

Ácido folínico



El **folinato cálcico** es un análogo activo del ácido fólico en forma de sal. Esta vitamina del grupo B (vitamina B9) se reduce a ácido tetrahidrofólico en el organismo, factor necesario para la síntesis de aminoácidos y ADN, y la maduración y división de las células especialmente las de multiplicación rápida.

El **ácido folínico** (en forma de folinato cálcico) se utiliza para contrarrestar la acción antagonista del ácido fólico del metotrexato. No presenta ventajas sobre el ácido fólico en profilaxis y tratamiento del déficit de ácido fólico, salvo que la vía oral sea imposible.

El **levofolinato cálcico** es el levoisomero farmacológicamente activo del folinato cálcico, siendo similar a éste desde el punto de vista terapéutico.

USO CLÍNICO

Forma oral:

- Anemia megaloblástica por deficiencia de folatos (**E: off-label**).

Forma parenteral:

- Disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato en terapia citotóxica, y sobredosis. En terapia citotóxica, este proceso es conocido comúnmente como "Rescate con Folinato Cálcico" (**A**).
- Antídoto para los antagonistas de ácido fólico: trimetrexato, timetropima y pirimetamina (**A**).
- En combinación con 5-fluorouracilo en terapia citotóxica (**E: off-label en niños**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Folinato cálcico (leucovorin)

Terapia de rescate tras metotrexato (MTX): El régimen de dosificación depende de la posología y método de administración de dosis intermedias o altas de metotrexato, por lo que el protocolo con metotrexato determinará el régimen de

dosis de rescate con folinato cálcico. Es necesaria si la dosis de MTX es > 500-mg/m²; valorarlo en dosis 100-500mg/m²; asociar siempre a prehidratación y alcalinización de la orina. Comenzar la infusión de folinato cálcico entre 12-24 horas después de acabar la infusión de MTX. Dosis inicial de 10mg/m² cada 6 horas; ajustar la dosis a partir de las 48 horas del inicio de la infusión de MTX según los niveles del mismo (desde 10mg/m²/6 horas hasta 100mg/m²/3 horas). Mantener la terapia de “rescate” hasta 72 horas o niveles <0,2 μmol/l. Después de varias dosis por vía parenteral se puede cambiar a vía oral.

Dosis de ácido fólico (folinato cálcico) según los niveles de MTX en distintos tiempos de la infusión. Modificado del protocolo de tratamiento del sarcoma osteogénico metastásico en niños y adolescentes (SEHOP 2011).

Tiempo extracción	Concentración MTX (μmol/l)	Dosis de leucovorin
24h	5,1-10 10,1-20 20,1-30 30,1-50 >50	30mg/m ² /6h iv 100mg/m ² /6h iv 250mg/m ² /6h iv 500mg/m ² /6h iv Valorar medidas especiales
48h	1-5 5,1-10 10,1-20 20,1-50 >50	30mg/m ² /6h iv 100mg/m ² /6h iv 200mg/m ² /6h iv 500mg/m ² /6h iv Valorar medidas especiales
68h	0,2-0,5 0,6-1 1,1-2 2,1-5 5,1-10 >10	15mg/m ² /12h x 2 dosis 15mg/m ² /6h x 4 dosis 30mg/m ² /6h x 4 dosis 50mg/m ² /6h x 4 dosis 100mg/m ² /6h x 4 dosis Valorar medidas especiales

Anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico: se administra 1mg/día intramuscular.

- Anemia megaloblástica secundaria a deficiencia congénita de dihidrofolato reductasa: intramuscular 3-6 mg/día.
- Terapia adjunta a sulfadiazina: oral o intravenosa 5-10 mg cada 3 días.
- Terapia adjunta a pirimetamina: oral o intravenosa 2,5 mg cada semana.
- Tratamiento sobredosis de antagonistas de ácido fólico (tripetropim, pirimetamina): vía oral 2-15 mg/día durante 3 días o 5 mg cada 3 días (hasta la normalización del hemograma); si las plaquetas son <100.000/mm³ pueden requerirse dosis de hasta 6 mg/día.

Antídoto para los antagonistas de ácido fólico: trimetoprima y pirimetamina.

- Toxicidad de trimetoprima: Después de interrumpir la trimetoprima, administrar 3 - 10 mg/día de folinato cálcico hasta recuperar un recuento sanguíneo normal, por vía parenteral, o bien, tras suspender trimetoprima, 7,5 mg / día folinato cálcico por vía oral hasta la normalización del recuento hematológico.
- Pirimetamina: En caso de administración de altas dosis de pirimetamina o de tratamiento prolongado con dosis bajas, deben administrarse simultáneamente de 5 a 50 mg/día de folinato cálcico, basándose en los resultados de los recuentos sanguíneos periféricos. Por vía oral, se recomienda administrar en este caso dosis de 7,5 mg a 45 mg/día de folinato cálcico basados en los recuentos hematológicos. Las dosis a partir de 25mg, preferiblemente por vía parenteral.

En combinación con 5-fluorouracilo en terapia citotóxica:

Se utilizan diferentes regímenes y diferentes dosis, sin que se haya demostrado que ninguna de ellas sea la óptima. Los regímenes han sido utilizados en adultos y ancianos en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado o metastático. No hay datos sobre la utilización de estas combinaciones en niños.

Se puede administrar:

- Vía oral: en pacientes con toxicidad gastrointestinal, náuseas, vómitos o cuando la dosis individual sea mayor de 25 mg se debe administrar vía parenteral.
- Vía parenteral: intravenosa o intramuscular. Para la perfusión intravenosa hay que diluirlo con solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de glucosa al 5%. En caso de administración intravenosa, no deben inyectarse más de 160 mg de folinato cálcico por minuto debido al contenido en calcio de la solución. Sólo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa y no intratecal o intraventricular.

Levofolinato cálcico:

Antídoto del MTX (generalmente se inicia 24 h después de la perfusión de MTX): vía oral, intravenosa o intramuscular, 7,5mg o 5mg/m² cada 6 h hasta completar 10 dosis. Hay que ajustar la dosis al grado de eliminación del MTX, que se estima según los niveles séricos diarios de MTX y creatinina.

Ficha técnica de Isovorin®.

Situación clínica	Niveles séricos de MTX	Dosis de levofolinato cálcico y duración
Eliminación normal de MTX	24h: $\leq 10^{-5}$ M 48h: $\leq 10^{-6}$ M 72h: $< 2 \times 10^{-7}$ M	7,5mg vo, im o iv cada 6h durante 60h (10 dosis comenzando 72h después del inicio de infusión de MTX)
Retraso final de eliminación del MTX	72h: $> 2 \times 10^{-7}$ M 96h: $\geq 5 \times 10^{-8}$ M	Continuar con 7,5mg vo, im o iv cada 6h, hasta que los niveles de MTX sean $< 5 \times 10^{-8}$ M
Retraso temprano de eliminación de MTX y/o evidencia de fallo renal agudo	24h: $\geq 5 \times 10^{-5}$ M 48h: $\geq 5 \times 10^{-6}$ M ó 24h: incremento $> 100\%$ niveles de Cr sérica	75mg iv cada 3h hasta que los niveles de MTX sean $< 10^{-6}$ M; entonces 7,5mg iv cada 3h, hasta que los niveles de MTX sean $< 5 \times 10^{-8}$ M.

Preparación y administración:

Oral: folinato cálcico y levofolinato cálcico son equivalentes terapéuticos. La dosis de folinato es la mitad que la de levofolinato (comprimidos de 15 mg folinato = comprimidos 7.5 mg levofolinato).

Parenteral:

Intravenosa:

- Bolo: a pasar en 15 minutos
- Perfusión: diluir con SF0.9% o bien SG5% hasta 0.1 mg/ml, y no administrar más de 160 mg/min, debido a su contenido en calcio.

Intramuscular: profunda.

Es posible la administración subcutánea (**E: off-label**).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de vitamina B12.
- Pacientes con tumores dependientes del folato.
- Pacientes con cáncer, excepto en aquellos que tengan anemia megaloblástica debido a deficiencia de ácido fólico.

PRECAUCIONES

- El folinato cálcico sólo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa, y no debe administrarse por vía

- intratecal.** Se ha producido muerte cuando se administró ácido folínico por vía intratecal después de una sobredosis intratecal de metotrexato.
- El folinato cálcico no tiene efecto sobre la toxicidad no hematológica del metotrexato como la nefrotoxicidad resultante del metotrexato. La presencia de insuficiencia renal preexistente o inducida por metotrexato está asociada potencialmente con la excreción retrasada de metotrexato y puede aumentar la necesidad de dosis mayores o de un uso más prolongado del folinato cálcico.
 - Deben evitarse dosis excesivas del folinato cálcico, ya que esto puede desequilibrar la actividad antitumoral del metotrexato, especialmente en tumores del SNC cuando el folinato cálcico se acumula después de tratamientos repetidos.
 - El tratamiento con folinato cálcico puede enmascarar la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas resultantes de la deficiencia en vitamina B12.
 - En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona, y succinimidas, existe un riesgo aumentado en la frecuencia de ataques debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos anti-epilépticos. Se recomienda la monitorización clínica y de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de dosis de fármacos anti-epilépticos durante la administración de folinato cálcico y después de la discontinuación.
 - En insuficiencia renal pueden requerirse dosis mayores para detoxificar el metotrexato

EFFECTOS SECUNDARIOS

No datos específicos en niños. Consultar ficha técnica para una información más detallada.

En adultos se han descrito:

- Trastornos gastrointestinales: vómitos, diarrea, dolor abdominal.
- Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras (<1/10.000): reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas y urticaria.
- Trastornos psiquiátricos: Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas.
- Trastornos del sistema nervioso: Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): aumento en la frecuencia de ataques en epilépticos.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): fiebre después de la administración de folinato cálcico como solución para inyección.

Se han notificado casos de síndrome de *Stevens-Johnson* (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con levofolinato cálcico en combinación con otros agentes cuya asociación con

estos trastornos es conocida. No puede excluirse alguna contribución del levofolinato cálcico en estos casos de SSJ/NET.

Sobredosis: No se han reportado secuelas en pacientes que hayan recibido significativamente más folinato cálcico que la dosis recomendada. Sin embargo, cantidades excesivas de folinato cálcico pueden anular el efecto quimioterapéutico de los antagonistas del ácido fólico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Cuando el folinato cálcico se administra conjuntamente con un antagonista del ácido fólico (por ejemplo cotrimoxazol, pirimetamina) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede ser reducida o neutralizada completamente, en caso de no respetar las dosis recomendadas.
- El folinato cálcico puede disminuir el efecto de los fármacos antiepilépticos: fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas, y puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes epilépticos (puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de fármacos anticonvulsionantes inductores enzimáticos debido al metabolismo hepático producido por los folatos que actúan como cofactores).
- Los anticonceptivos orales, la fenitoína, primidona, barbitúricos, antagonistas del ácido fólico (cotrimoxazol, metotrexato, pirimetamina, aminopterina, triamtereno, trimetoprim y sulfonamidas), los corticosteroides (uso prolongado) pueden disminuir la biodisponibilidad del ácido fólico. Las necesidades de ácido fólico pueden aumentar en los pacientes a los que se administra alguno de estos medicamentos.
- Otros medicamentos que pueden afectar de forma adversa a la absorción o metabolismo del ácido fólico pudiendo producir estados de deficiencia de folato son: suplementos de zinc, antiácidos, colestiramina, colestipol, antimaláricos, los antiepilépticos carbamacepina o ácido valproico y algunos antituberculosos como la cicloserina.
- La administración simultánea de ácido fólico y cloranfenicol en pacientes con carencia de folatos puede antagonizar la respuesta hematopoyética al ácido fólico.
- Interferencias con pruebas diagnósticas: La administración de dosis elevadas y continuas de ácido fólico puede reducir la concentración de vitamina B12 en sangre.

DATOS FARMACÉUTICOS.

Lista de excipientes:

- FOLINATO CÁLCICO G.E.S 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable EFG: Cloruro de sodio, agua para inyección
- FOLINATO CÁLCICO G.E.S 350 mg polvo para solución inyectable EFG: Cloruro de sodio
- LEDERFOLIN 15 MG comprimidos: Lactosa, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz pregelatinizado Estear. ato de magnesio
- FOLAXIN 2.5-7.5 mg comprimidos: Almidón de maíz, lactosa, magnesio estearato

Se han observado incompatibilidades entre formas inyectables de folinato cálcico y formas inyectables de droperidol, fluorouracilo, foscarnet y metotrexato.

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para proteger de la luz. Para la solución reconstituida: 8 horas a temperatura no superior a 25°C o 24 horas en nevera.

Presentaciones comerciales. *Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima> , y en <http://pediamecum.es> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>
2. Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DRUGDEX® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
3. L.F.Villa, editor. Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16 edición. España: Adis; 2011.
4. UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012. Disponible en: www.uptodate.com
5. Protocolo de tratamiento del sarcoma osteogénico en niños. SEHOP 2011.
6. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
7. Fichas técnicas del BOT Web 2.0 [base de datos en Internet]. Madrid, España: Consejo Superior de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com/>
8. Folic acid (Folidan). Drugs@FDA, FDA approved drug products. Disponible en www.fda.gov

-
9. Guía de Prescripción Terapéutica. [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Disponible en: <http://www.imecimas.com/GPTage/>

Fecha de actualización: febrero de 2015.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el [Comité de Medicamentos](#) de la [Asociación Española de Pediatría](#) y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ([AEMPS](#)) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Sugerencia para citar esta ficha:

Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Ácido fólico. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en (fecha de la consulta).