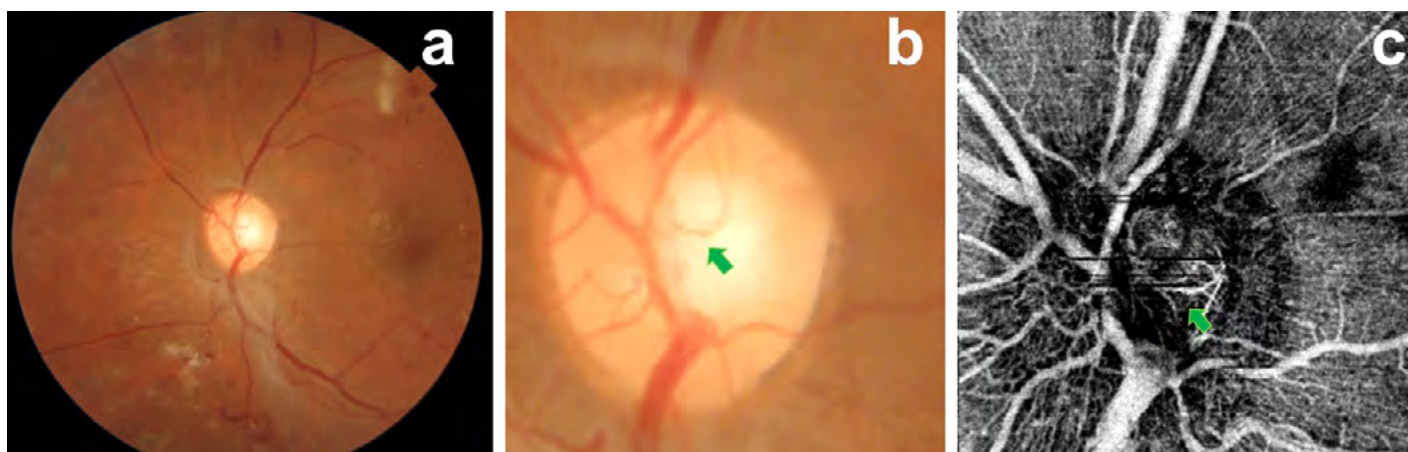
### **Agrandamiento y distorsión de la zona avascular foveal**

La OCT-A detecta un aumento significativo del diámetro de la ZAF del plexo superficial y profundo en los sujetos diabéticos, independientemente de la presencia de retinopatía. Existe correlación entre la gravedad de la enfermedad y el aumento de la ZAF y la irregularidad (remodelación, distorsión y rarefacción) de los capilares perifoveales (Figura 7). Se precisa el desarrollo de

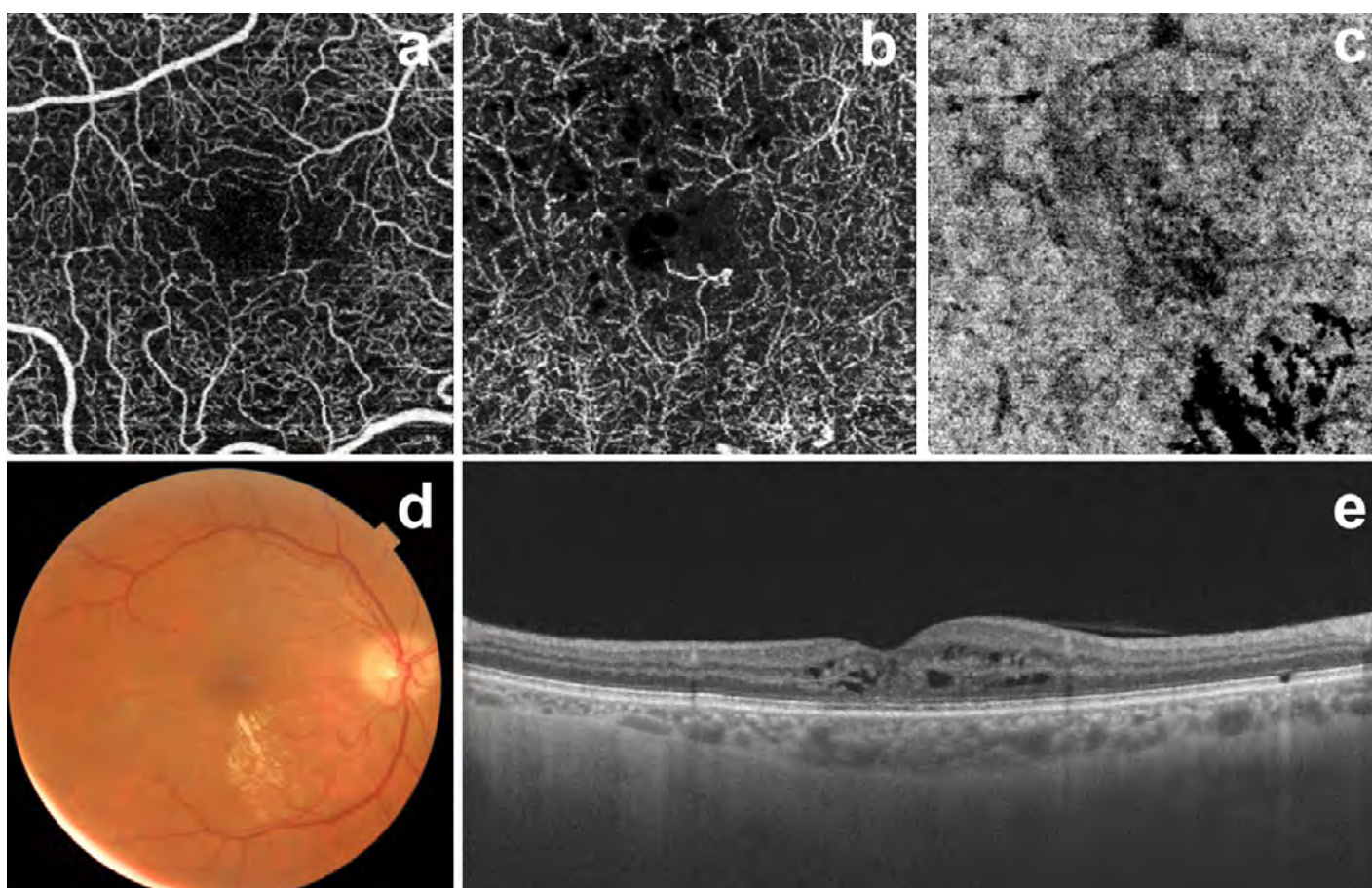
herramientas informáticas que faciliten la detección objetiva del grado de afectación de la ZAF.

### **Otras alteraciones vasculares**

La OCT-A está capacitada para visualizar otros procesos patológicos de la microcirculación retiniana del paciente diabético, como anomalías microvasculares retinianas, neovasos papilares (Figura 8) y neovasos retinianos. Dichas alteraciones se detectan con facilidad porque presentan un flujo circulatorio alto (mayor que en el caso de los microaneurismas).

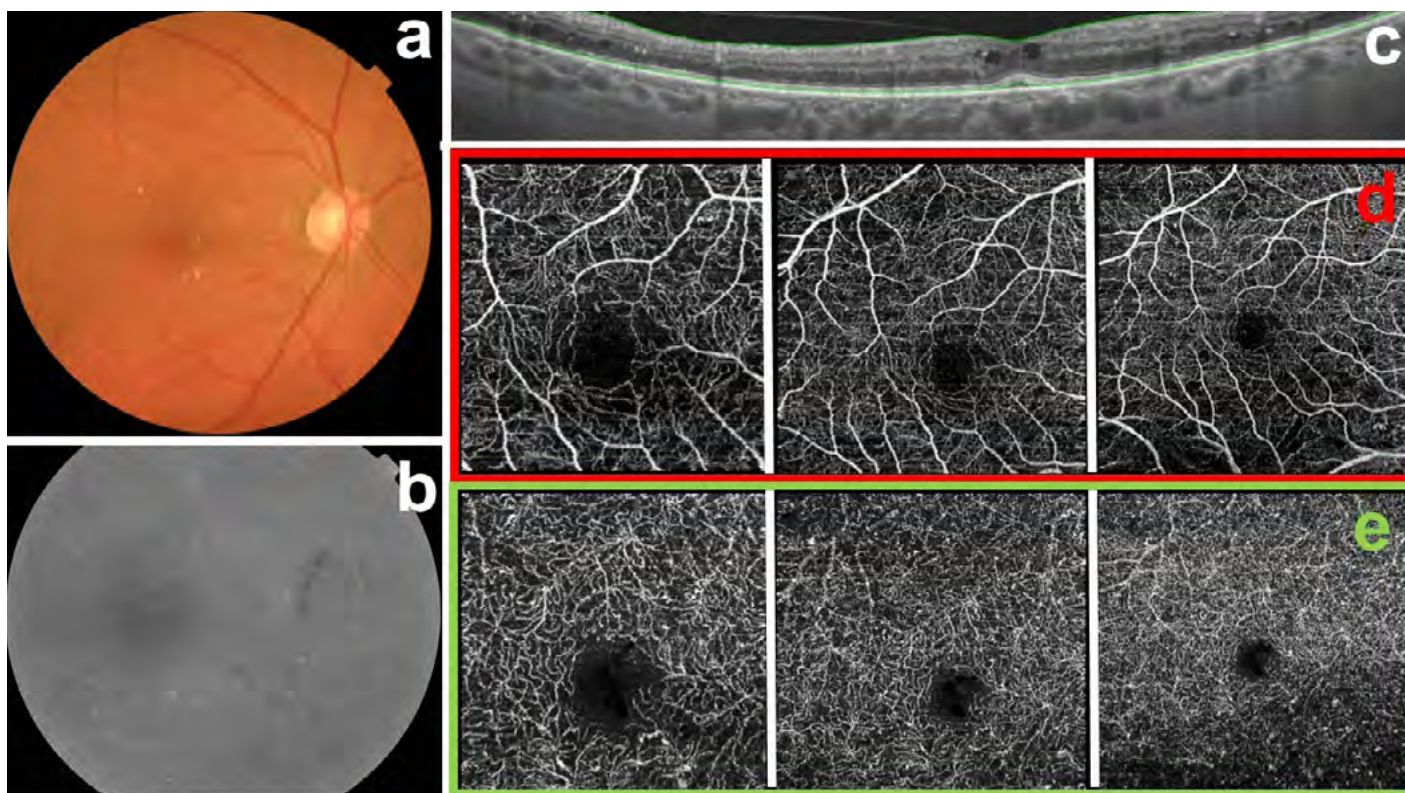


**Figura 8.** Neovasos papilares en regresión en un joven de 30 años de edad tratado con panfotocoagulación retiniana. Las retinografías en color (**A** y **B**) demuestran la persistencia de un discreto penacho de neovasos (flecha) después de la realización del tratamiento con láser. De la misma forma, la OCT-A papilar (**C**) consigue localizar el flujo remanente (flecha).



**Figura 9.** Hombre de 63 años de edad con retinopatía diabética no proliferativa leve y edema macular diabético en tratamiento con antiangiogénicos. Se muestran los cortes superficial (**A**), profundo (**B**) y corioideo (**C**) de una OCT-A de  $3 \times 3$  mm centrada en el área macular. Los espacios quísticos del EMD se visualizan directamente en el plexo profundo. Ambas redes capilares muestran rarefacción de las terminaciones vasculares alrededor de la ZAF. La coroides no aporta información interpretable. La retinografía en color (**D**) y la OCT *swept-source* (**E**) corroboran la presencia del EMD. En ocasiones, si el edema es muy significativo puede obstaculizar la segmentación automática de ambos plexos capilares.





**Figura 10.** Mosaico con diferentes tamaños de captura de imagen mediante OCT-A. La retinografía en color (A), la toma angiográfica en un tiempo medio (B) y la OCT swept-source (C) informan de la presencia de un EMD leve en un paciente con retinopatía diabética no proliferativa moderada. Mediante OCT-A se representa el plexo superficial (D) y profundo (E) en diferentes tamaños de imagen (de izquierda a derecha: 3 × 3 mm, 4,5 × 4,5 mm y 6 × 6 mm). Al ampliar la zona de captura, la calidad en la definición del trayecto de los capilares se ve disminuida. En los cortes superficiales (D) destacan la pérdida de la arquitectura de malla en telaraña y la presencia de zonas de isquemia fuera de la ZAF. En el plexo profundo (E) predominan los microaneurismas dispersos, los quistes centrales y los bordes rasgados de los capilares que rodean la ZAF.

## Aplicación de la OCT-A en el edema macular diabético

El edema macular diabético (EMD) se muestra en la OCT-A como lesiones hiporreflectivas de carácter cistoide en las que no se observan capilares<sup>30</sup>. Se desconoce exactamente el motivo de la ausencia de circulación en las zonas edematosas. Se podría explicar por el desplazamiento que los quistes ejercerían sobre los capilares hacia la periferia o bien por el desarrollo del edema en áreas isquémicas.

Existen ciertas características que diferencian las imágenes del EMD de la ausencia de perfusión capilar (ambas de tonalidad negra en la OCT-A). Los espacios quísticos se representan en la OCT-A de forma alargada, negros, con bordes lisos y sin relación con los capilares circundantes, que presentan un final abrupto en el límite del quiste

(Figuras 9 y 10), mientras que las áreas isquémicas se perfilan con una tonalidad más grisácea y unos bordes irregulares.

En general, los espacios quísticos son más evidentes cuando se observan en los cortes del plexo profundo, lo cual es consistente con la localización histopatológica del fluido intrarretiniano. La limitación principal en estos casos es la segmentación, dado que en ocasiones el EMD deforma la arquitectura de la anatomía retiniana y el sistema informático tiene dificultad para separar correctamente las túnicas.

## Conclusiones

La OCT-A supone una novedosa tecnología que visualiza la circulación retino-coroidea de forma no invasiva. Ofrece una alta calidad de imagen tridimensional del sistema capilar que permite detectar

- La OCT-A detecta un número menor de microaneurismas que la AGF. Predominan en el plexo capilar profundo.
- Las zonas de ausencia de perfusión capilar macular se analizan y cuantifican mejor con la OCT-A que con la AGF.
- En el caso de EMD, los quistes maculares aparecen en la OCT-A como espacios hiporreflectivos desprovistos de capilares.

**Tabla 2.** Resumen de los conceptos esenciales de la angiografía con tomografía de coherencia óptica (OCT-A) en la retinopatía diabética y en el edema macular diabético.

las anomalías microvasculares de la retinopatía diabética (Tabla 2). Se avecina un futuro prometedor en la evaluación de los pacientes diabéticos que probablemente altere la práctica clínica habitual y el uso actual de la AGF. De esta forma, se podría convertir en un método útil en el cribado de las alteraciones microcirculatorias tempranas de los pacientes diabéticos y en la monitorización de la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, todavía tiene algunas limitaciones y se espera que en los próximos tiempos se puedan ofrecer mejoras, como un aumento del campo de captura, una mayor velocidad de procesamiento y una disminución de los artefactos. Todo ello, acompañado además de estudios que permitan la validación de la exactitud y la reproducibilidad de la técnica, permitirá que su uso se extienda en el manejo de la retinopatía diabética y el EMD.

## Bibliografía

- España-Contreras M, Fernández-Baca-Casares I, Santos-Bueso E. Evolución, recientes avances y futuro desarrollo de la tomografía de coherencia óptica. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(8):353-5.
- Mariampillai A, Standish BA, Moriyama EH, et al. Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2008;33(13):1530-2.
- Jonathan E, Enfield J, Leahy MJ. Correlation mapping method for generating microcirculation morphology from optical coherence tomography (OCT) intensity images. *J Biophotonics*. 2011;4(9):583-7.
- Subhash HM, Leahy MJ. Microcirculation imaging based on full-range high-speed spectral domain correlation mapping optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2014;19(2):21103/1-7.
- Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1435-44.
- Nagel A, Disorders R, Eye S, Geffen D. A promising future for optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(6):1-2.
- Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. *Opt Express*. 2006;14(17):7821-40.
- Miura M, Makita S, Iwasaki T, Yasuno Y. Three-dimensional visualization of ocular vascular pathology by optical coherence angiography in vivo. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2689-95.
- Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude de-correlation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710-25.
- Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45.
- Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2196-203.
- Bonnin S, Mané V, Couturier A, et al. New insight into the macular deep vascular plexus imaged by optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2347-52.
- Shahlaee A, Samara WA, Hsu J, et al. In vivo assessment of macular vascular density in healthy human eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:39-46.
- Shahlaee A, Pefkianaki M, Hsu J, Ho AC. Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2015;161:50-55.e1.
- Samara WA, Say EAT, Khoo CTL, et al. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2188-95.
- Coscas G, Lupidi M, Coscas F, editores. *Atlas OCT-angiographie dans la DMLA*. Boulogne: L'Europeenne d'Editions; 2015. p. 36-9.
- Marmor M, Ravin J. Fluorescein angiography: insight and serendipity a half century ago. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(7):943-8.
- Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2163-80.
- Hwang TS, Gao SS, Liu L, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;97239(4):1.
- Coscas G, Lupidi M, Coscas F. Optical coherence tomographic angiography in diabetic macular ischemia, a new step forward. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(4):1-2.
- De Carlo TE, Salz DA, Waheed NK, Bauman CR, Duker JS, Witkin AJ. Visualization of the retinal vasculature using wide-field montage optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(6):611-6.
- Couturier A, Mané V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2384-91.
- Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):35-44.
- Salz D, de Carlo TE, Adhi M, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography

- compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(6):644-50.
25. Agemy S, Sripsema NK, Shah CM, *et al.* Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina.* 2015;35(11):2353-63.
  26. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, *et al.* Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina.* 2015;35(11):2371-6.
  27. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35(11):2377-83.
  28. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, *et al.* Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35(11):2364-70.
  29. Stanga PE, Papayannis A, Tsamis E, *et al.* New findings in diabetic maculopathy and proliferative disease by swept-source optical coherence tomography angiography. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:113-21.
  30. De Carlo TE, Chin AT, Joseph T, *et al.* Distinguishing diabetic macular edema from capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* 2016;47(2):108-14.