INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-407/V1/24112025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de polihexanida (Akantior®) en el tratamiento de la queratitis por Acanthamoeba en adultos y niños a partir de 12 años de edad

Fecha de publicación: 24 de noviembre de 2025

Índice

Introducción 1
Polihexanida (Akantior®) 3
Farmacología 3
Eficacia 4
Estudio ODAK III (043/SI) 4
Análisis auxiliar con controles históricos 6
Seguridad 7
Eventos adversos de especial interés 7
Muertes 7
Eventos adversos en población especial 7
Discusión 8
Conclusión 11
Glosario 12
Grupo de expertos 13
Anexo 14
Referencias 16

Introducción

La queratitis por Acanthamoeba (AK) es una infección corneal rara, dolorosa y potencialmente enceguecedora causada por amebas de vida libre del género Acanthamoeba (1). Se trata de una infección con un pobre pronóstico visual que presenta un componente multifactorial tanto en el desarrollo de la enfermedad como en el riesgo de aparición de secuelas. Suele ocurrir en individuos sanos, afectando característicamente a la población usuaria de lentes de contacto (CL), sin embargo, también se ha relacionado con traumatismos oculares penetrantes (2, 3). Una detección tardía implica una mayor gravedad de la infección con tendencia a la cronicidad, así como una mayor probabilidad de secuelas como la ceguera o incluso la enucleación, es decir la necesidad de extirpación del ojo (1). De acuerdo con la base de datos Orphanet, la prevalencia de las queratitis amebianas ronda 1-9 casos por cada 100 000 habitantes. Un metaanálisis de

las publicaciones entre 1987 y 2022 estima que la incidencia anual de AK por centro en Europa es de 2,75 ojos (intervalo de confianza [IC]95 % 0,8-9,8), con un porcentaje de AK de 1,66 % (IC95 % 0,67 % - 4,03 %) por número de queratitis infecciosas no virales (4, 5). Si bien se trata de una condición infrecuente, hubo un aumento en su incidencia en las últimas décadas asociado al incremento en el acceso y uso de lentes de contacto (2).

El género Acanthamoeba incluye protozoos unicelulares de vida libre que actúan como patógenos oportunistas en el ser humano, con quien es frecuente el contacto debido a su extensa distribución medio ambiental en suelos, agua y aire; pudiendo aislarse desde suelos y fuentes de agua naturales hasta en sistemas de ventilación, material quirúrgico y equipos de diálisis (3). La ameba es un organismo dimórfico y resistente con dos formas diferenciadas: una forma activa (trofozoíto) y otra forma durmiente (quiste), ambas se relacionan con el proceso fisiopatológico que tiene lugar durante la AK (1-3).

La AK se caracteriza por la presencia de dolor ocular, usualmente desproporcionado a los demás hallazgos clínicos en fases iniciales (no obstante, su ausencia no descarta la enfermedad), y usualmente va acompañado de otros síntomas propios de la queratitis como fotofobia, ojo rojo, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y visión borrosa o disminuida (1, 2). Su diagnóstico puede ser desafiante, ya que en etapas iniciales puede asemejar infecciones de mayor frecuencia como la queratitis herpética e incluso asociarse a co-infecciones bacterianas y fúngicas (2). Por otro lado, la detección de signos clínicos característicos de la AK como el “infiltrado en anillo” ocurre principalmente en etapas avanzadas de la enfermedad y en un 50 % de los pacientes (2), así como los infiltrados perineurales, resultado de la afinidad del trofozoíto por los nervios corneales, se describen de forma variable en cerca de una quinta parte de los pacientes (1).

La invasión amebiana se inicia de forma secundaria a un daño en la superficie corneal que facilita su ingreso y evita que pueda ser eliminada por las defensas naturales como el parpadeo, las lágrimas o los macrófagos corneales (3). Dada la ubicua presencia de la ameba y la agresión corneal secundaria al uso de CL, es de particular importancia la higiene asociada a estas, siendo los malos hábitos de cuidado, uso y almacenamiento de CL uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la AK (1-3).

La AK se clasifica en 5 grados de acuerdo con la profundidad de afectación del estroma corneal y por ende su mayor gravedad: desde epitelitis, epitelitis con perineuritis, enfermad del estroma anterior (incluye los infiltrados subepiteliales), enfermedad del estroma profundo e infiltrado en anillo. La presencia de limbitis y escleritis se considera como parte de una enfermedad avanzada (1). El diagnóstico clínico se realiza principalmente con un alto grado de sospecha, particularmente en usuarios de CL y pacientes con traumatismo ocular que implique la exposición a suelos o fuentes de agua, y requiere además de una combinación de métodos microbiológicos (cultivo o técnicas moleculares) y visualización de la córnea, principalmente mediante microscopía confocal in vivo (IVCM) (1-3). Se consideran factores de mal pronóstico: mayor edad al diagnóstico, estadio avanzado de la enfermedad, uso de corticosteroides antes del diagnóstico, retraso en la derivación a un especialista, inicio tardío del tratamiento, alta carga de Acanthamoeba al diagnóstico, dolor moderado-severo, sexo masculino, tamaño de infiltrado >3 mm y presencia de infiltrado en anillo (6-10).

El principal objetivo del tratamiento de la AK es mantener la agudeza visual, lo cual se logra con un diagnóstico oportuno; sin embargo, el riesgo de recurrencia es alto y se relaciona principalmente con la presencia de formas quísticas del parásito que brindan resistencia al tratamiento y perpetúan su presencia en el tejido corneal (1, 3). Otro de los objetivos de la terapia es la eliminación completa de las formas parasitarias de la córnea, por ello, el tratamiento ideal debería actuar sobre el trofozoíto, el quiste y favorecer el control del proceso inflamatorio asociado (3). El trofozoíto es usualmente sensible a diversas terapias (antibióticos, antivirales, antifúngicos, antisépticos), por lo que no es inusual que al inicio se obtenga una respuesta favorable; no obstante, esta se sigue de períodos de empeoramiento relacionados con la persistencia de los quistes altamente resistentes a las distintas terapias.

El manejo farmacológico de la AK ha sido incierto durante muchos años, con tendencia al uso combinado de agentes biocidas tópicos con actividad amebicida, sin indicación autorizada, sobre trofozoítos y quistes como las biguanidas

(polihexanida y clorhexidina) usualmente de forma combinada con diamidinas (propamidina y hexamidina) (2, 3). Otros agentes de interés incluyen el cloruro de benzalconio (usualmente presente en preparados de uso oftálmico), metronidazol, neomicina, neosporina, antifúngicos azólicos, miltefosina y antiinflamatorios o inmunosupresores de uso sistémico, entre otros (11). La selección de la alternativa terapéutica depende en gran medida de la experiencia de cada centro. En ausencia de tratamientos específicos autorizados, las biguanidas han sido empleadas como primera línea de tratamiento con un buen perfil de seguridad, a pesar de que en modelos animales la clorhexidina muestra toxicidad corneal a concentraciones del 0,05 %. El uso de diamidinas podría tener algún efecto aditivo como amebicida, sin embargo, existe riesgo de queratopatía tóxica con su uso prolongado, por ello no se emplean en monoterapia (11, 12).

El uso de corticoides tópicos para el control de la inflamación requiere una evaluación individual, ya que por una parte pueden limitar el proceso de enquistamiento de la ameba y favorecer la actividad de los fármacos sobre el trofozoíto que es más sensible; por otro lado, pueden incrementar la carga de trofozoítos a la vez que reducen la respuesta inmunológica del huésped, exponiéndolo a un mayor riesgo de destrucción corneal (2). Se recomienda que el uso de corticoides se encuentre siempre asociado a un agente amebicida, aún semanas después de retirado el primero (1-3, 11). El momento ideal de la intervención quirúrgica no siempre es claro. En etapas iniciales, el desbridamiento contribuye a reducir la carga microbiana. Por otro lado, la queratoplastia está indicada ante el riesgo inminente o presencia de perforación corneal. Se recomienda la queratoplastia penetrante cuando el proceso infeccioso afecte la córnea paracentral a pesar de un manejo médico apropiado (2, 11).

Polihexanida (Akantior®)

Polihexanida 0,08% ha sido autorizado para el tratamiento de la queratitis por *Acanthamoeba* en adultos y niños a partir de los 12 años de edad. Se trata de un medicamento huérfano y el primer y, hasta ahora, único fármaco autorizado en la Unión Europea para esta indicación, a pesar de no tratarse de una molécula novedosa. Se presenta en forma de colirio en solución en envase unidosis, donde cada mililitro de solución contiene 0,8 mg de polihexanida (0,08 % m/m) y una gota (aproximadamente 0,032 g) contiene en promedio 0,025 mg de polihexanida (13).

La dosis recomendada es 1 gota en el ojo afectado, variando su administración según la fase de tratamiento:

- Fase de tratamiento intensivo (19 días): se inicia con 16 administraciones durante el día a intervalos de 1 hora por cinco días, luego 8 administraciones durante el día a intervalos de 2 horas por siete días más y finalmente 6 administraciones durante el día a intervalos de 3 horas por otros siete días.
- Fase de tratamiento de continuación: se realizan 4 administraciones durante el día a intervalos de 4 horas hasta la curación por un máximo de 12 meses. Se considera curación corneal como la ausencia de signos de infección o inflamación local (13).

Teniendo en cuenta los períodos de recrudescencia propios de la enfermedad, es posible reiniciar el tratamiento intensivo ante casos de exacerbaciones con cultivo negativo para *Acanthamoeba* (13).

El tratamiento debería suspenderse ante exacerbaciones con cultivos positivos o ausencia de curación después de 12 meses de tratamiento continuado; escenarios que sugieren una ausencia de respuesta al tratamiento (13).

Farmacología

La polihexanida, también conocida como polihexametileno-biguanida ó PHMB, es un biocida de amplio espectro y antiséptico empleado en jabones, cosméticos, soluciones de lentes de contacto y en la purificación de piscinas. Se trata de un polímero catiónico con amplia actividad microcida capaz de actuar sobre el trofozoíto y las formas quísticas de *Acanthamoeba* (14). Existen dos posibles mecanismos por los cuales PHMB ejerce su acción amebicida con mínimo o ningún efecto sobre las células de mamífero (1, 13):

- La carga positiva del PHMB facilita su unión a la membrana fosfolipídica de carga negativa aumentando su permeabilidad y generando un daño directo que conlleva la lisis celular. Por otro lado, el PHMB se une al mucopolisacárido del ostiolo pudiendo penetrar el quiste y ejercer un efecto similar en su membrana interna (1, 13).
- Unión a los grupos fosfato del ácido desoxirribonucleico (ADN) de la ameba bloqueando el proceso de replicación del ADN, ya que una vez ingresa al interior celular, es capaz de penetrar su membrana nuclear y unirse al ADN.

Se prevé que la absorción sistémica de PHMB después de su uso oftálmico tópico sea insignificante, por lo que no se espera interacciones con medicamentos sistémicos (13).

Eficacia

El desarrollo clínico de polihexanida 0,08 % que fundamenta la autorización de la indicación para el manejo de la AK fue principalmente por el estudio pivotal fase III ODAK (043/SI) que se describe a continuación (15):

Estudio ODAK III (043/SI)

Ensayo clínico fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con comparador activo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de PHMB al 0,08 % en solución oftálmica frente a la terapia combinada PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % en pacientes con AK.

Se incluyeron pacientes a partir de los 12 años con hallazgos clínicos o de IVCM compatibles con AK, podían encontrarse recibiendo moxifloxacino como terapia antibiótica asociada y haber culminado un tratamiento previo antiviral o antifúngico. Los participantes podían emplear terapia antiinflamatoria tópica con corticoides o antiinflamatorios no esteroideo sistémico mientras fuera de las alternativas aprobadas en el protocolo.

Se excluyeron pacientes con infección concomitante por virus u hongos, tratamiento previo con biguanidas o diamidinas, terapia inmunosupresora o participantes con la necesidad de tratamiento quirúrgico urgente.

Aunque se recogieron muestras para cultivo y diagnóstico molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), esto no se empleó como criterio de selección. Sin embargo, mediante una acción incluida previo a la finalización del ensayo, aquellos casos con cultivo o PCR negativos fueron evaluados por un experto que revisaba los hallazgos de IVCM para definir su permanencia en la población de análisis completo (*full analysis set*; FAS); lo anterior con el propósito de minimizar los falsos positivos.

Se aleatorizaron los participantes en proporción 1:1 a uno de los dos brazos de tratamiento PHMB 0,08 % + placebo o PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 %. Los participantes fueron instruidos para continuar el uso de los productos en casa de acuerdo con el calendario de administración establecido en el protocolo. Se incluía un solo ojo en el estudio, en el caso de afectación bilateral se incluía el ojo más grave, si eran iguales se escogía el derecho. El otro ojo era tratado con la mejor opción disponible del propio centro. Existían ligeras diferencias en los envases de placebo y propamidina; no obstante, se realizó una evaluación por una tercera parte cegada a cualquier procedimiento relacionado con los tratamientos.

El estudio fue diseñado como un ensayo de superioridad con posibilidad de analizar la no inferioridad en caso de no demostrarse la superioridad. Se preestableció un margen de no inferioridad de 20 %. Se esperaba una muestra de 130 pacientes, por lo que se incluyó en el protocolo la realización de un análisis multivariable para ajuste de los resultados teniendo en cuenta factores de riesgo desbalanceados entre ambos brazos, debido al bajo tamaño muestral.

La variable principal del estudio fue la tasa de curación médica (MCR) sin necesidad de cirugía o cambio de terapia antiamebiana, independientemente de la agudeza visual, dentro de los 12 meses a partir de la aleatorización. La curación

se definía como la evidencia clínica de la eliminación de *Acanthamoeba* después de 30 días de finalizado el tratamiento antiamebiano y antiinflamatorio, y posteriormente confirmado 90 días después de finalizado el tratamiento.

Dentro de las variables secundarias se incluyeron la agudeza visual, el tiempo hasta la MCR (no especificado en el protocolo), tasa de cicatrices corneales, ulceración corneal, test pupilar, infiltrados en cámara anterior, tasa de fallo de tratamiento y escalas de calidad de vida como la EQ-5D-5L y VFQ25.

Se reclutaron y aleatorizaron un total de 135 participantes, 69 fueron asignados al brazo PHMB 0,08 % y 66 a la referencia PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 %, del grupo control 1 participante no recibió ningún tratamiento, reduciéndose a 134 participantes incluido en el análisis de seguridad. Para el análisis completo, la población se redujo a 127 al excluirse un total de 7 individuos en los que no se confirmó el diagnóstico de AK por IVCM. Hubo algunas diferencias en la gravedad basal de la enfermedad que se mencionan en la tabla 1, así como en los pacientes con tratamiento corticoide previo.

Tabla 1. Gravedad de la queratitis en 043/SI usando la población de análisis completo.

Gravedad de la AK	PHMB 0,08 % + placebo N=66	PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % N=61	TOTAL N=127
Estadio 1	14 (21,2%)	8 (13,1%)	22 (17,3%)
Estadio 2	41 (62,1%)	46 (75,4%)	87 (68,5%)
Estadio 3	11 (16,7%)	7 (11,5%)	18 (14,2%)
TOTAL	**66 (100%)**	**61 (100%)**	**127 (100%)**

PHMB: polihexanida. AK= queratitis por *Acanthamoeba*.
Estadio 1: se definió como la presencia únicamente de epiteliopatía corneal. Estadio 2: se definió como la presencia de ≥1 defecto epitelial corneal, infiltrado perineural o estromal en adición a los hallazgos del estadio 1. Estadio 3: requería la presencia de un infiltrado corneal en anillo y 1 o más hallazgos del estadio 2.

Los resultados en la variable principal de MCR dentro de los 12 meses de seguimiento se incluyen en la tabla 2, no se demuestra la superioridad de PHMB 0,08 % frente al comparador. Para el análisis de no inferioridad se calculan los IC al 95 % que se muestran en la tabla 2 y también IC 90 % obteniendo una diferencia de proporciones de -0,04 (IC 90 %: -0,14; 0,07) cumpliéndose el criterio de no inferioridad al encontrarse el límite inferior dentro del margen preestablecido del 20%.

Tabla 2. Resultados de la variable principal en el estudio ODAK III (043/SI) en la población de análisis completo.

Variable evaluada en el estudio	PHMB 0,08% + placebo N=66	PHMB 0,02% + propamidina 0,1% N=61	Diferencia de proporciones (IC 95 %)	p
Número de curados	56	54	-	-
MCR: Tasa de curación médica en 12 meses	84,85 %	88,52 %	-0,037 (IC95: -0,155 a 0,081)	0,544
No inferioridad	Límite inferior del IC 95 %: -0,136 (-13,6 %)			-

PHMB: polihexanida. MCR: tasa de curación médica. IC 95 % intervalo de confianza al 95 %.

Las distintas variables secundarias fueron analizadas de forma descriptiva, sin grandes diferencias aparentes entre los grupos de tratamiento, no obstante, no se realizaron comparaciones formales entre ellas. Las escalas de calidad de vida EQ-5D-5L y VFQ25 mostraron resultados estadísticamente significativos en el cambio respecto a los valores basales de su respectivo grupo.

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis multivariable teniendo en cuenta potenciales factores de confusión como la edad, la gravedad basal de la AK, retrasos en el diagnóstico de AK, uso previo de corticoesteroides, antibióticos y antivirales, así como el centro de estudio; con el fin de minimizar el impacto de las diferencias basales entre ambos grupos de tratamiento. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la variable principal ajustada por factores de confusión en el estudio ODAK III (043/SI) en la población de análisis completo.

Variable evaluada en el estudio teniendo en cuenta factores de confusión*	PHMB 0,08 % + placebo N=66	PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % N=61	Diferencia de proporciones (IC 95 %)	p
Número de curados	56	54	-	-
MCR: Tasa de curación médica en 12 meses	86,68 %	86,55 %	0,0013 (IC95: -0,099 a 0,101)	0,980
No inferioridad	Límite inferior del IC 95 %: -0,083 (-8,3 %)			-

PHMB: polihexanida. MCR: tasa de curación médica. IC 95 % intervalo de confianza al 95 %.

*Factores de confusión: edad, gravedad de la AK, tiempo hasta el diagnóstico, uso previo de corticoesteroides, uso previo de antibióticos, uso previo de antivirales, centro de estudio.

Análisis auxiliar con controles históricos

Con el fin de demostrar un efecto benéfico con el uso de PHMB 0,08 % en la AK, se llevó a cabo un análisis auxiliar simulando un ensayo clínico de un solo brazo, mediante la comparación indirecta del grupo de tratamiento PHMB 0,08 % frente a un grupo histórico de pacientes no tratados obtenidos a partir de una revisión sistemática de la literatura. De esta forma se demuestra un beneficio absoluto del tratamiento que se resume en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados del análisis auxiliar presentado a nivel europeo entre el brazo de tratamiento y un grupo control histórico sin tratamiento.

Tratamiento	Placebo putativo	PHMB 0,08 % + placebo	-
Fuente	**Revisión sistemática de la literatura**	**ODAK III (043/SI)**	**Diferencia media en la proporción de MCR**
N	56	66	-
Curados sin cirugía	11	56	-
MCR (IC 95 %)	19,6 % (10,2 %- 32,4 %)	84,8 % (73,9 % - 92,5 %)	65,2 % (49,3 % - 77,5 %)

MCR incluyendo un 30,7 % de efecto de estudio (IC 95 %)	50,3 % (36,6 % - 64,1 %)	84,8 % (73,9 % - 92,5 %)	34,5 % (16,8 % - 49,8 %)

PHMB: polihexanida. MCR: tasa de curación médica. IC 95 % intervalo de confianza al 95 %.

Seguridad

Para la información de seguridad se incluyó la información del ODAK fase III (043/SI) y del ODAK fase I (042/SI), un estudio de búsqueda de dosis en voluntarios sanos.

El estudio 042/SI (16) fue un ensayo clínico fase I, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en paralelo donde se probaron distintas concentraciones de PHMB para llevar a cabo una selección de la dosis más adecuada considerada segura. El grupo de pacientes expuestos a PHMB 0,08 % fue de 27 individuos sanos con un período de exposición de 2 semanas, donde 59,3 % presentaron algún evento adverso emergente similar al grupo placebo de 55,6 %. Dentro del grupo expuesto 22,2 % de los eventos adversos se consideraron como relacionados y en su mayoría correspondían con molestias a nivel ocular, relacionadas con la instilación del producto o hallazgos en la exploración ocular, los cuales fueron en su mayoría leves y autolimitados, no se reportaron eventos graves (serious).

En el estudio 043/SI la exposición a PHMB 0,08% ocurrió en 69 individuos con diagnóstico de AK y un tiempo aproximado de exposición de unas 35 semanas y máximo 1 año ocurriendo algún tipo de evento adverso en 44,9 % frente a 44,6 % en el brazo comparador. En ninguno de los dos grupos se clasificó algún evento como relacionado, pero sí como probable, posible, improbable y no relacionados con el producto en investigación. En su mayoría fueron efectos locales y de intensidad leve-moderada, similares a lo descrito en la literatura respecto al uso de PHMB. Los eventos que llevaron a la suspensión prematura del tratamiento fueron: inflamación ocular, dolor ocular, infección por Herpes zoster ocular, hipopión, defectos epiteliales corneales, perforación corneal, empeoramiento de la AK; estos ocurrieron de forma balanceada en ambos grupos. La tasa de discontinuación de la monoterapia fue de un 13,5 % frente a un 11,5 % de la terapia combinada y en el caso de retiradas del estudio, la proporción fue de 15,2 % en monoterapia y 11,5 % en terapia combinada. Estos hallazgos no despertaron preocupaciones en materia de seguridad.

Eventos adversos de especial interés

- Aumento de la presión ocular (> 21 mmHg): ocurrió en 3 de 69 participantes en el grupo PHMB 0,08 % y 4 de 65 en el grupo PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 %. No es posible relacionarlos con el tratamiento, considerando que puede tratarse de un dato de progresión de la enfermedad y de una reacción al uso de corticoides.
- Perforación corneal y/o necesidad de transplante: ocurrieron en 2 de 69 participantes en el grupo PHMB 0,08 % y 1 de 65 en el grupo PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 %. Estos hallazgos podrían asociarse a progresión de la enfermedad.
- Defecto epitelial corneal persistente: No reportado con PHMB 0,08 %, se reportaron 2 casos en el comparador, se discutió una posible relación con el cloruro de benzalconio presente en la preparación de propamidina.

Muertes

No se reportó ninguna muerte durante los ensayos clínicos de PHMB para tratamiento de la AK.

Eventos adversos en población especial

No se describen eventos adversos en la población mayor de 65 años (2 expuestos a PHMB 0,08 %) ni en adolescentes entre 12 y 18 años (3 expuestos). No hay datos de exposición a mujeres embarazadas o en período de lactancia. Tampoco

se ha especificado su uso en poblaciones especiales (insuficiencia hepática o renal), pero considerando la nula absorción del producto, no parece un dato relevante.

Tabla 4. Eventos Adversos más frecuentemente agrupados por sistemas reportados en el estudio ODAK III (043/SI).

Evento Adverso	PHMB 0,08 % + placebo N=69	PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % N=65
Cualquier evento adverso	44,9 %	44,6 %
Trastornos oculares	33,3 %	30,8 %
Infecciones e infestaciones*	13 %	12,3 %
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	5,8 %	7,7 %
Trastornos gastrointestinales	2,9 %	4,6 %
Complicaciones del procedimiento	2,9 %	3,1 %
Trastorno del sistema nervioso central	1,4 %	4,6 %
Trastornos respiratorios	1,4 %	1,5 %
Investigaciones	1,4 %	0 %
Embarazo	0 %	1,5 %
Trastornos renales y urinarios	0 %	1,5 %
Trasplante corneal	1,4 %	0 %

* Incluye infecciones oculares y en otros sistemas.

Discusión

La AK continúa siendo una patología, aunque rara, de importante impacto sobre la salud ocular debido al alto riesgo de secuelas como la pérdida de la agudeza visual, que afectarán directamente la calidad de vida del individuo (1). La probabilidad de desarrollar complicaciones se relaciona directamente con la progresión de la enfermedad y el retraso en su diagnóstico y tratamiento (2, 3). Hasta la autorización de polihexanida 0,08 % no existía ningún tratamiento autorizado y comercializado para la indicación de tratamiento de la AK en el espacio europeo.Sin embargo, ya existía una clara tendencia al empleo de biguanidas para su manejo habitual.No obstante, su forma de uso podía variar según la experiencia clínica de cada equipo y la disponibilidad para la fabricación de los preparados (11, 12). La investigación en AK se ha visto limitada por estudios metodológicamente deficientes y escasos; un solo ensayo clínico unicéntrico llevado a cabo entre 1995 y 2001 sugería un beneficio clínico con el uso de una biguanida (polihexanida o clorhexidina) en monoterapia sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (17).

En el estudio ODAK III (043/SI) se demuestra que polihexanida 0,08 % obtiene un beneficio clínico en la resolución clínica de la AK de un 84,85 % dentro del primer año de uso, si bien falla en demostrar la superioridad frente al comparador escogido PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % que obtiene una tasa de respuesta del 88,52 %. Sobre este punto cabe señalar que el comparador seleccionado se fundamentó en datos publicados (12) que sugerían que la combinación de biguanida + diamidina se encontraba dentro de las terapias más frecuentes, incluido en centros europeos, y de estas la PHMB era la de mayor uso; de esta forma puede considerarse que el comparador empleado es apropiado pero no

sorprende que falle la prueba de superioridad al tratarse de productos con mecanismos de acción muy similar; incluso considerando que la diamidina podría ejercer algún efecto aditivo en la actividad antiamebiana de la biguanida. En este aspecto los investigadores justifican que una mayor concentración de PHMB (0,08 % frente a 0,02 %) podría alcanzar mayor concentración en la profundidad del estroma corneal y proporcionar una mayor erradicación de *Acanthamoeba*. Además, mientras que las biguanidas actúan tanto en los trofozoítos como en los quistes y pueden usarse en monoterapia, las diamidinas solo actúan a nivel de trofozoíto y deben usarse en combinación con una biguadina (18). Esta hipótesis no ha podido ser demostrada al no lograrse la realización de mediciones de la concentración de PHMB en el tejido y tampoco se encuentra indirectamente apoyada con los hallazgos del presente estudio.

Por otro lado, el diseño del estudio permitía la evaluación de la no inferioridad de polihexanida 0,08% frente al comparador al no demostrarse la superioridad. La selección del margen de no inferioridad del 20 % es un punto de discusión, ya que su justificación es con base a una revisión de literatura antigua (previa a 1990) de distintos reportes de caso. Teniendo en cuenta las características de la enfermedad: baja frecuencia, lenta respuesta, tratamientos largos y ausencia de ensayos clínicos de buena calidad que comparen las terapias actuales, se puede aceptar el margen de no inferioridad propuesto. De acuerdo con lo anterior, el resultado de la evaluación de no inferioridad demostró que polihexanida 0,08 % es estadísticamente no inferior frente a PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % con un límite inferior del IC 95 % de -13,6 %, dentro del margen de 20 % establecido; sin embargo, los resultados del comparador fueron notoriamente mejores de lo tenido en cuenta para el cálculo del margen de no inferioridad, lo que también limita su aplicabilidad. En este aspecto, es llamativo que en la valoración descriptiva tanto de la variable primaria como de la mayor parte de las variables secundarias se observan mejores resultados sin diferencias estadísticamente significativas en el grupo comparador, particularmente en el tiempo hasta la curación (imagen anexa 1) y la tasa de respuesta en el subgrupo tratado previamente con corticoesteroide tópico (77,4 % frente a 90 % en el grupo de monoterapia y terapia combinada respectivamente; más aún cuando la proporción de pacientes tratados difería en cada grupo 47,8 % y 24,6 % respectivamente). No obstante, se debe considerar que el ensayo no contaba con el poder suficiente para demostrar diferencias estadísticas en las variables secundarias. La discusión a nivel europeo sobre este punto refleja que con los datos actuales existe mucha incertidumbre sobre el verdadero efecto de polihexanida 0,08 % en la AK frente al comparador PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % y sugieren que no es posible considerarlo verdaderamente como no inferior, de esta forma los resultados del análisis de no inferioridad no fueron incluidos en la ficha técnica del producto (13).

Con el fin de establecer el papel de polihexanida 0,08 % como una terapia eficaz en la AK se llevó a cabo un análisis auxiliar para estimar el efecto del tratamiento con polihexanida 0,08 % frente a controles históricos sin tratamiento identificados mediante una revisión sistemática de la literatura. Muchos de estos pacientes provenían de reportes o series de casos lo que implica un riesgo de sesgo inherente al diseño del estudio, no pudiendo asegurarse la comparabilidad real del grupo control escogido. Sin embargo, los resultados muestran una amplia diferencia en los intervalos de confianza al 95 % donde no se solapan los datos obtenidos del grupo tratado frente a los controles históricos, aún al sumarle el efecto estimado del estudio, alcanzando una diferencia de proporciones de 34,5 %; lo cual respalda su efecto antiamebiano en la AK. De esta forma la evaluación europea apoyó el papel de polihexanida 0,08% como una alternativa válida de tratamiento para la AK a pesar de la falta de certeza en relación con la metodología para la obtención de estos resultados o las limitaciones del análisis de no inferioridad, manteniendo presente la condición de la AK como enfermedad huérfana que dificultaría la exigencia de estudios más rigurosos. Cabe resaltar que las tasas de repuesta al tratamiento obtenidas en este estudio fueron notoriamente superiores a otras previamente reportadas en la literatura, probablemente en relación con el estricto esquema de tratamiento que se siguió de acuerdo con el protocolo del estudio; una publicación reciente compara los resultados del brazo control activo del ensayo ODAK III (PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % administrados según el protocolo de estudio) frente a una serie histórica de pacientes con AK y el mismo tratamiento pero usando un esquema de administración individualizado según su médico tratante.

Los resultados obtenidos son a favor del uso de un protocolo predefinido con diferencias estadísticamente significativas en la tasa de curación médica a los 12 meses (87,2 % frente a 56,3%; p<0,001) (19).

Respecto a aspectos de la metodología del estudio es posible señalar que, en relación con la condición huérfana de la AK, es aceptable la realización de un único ensayo pivotal y si bien el tamaño muestral es reducido por la naturaleza de la condición, persisten algunas deficiencias metodológicas como la ausencia de estratificación por factores de riesgo como la exposición previa a corticoides o la gravedad inicial de la AK; lo cual se refleja en las diferencias basales no balanceadas entre los dos brazos del estudio. Igualmente, a lo largo del estudio se llevaron a cabo múltiples acciones no previamente incluidas en el protocolo, si bien, fueron aceptadas por la naturaleza de estas y la falta de impacto en los resultados finales (reducción de falsos positivos, análisis de subgrupos, evaluación del tiempo hasta la resolución, entre otras).

Buscando solventar las posibles inequidades en las características basales de la población se llevó a cabo un análisis ajustando por 7 factores de confusión (edad, tiempo hasta el diagnóstico, gravedad de la AK, uso de corticoides, antibióticos y antivirales y el centro de estudio); los resultados de este análisis reducen las diferencias entre ambos tratamientos y minimizan el límite inferior del IC 95 % para el cálculo de la no inferioridad hasta un -8,34 %, manteniéndose dentro del margen preestablecido (ver Tabla 3).

En relación con la seguridad de polihexanida 0,08 %, los resultados del estudio no sugieren nueva información acerca del uso de PHMB tópico a pesar del aumento de dosis, en este sentido el estudio ODAK I (042/SI) sirvió para evaluar la tolerabilidad de mayores concentraciones de PHMB en voluntarios sanos, lo que permitió su selección como dosis a estudiar. La proporción de eventos adversos fue similar al uso de un placebo tópico y en el estudio 043/SI también fue similar a la del comparador.

Si bien no hubo aspectos novedosos llamativos en la seguridad, el desarrollo de perforaciones corneales y necesidad de trasplante fue 3 veces más frecuente en el grupo PHMB 0,08 % frente al comparador activo; dicha diferencia puede ser atribuida al bajo tamaño muestral empleado y muy probablemente en relación con la evolución de la enfermedad, así como factores asociados como la sobreinfección bacteriana. Por lo que no hay evidencia que relacione de forma absoluta estos eventos con el producto en investigación.

La exposición a poblaciones especiales como adolescentes de 12 a 18 años (3 participantes) y adultos mayores de 65 años (2 participantes) es considerada baja; no obstante, dada las características morfológicas y funcionales a nivel ocular en estos rangos etarios, no se esperan grandes diferencias en aspectos de eficacia o seguridad, por lo que las extrapolaciones podrían considerarse como aceptables.

A pesar de las incertidumbres que puedan surgir en relación con el diseño del estudio, su análisis y particularmente la eficacia comparada, la autorización de polihexanida 0,08 % representa un avance fundamental en la terapéutica de la AK; de esta forma el fundamento de su autorización radica en los resultados de la comparación con la cohorte histórica donde se establece el beneficio de polihexanida 0,08 % frente a la ausencia de tratamiento en pacientes con AK. Como se mencionó anteriormente, la comercialización de este producto simplifica el acceso al medicamento que puede ser crucial en patologías como la AK donde el tratamiento oportuno juega un papel importante en su pronóstico. Existe evidencia en práctica clínica diaria proveniente de reportes de casos que apoyan la reproducibilidad de los resultados favorables con el uso de polihexanida 0,08 % y el esquema de tratamiento del estudio pivotal (20-22). Se debe considerar que en la práctica diaria el uso de un único fármaco frente a dos formulaciones tópicas oftálmicas reduce el riesgo de un potencial lavado del primer medicamento; durante el estudio se separó la administración de la propamidina o el placebo al menos 5 minutos desde la aplicación de la PHMB. Si ocurriese un escenario de respuesta clínica insuficiente con la monoterapia de polihexanida la correcta evaluación clínica será fundamental para añadir una segunda terapia antiamebiana al tratamiento de forma oportuna. Serán necesarios mayores estudios que evalúen los resultados de polihexanida 0,08 % en vida real, así como los resultados de terapias combinadas en el tratamiento de la AK.

Conclusión

Polihexanida 0,08% ha sido autorizado para el tratamiento de la queratitis por *Acanthamoeba* en adultos y niños a partir de los 12 años de edad.

El ensayo clínico ODAK III, fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, con comparador activo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de PHMB al 0,08 % en solución oftálmica frente a la terapia combinada PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % en pacientes con AK se diseñó como un estudio de superioridad con posibilidad de analizar la no inferioridad si no se demostraba la primera. Se observó que polihexanida 0,08 % es una alternativa eficaz para el tratamiento de la AK con una tasa de curación de un 84,85 % dentro del primer año de uso, si bien falló en demostrar la superioridad frente al comparador escogido PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % que obtiene una tasa de respuesta del 88,52 % observada en el ensayo clínico. El resultado de la evaluación de no inferioridad tuvo un límite inferior del IC 95 % de -13,6 %, dentro del margen de 20 % establecido. Si bien, existen algunas dudas metodológicas acerca de la selección del margen de no inferioridad y los hallazgos obtenidos con el comparador que dificultan afirmar dicho resultado de no inferioridad.

Por otro lado, los datos obtenidos mediante el análisis auxiliar con una cohorte histórica de pacientes no tratados proveniente de una revisión sistemática de la literatura señalan un beneficio a favor de polihexanida 0,08 % frente a la ausencia de tratamiento en la AK, lo que constituye la base de su autorización, atendiendo a las particularidades de la patología como enfermedad huérfana.

Polihexanida 0,08 % mostró un perfil de seguridad favorable, bien tolerado por los participantes y con eventos adversos en su mayoría leves o moderados, principalmente a nivel ocular. Los hallazgos de seguridad estuvieron relacionados con lo previamente descrito en la literatura para el uso de PHMB, por lo que se considera que estos datos no limitan su uso en AK.

Polihexanida 0,08 % representa el primer, y hasta ahora único medicamento autorizado a nivel europeo para el manejo de la queratitis infecciosa por *Acanthamoeba* en adultos y adolescentes a partir de los 12 años. Esta aprobación representa un avance importante en la estandarización del arsenal terapéutico y el manejo de esta condición, aunque rara, de importante impacto en la salud ocular, especialmente de usuarios de CL. Polihexanida 0,08 % se presenta en unidosis y se pauta según un protocolo definido, con el fin de mejorar la adherencia y reducir la variabilidad clínica.

De esta forma, polihexanida 0,08 % es el único tratamiento autorizado en esta indicación en la Unión Europea y constituye una alternativa frente al uso tradicional de PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 % y se posiciona como la opción preferente frente a la ausencia de tratamiento para AK. De acuerdo con la situación clínica de cada paciente (evolución o factores de riesgo), se deberá individualizar la elección entre monoterapia y combinación de otros tratamientos.

Glosario

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AK	Queratitis por *Acanthamoeba*
CL	Lentes de Contacto
FAS	Población de Análisis Completo / *Full Analysis Set*
IC	Intervalo de Confianza
IVCM	Microscopía Confocal *In Vivo*
MCR	Tasa de Curación Médica / *Medical Cure Rate*
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PHMB	Polihexametileno-Biguanida

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Iván Alejandro Díaz Rengifo. Médico Especialista en Farmacología Clínica en H. U. Clínico San Carlos (Madrid).

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos (CGCF), la Sociedad Española de Oftalmología (SEO), la Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea (SESOC), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), la Asociación española de pediatría (AEPED), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap – FAPap), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Visión España y Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	Polihexanida 0,08%	PHMB 0,02 % + propamidina 0,1 %	Clorhexidina 0,02 %
Presentación	Colirio en solución en envase unidosis	Preparado como fórmula magistral	Preparado como fórmula magistral
Posología	Fase intensiva de 19 días Fase de continuación hasta 12 meses	Similar, pero puede variar en cada centro	Similar, pero puede variar en cada centro
Indicación aprobada en FT o no	Aprobado	No aprobado	No aprobado
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** dolor ocular, hiperemia ocular **Frecuentes:** Inflamación ocular, lagrimeo, molestia ocular, fotofobia, queratitis, perforación corneal, molestia en el lugar de aplicación, aumento del riesgo de infecciones oculares, papilas conjuntivales, defectos del epitelio corneal, infiltrados corneales, empeoramiento de la AK, necesidad de trasplante de córnea	Similares a PHMB 0,08 %	*irritación ocular, enrojecimiento ocular, dolor ocular, aumento de la presión intraocular, aumento del riesgo de infecciones oculares, queratopatía tóxica.
Conveniencia	Preparado bajo condiciones controladas y reproducibles Presentación en envase unidosis	Experiencia de uso en vida real, aunque dependiente de cada centro	Experiencia de uso en vida real, aunque dependiente de cada centro

PHMB: polihexanida ó polihexametileno-biguanida.

* Las reacciones adversas asociadas al uso de clorhexidina se recogen en la literatura sin una clara distribución de frecuencias. La queratopatía tóxica puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento (2).

Ficha técnica de polihexanida: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241840002/FT_1241840002.html#2

Figura A1. Curvas de Kaplan-Meier sobre el tiempo hasta la curación en el estudio ODAK III (043/SI)

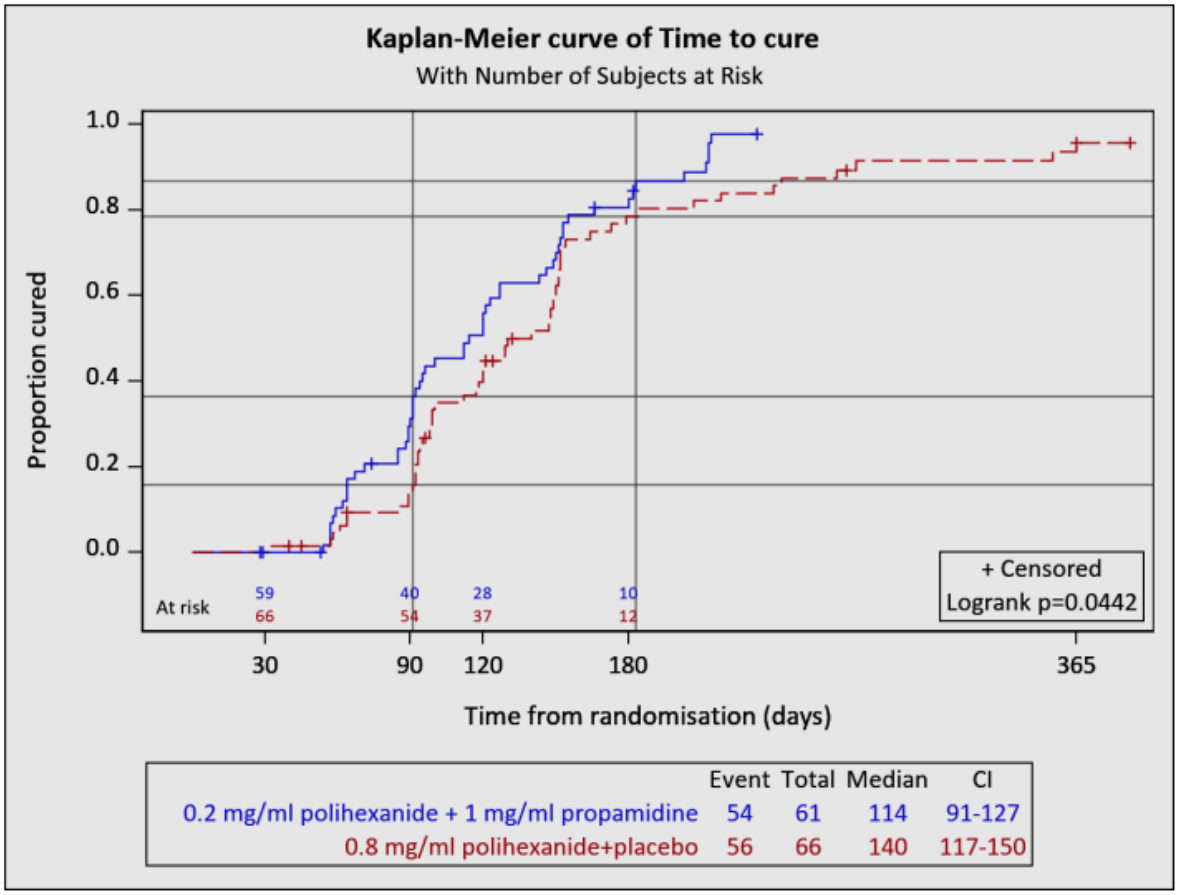

Figura A2. Descripción de las poblaciones de análisis en el estudio ODAK III (043/SI)

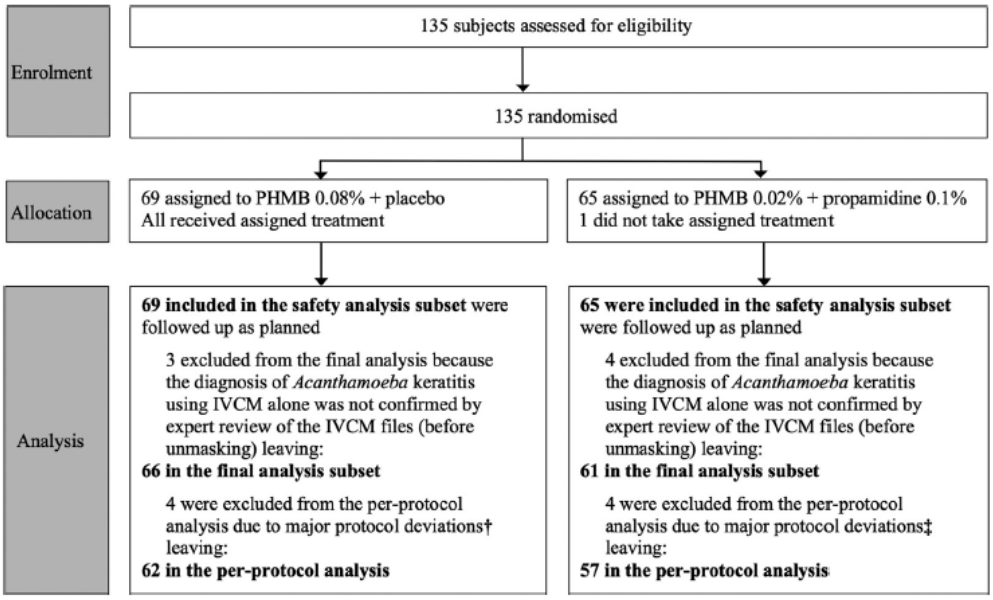

Figure 2. Consolidated Standards of Reporting Trials flow diagram for the prospective, randomized, double-masked, active-controlled, multicenter *Acanthamoeba* keratitis phase 3 trial. †One participant received a disallowed medication (self-prescribed over-the-counter propamidine) before randomization, 1 participant did not undergo repeated culture analysis before restarting a course of intensive treatment, and 2 participants did not comply with treatment. ‡One participant received a disallowed medication (self-prescribed over-the-counter propamidine) before randomization, 1 participant was prescribed an antiviral after trial drug discontinuation, but before the end of the study visit, and 2 participants did not comply with treatment. IVCM = in vivo confocal microscopy.

Referencias

1. Raghavan A, Rammohan R. Acanthamoeba keratitis - A review. Indian J Ophthalmol. 2024 Apr 1;72(4):473-482. doi: 10.4103/IJO.IJO_2627_23. Epub 2024 Mar 8. PMID: 38454853.

2. Lorenzo-Morales J, Khan NA, Walochnik J. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment. Parasite. 2015;22:10. doi: 10.1051/parasite/2015010. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25687209.

3. de Lacerda AG, Lira M. Acanthamoeba keratitis: a review of biology, pathophysiology and epidemiology. Ophthalmic Physiol Opt. 2021 Jan;41(1):116-135. doi: 10.1111/opo.12752. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33119189.

4. Orphanet: Queratitis amebiana [Internet][citado el 02 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.orpha.net/es/disease/detail/67043?name=queratitis&mode=name

5. Aiello F, Gallo Afflitto G, Ceccarelli F, Turco MV, Han Y, Amescua G, et al. Perspectives on the Incidence of Acanthamoeba Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ophthalmology. 2025 Feb;132(2):206-218. doi: 10.1016/j.ophtha.2024.08.003. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39127408.

6. Randag AC, van Rooij J, van Goor AT, Verkerk S, Wisse RPL, Saelens IEY, Stoutenbeek R, van Dooren BTH, Cheng YYY, Eggink CA. The rising incidence of Acanthamoeba keratitis: A 7-year nationwide survey and clinical assessment of risk factors and functional outcomes. PLoS One. 2019 Sep 6;14(9):e0222092. doi: 10.1371/journal.pone.0222092..

7. Ikeda Y, Miyazaki D, Yakura K, Kawaguchi A, Ishikura R, Inoue Y, Mito T, Shiraishi A, Ohashi Y, Higaki S, Itahashi M, Fukuda M, Shimomura Y, Yagita K. Assessment of real-time polymerase chain reaction detection of Acanthamoeba and prognosis determinants of Acanthamoeba keratitis. Ophthalmology. 2012 Jun;119(6):1111-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.023.

8. Tu EY, Joslin CE, Sugar J, Shoff ME, Booton GC. Prognostic factors affecting visual outcome in Acanthamoeba keratitis. Ophthalmology. 2008 Nov;115(11):1998-2003. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.04.038.

9. Chew HF, Yildiz EH, Hammersmith KM, Eagle RC Jr, Rapuano CJ, Laibson PR, Ayres BD, Jin YP, Cohen EJ. Clinical outcomes and prognostic factors associated with acanthamoeba keratitis. Cornea. 2011 Apr;30(4):435-41. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181ec905f.

10. Varacalli G, Di Zazzo A, Mori T, Dohlman TH, Spelta S, Coassin M, Bonini S. Challenges in Acanthamoeba Keratitis: A Review. J Clin Med. 2021 Mar 1;10(5):942. doi: 10.3390/jcm10050942.

11. Dart JK, Saw VP, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. Am J Ophthalmol. 2009 Oct;148(4):487-499.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.009. Epub 2009 Aug 5. PMID: 19660733.

12. Kaufman AR, Tu EY. Advances in the management of Acanthamoeba keratitis: A review of the literature and synthesized algorithmic approach. Ocul Surf. 2022 Jul;25:26-36. doi: 10.1016/j.jtos.2022.04.003. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35462076.

13. Ficha técnica o resumen de las características del producto: AKANTIOR® [Internet][citado el 25 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/akantior-epar-product-information_es.pdf

14. Kathuria D, Raul AD, Wanjari P, Bharatam PV. Biguanides: Species with versatile therapeutic applications. Eur J Med Chem. 2021 Jul 5;219:113378. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113378. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33857729.

15. Dart JKG, Papa V, Rama P, Knutsson KA, Ahmad S, Hau S, Sanchez S, Franch A, Birattari F, Leon P, Fasolo A, Kominek EM, Jadczyk-Sorek K, Carley F, Hossain P, Minassian DC. The Orphan Drug for Acanthamoeba Keratitis (ODAK) Trial: PHMB 0.08% (Polihexanide) and Placebo versus PHMB 0.02% and Propamidine 0.1. Ophthalmology. 2024 Mar;131(3):277-287. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.09.031. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37802392.

16. Papa V, van der Meulen I, Rottey S, Sallet G, Overweel J, Asero N, Minassian DC, Dart JKG. Safety and tolerability of topical polyhexamethylene biguanide: a randomised clinical trial in healthy adult volunteers. Br J Ophthalmol. 2022 Feb;106(2):190-196. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317848.

17. Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TR, Ficker L. Comparison of polyhexamethylene biguanide and chlorhexidine as monotherapy agents in the treatment of Acanthamoeba keratitis. Am J Ophthalmol. 2008 Jan;145(1):130-5. doi: 10.1016/j.ajo.2007.08.040.

18. Osato MS, Robinson NM, Wilhelmus KR, Jones DB. In vitro evaluation of antimicrobial compounds for cysticidal activity against Acanthamoeba. Rev Infect Dis. 1991 Mar-Apr;13 Suppl 5: S431-5.

19. Dart JKG, Papa V, Rama P, Knutsson KA, Ahmad S, Hau S, Sanchez S, Franch A, Birattari F, Leon P, Fasolo A, Mrukwa-Kominek E, Jadczyk-Sorek K, Carley F, Parwez H, Minassian DC. Acanthamoeba keratitis treatment outcomes compared for drug delivery by protocol versus physician's individualised treatment. Ocul Surf. 2025 Apr 7;38:132-141. doi: 10.1016/j.jtos.2025.03.008.

20. Di Zazzo A, De Gregorio C, Coassin M. Novel Effective Medical Therapy for Acanthamoeba Keratitis. Eye Contact Lens. 2024 Jun 1;50(6):279-281. doi: 10.1097/ICL.0000000000001092.

21. Franch A, Knutsson KA, Pedrotti E, Fasolo A, Bertuzzi F, Birattari F, Bonacci E, Leon P, Papa V. Treatment of Acanthamoeba keratitis with high dose PHMB (0.08%) monotherapy in clinical practice: A case series. Eur J Ophthalmol. 2025 Jul;35(4):1235-1241. doi: 10.1177/11206721241299470. Epub 2024 Nov 14. Erratum in: Eur J Ophthalmol. 2025 Sep;35(5):NP73. doi: 10.1177/11206721241307510.

22. Kuzman T, Matić S, Gabrić I, Geber A, Meter A. Successful Treatment of Acanthamoeba Keratitis According to New Protocol with Polihexanide 0.08% Therapy: Case Report. Reports (MDPI). 2025 Apr 4;8(2):44. doi: 10.3390/reports8020044.