



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 la 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 (MTX). 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 levoisómero farmacológicamente activo del folinato cálcico, siendo similar a este 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 MTX 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, trimetopim y pirimetamina (**A**).
- En combinación con 5-fluorouracilo en terapia citotóxica (**E**: *off-label* en niños).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Folinato cálcico** (solución inyectable):

- Terapia de rescate tras MTX: el régimen de dosificación depende de la posología y el método de administración de dosis intermedias o altas de MTX, por lo que el protocolo con MTX determinará el régimen de dosis de rescate con folinato cálcico. Es necesaria si la dosis de MTX es  $>500 \text{ mg/m}^2$ ; valorarla en dosis  $100\text{-}500 \text{ mg/m}^2$ ; asociar siempre a prehidratación y alcalinización de la orina. Comenzar la infusión de folinato cálcico entre 12-24 h después de acabar la infusión de MTX. Dosis inicial:  $10 \text{ mg/m}^2$  cada 6 h; ajustarla a partir de las 48 h del inicio de la infusión de MTX, según los niveles de este (desde  $10 \text{ mg/m}^2/6 \text{ h}$  hasta  $100 \text{ mg/m}^2/3 \text{ h}$ ). Mantener la terapia de “rescate” hasta 72 h o niveles  $<0,2 \text{ } \mu\text{mol/l}$ . Después de varias dosis por vía parenteral, se puede cambiar a vía oral.

**Dosis de ácido folínico (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 ( $\mu\text{mol/l}$ )	Dosis de leucovorina
-------------------	---	----------------------

24 h	5,1-10 10,1-20 20,1-30 30,1-50 >50	30 mg/m <sup>2</sup> /6 h (IV) 100 mg/m <sup>2</sup> /6 h (IV) 250 mg/m <sup>2</sup> /6 h (IV) 500 mg/m <sup>2</sup> /6 h (IV) Valorar medidas especiales
48 h	1-5 5,1-10 10,1-20 20,1-50 >50	30 mg/m <sup>2</sup> /6 h (IV) 100 mg/m <sup>2</sup> /6 h (IV) 200 mg/m <sup>2</sup> /6 h (IV) 500 mg/m <sup>2</sup> /6 h (IV) Valorar medidas especiales
68 h	0,2-0,5 0,6-1 1,1-2 2,1-5 5,1-10 >10	15 mg/m <sup>2</sup> /12 h x 2 dosis 15 mg/m <sup>2</sup> /6 h x 4 dosis 30 mg/m <sup>2</sup> /6 h x 4 dosis 50 mg/m <sup>2</sup> /6 h x 4 dosis 100 mg/m <sup>2</sup> /6 h x 4 dosis Valorar medidas especiales

**IV:** intravenoso; **MTX:** metotrexato.

- Anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico: se administra 1 mg/día (intramuscular).
- Anemia megaloblástica secundaria a deficiencia congénita de dihidrofolato reductasa: 3-6 mg/día (intramuscular).
- Terapia adjunta a sulfadiazina: 5-10 mg cada 3 días (vía oral o intravenosa).
- Terapia adjunta a pirimetamina 2,5 mg cada semana (vía oral o intravenosa).
- Tratamiento sobredosis de antagonistas de ácido fólico (trimetopim, pirimetamina): 2-15 mg/día (vía oral), durante 3 días o 5 mg cada 3 días (hasta la normalización del hemograma); si las plaquetas son <100 000/mm<sup>3</sup> pueden requerirse dosis de hasta 6 mg/día.
- Antídoto para los antagonistas de ácido fólico: trimetopim y pirimetamina:
  - Toxicidad de trimetoprim: después de interrumpir la trimetoprim, administrar 3-10 mg/día de folinato cálcico hasta recuperar un recuento sanguíneo normal, por vía parenteral, o bien, tras suspender trimetoprim, 7,5 mg/día de 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 5-50 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 7,5-45 mg/día de folinato cálcico basados en los recuentos hematológicos. Las dosis a partir de 25 mg deben administrarse preferiblemente por vía parenteral.
- En combinación con 5-fluorouracilo en terapia citotóxica: se utilizan distintos 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 metastásico. No hay datos sobre la utilización de estas combinaciones en niños. Se puede administrar:
  - Vía oral: en pacientes con toxicidad gastrointestinal, náuseas y vómitos. 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 de calcio de la solución. Solo 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, 7,5 mg o 5 mg/m<sup>2</sup> 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	24 h: $\leq 10^{-5}$ M 48 h: $\leq 10^{-6}$ M 72 h: $< 2 \times 10^{-7}$ M	7,5mg VO, IM o IV cada 6 h durante 60 h (10 dosis comenzando 72 h después del inicio de infusión de MTX)
Retraso final de eliminación del MTX	72 h: $> 2 \times 10^{-7}$ M 96 h: $\geq 5 \times 10^{-8}$ M	Continuar con 7,5 mg VO, IM o IV cada 6 h, hasta que los niveles MTX sean $< 5 \times 10^{-8}$ M
Retraso temprano de eliminación de MTX y/o evidencia de fallo renal agudo	24 h: $\geq 5 \times 10^{-5}$ M 48 h: $\geq 5 \times 10^{-6}$ M o 24 h: incremento $> 100\%$ niveles de Cr sérica	75 mg IV cada 3 h, hasta que los niveles de MTX sean $< 10^{-6}$ M; entonces 7,5 mg IV cada 3 h, hasta que los niveles de MTX sean $< 5 \times 10^{-8}$ M

**IM:** intramuscular; **IV:** intravenoso; **MTX:** metotrexato; **VO:** vía oral.

## 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 de levofolinato).

### Parenteral:

- Intravenosa: en bolo, a pasar en 15 min. En perfusión, diluir con SF 0,9% o bien SG 5% 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 B<sub>12</sub>.

- 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 solo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa, y no debe administrarse por vía intratecal. Se ha producido muerte cuando se administró ácido folínico por esta vía después de una sobredosis intratecal de MTX.
- El folinato cálcico no tiene efecto sobre la toxicidad no hematológica del MTX como la nefrotoxicidad resultante del MTX. La presencia de insuficiencia renal preexistente o inducida por MTX está asociada potencialmente con la excreción retrasada de MTX y puede aumentar la necesidad de dosis mayores o de un uso más prolongado del folinato cálcico.
- Deben evitarse dosis excesivas de folinato cálcico, ya que esto puede desequilibrar la actividad antitumoral del MTX, especialmente en tumores del sistema nervioso central (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 de 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 antiepilépticos. Se recomienda la monitorización clínica y de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de dosis de fármacos antiepilépticos durante la administración de folinato cálcico y después de la discontinuación.
- En insuficiencia renal pueden requerirse dosis mayores para detoxificar el MTX.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

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

En adultos se han descrito los siguientes:

- Trastornos gastrointestinales: vómitos, diarrea y dolor abdominal.
- Trastornos del sistema inmunológico: muy raros (<1/10 000). Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas y urticaria.
- Trastornos psiquiátricos: raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ). Insomnio, agitación y depresión después de dosis elevadas.
- Trastornos del sistema nervioso: raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ). Aumento en la frecuencia de ataques en epilépticos.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  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 junto 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, la primidona, los barbitúricos, los antagonistas del ácido fólico (cotrimoxazol, MTX, pirimetamina, aminopterin, triamtereno, trimetoprim y sulfonamidas) y 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 al metabolismo del ácido fólico pudiendo producir estados de deficiencia de folato son: los suplementos de zinc, los antiácidos, la colestiramina, el colestipol, los antimaláricos, los antiepilépticos (carbamazepina 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 B<sub>12</sub> en la sangre.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** varias presentaciones. Se recomienda consultar ficha técnica. Se han observado incompatibilidades entre formas inyectables de folinato cálcico y formas inyectables de droperidol, fluorouracilo, foscarnet y MTX.

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

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas del Centro de

Información *online* de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA) [en línea]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En: Guía de Prescripción Terapéutica [en línea]. Disponible en: <http://www.imedicinas.com/GPTage/>.
- Consejo Superior de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Fichas técnicas del BOT Web 2.0 [en línea]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
- Food and Drug Administration. Folinic acid (Folidan). Drugs@FDA, FDA approved drug products [en línea]. Disponible en: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
- Micromedex Healthcare® Series [en línea]. Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2020. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>.
- Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Protocolo de tratamiento del sarcoma osteogénico en niños. Valencia: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas; 2011.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª ed. American Pharmacists Association (ed.). Hudson: Lexi Comp; 2010.
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 25.ª ed. España: Adis; 2020.
- Waltham, MA. Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Pediatric drug information. En: UpToDate [en línea]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** enero de 2020.

**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).**