



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACIDO FOLICO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAMUSCULAR (IM), INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Ácido fólico y derivados.

Código ATC: B03BB01.

3.1. Farmacodinamia

El ácido fólico es una vitamina del grupo B (vitamina B9). En el organismo se reduce a ácido tetrahidrofólico (THF), coenzima fundamental en la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos, cuya función principal en la célula reside en su capacidad para donar y captar unidades monocarbonadas, que se unen en su posición 5 o 10 del anillo de pteridina. Interviene a nivel de todos los tejidos y especialmente en los de multiplicación rápida.

La deficiencia de ácido fólico, produce una síntesis defectuosa de ADN en cualquier célula que intenta la replicación cromosómica y la división. En la médula ósea, tejido de mayor índice de crecimiento y división celular, la carencia de ácido fólico produce anemia macrocítica y megaloblástica.

Su participación en la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos lo convierte en un factor crucial en la formación del sistema nervioso central, que se desarrolla en humanos entre los días 15 y 28 después de la concepción.

Actualmente está plenamente aceptado que la suplementación periconcepcional con ácido fólico previene la aparición de defectos del tubo neural (DTN), sin embargo, los mecanismos biológicos de este efecto protector no están claramente establecidos. Parece estar involucrada, directa o indirectamente, en la vía metabólica de la enzima metionina sintasa. Esta es una de las reacciones principales del ciclo de la metilación, en la cual se sintetiza metionina, a partir de homocisteína, en una reacción catalizada por la metionina sintasa, enzima que además requiere la presencia de vitamina B12 como cofactor. La conversión del 5-metiltetrahidrofolato (5-metil THF) a tetrahidrofolato (THF) sólo puede verificarse en el organismo por donación del grupo metilo a la homocisteína. Mediante dicho metabolismo homocisteína/metionina, la suplementación con ácido fólico puede reducir los niveles de hiperhomocisteinemia.

El ácido fólico es una importante coenzima para el metabolismo celular. Después de la absorción por el tracto digestivo, el ácido fólico se reduce rápidamente, dando lugar a





formas activas que participan en numerosas reacciones metabólicas esenciales para la vida, tales como la síntesis de purinas, síntesis de nucleótidos pirimidínicos e interconversión de aminoácidos (serina en glicina, histidina en ácido glutámico, homocisteína en metionina).

3.2. Farmacocinética

Absorción

Por vía oral, el ácido fólico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, principalmente en la parte proximal del intestino delgado. Los poliglutamatos, formas naturales de folatos, se hidrolizan enzimáticamente en el tracto gastrointestinal en formas monoglutámicas de ácido fólico, antes de su absorción. La mucosa del duodeno y la parte alta del yeyuno son ricas en dihidrofolato-reductasa, capaz de realizar la metilación de los folatos reducidos que son absorbidos. Tras la administración oral, el pico de actividad de folatos en sangre se alcanza entre 30 y 60 minutos. La concentración plasmática normal de folatos varía de 0,005 - 0,015 $\mu\text{g/mL}$. En general, concentraciones plasmáticas inferiores a 0,005 $\mu\text{g/mL}$ indican deficiencia de folatos, y concentraciones inferiores a 0,002 $\mu\text{g/mL}$ conducen a anemia megaloblástica.

Distribución

El ácido tetrahidrofólico y sus derivados son distribuidos en todos los tejidos corporales. Se une extensamente a proteínas plasmáticas y difunde a todos los tejidos, almacenándose principalmente en hígado y líquido cefalorraquídeo, en forma de derivados poliglutamatos. El hígado contiene cerca de la mitad del total de las reservas de folatos. Los folatos se concentran activamente en el LCR, en concentraciones normales de aproximadamente 0,016 - 0,021 $\mu\text{g/mL}$.

Metabolismo

El ácido fólico es metabolizado principalmente a nivel del hígado, formándose el ácido 5 metiltetrahidrofólico (5-metil THF), el cual es cedido de nuevo a la circulación.

El ácido fólico absorbido durante el transporte a través de la pared del intestino, es reducido a THF que actúa como aceptor de diversas unidades con un solo átomo de carbono, convirtiéndose en formas activas. Es el (5-metil THF), el que aparece en la circulación portal y se une extensamente a proteínas.

Existe una circulación enterohepática de los folatos, fundamental para mantener su homeostasis.

Después de entrar en las células, el 5-metil THF actúa como dador de metilo al cederlo a la homocisteína en la síntesis de metionina. El THF formado es el sustrato preferente en las reacciones de poliglutamilación que se producen para retener a los folatos en el interior de la célula.

Eliminación

El ácido fólico se excreta principalmente por vía urinaria y fecal, no se produce acumulación en el cuerpo. Después de la administración oral de una dosis única de 0,1





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

a 0,2 mg de ácido fólico en adultos sanos, apenas una pequeñísima cantidad de ácido fólico aparece en orina. Cuando se supera la reabsorción tubular renal máxima, después de administraciones orales superiores a las necesidades diarias, el folato se excreta intacto en la orina. Cerca de 0,05 mg de las reservas normales de folatos se eliminan diariamente por excreción fecal y urinaria.

A través de la orina, se excretan entre 1 - 10 µg diarios en forma de metabolitos. Un incremento en la ingesta de folato conlleva un incremento proporcional de la excreción urinaria. En las heces aparecen folatos de la dieta no absorbidos, de la secreción biliar y de la síntesis por las bacterias intestinales. Parte de los folatos secretados en la bilis son de nuevo reabsorbidos, estableciéndose un ciclo enterohepático.

El folato se excreta también por leche materna.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existe evidencia de toxicidad del ácido fólico ni en humanos ni en animales.

No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar en animales el potencial carcinogénico, pero asimismo no existe evidencia alguna de que ácido fólico sea carcinogénico cuando se administra a largo plazo.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico.

Tratamiento con quimioterápicos no antagonistas de los folatos.

Tratamiento preventivo de la malformación del eje neural.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento de la anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico

5 - 10 mg/día, VO o IM. Dosis máxima: 15 mg/día.

5 - 10 mg/día, IV. Dosis máxima: 10 mg/día.

Tratamiento con quimioterápicos no antagonistas de los folatos

5 - 10 mg/día, IM. Dosis máxima: 15 mg/día.

Tratamiento preventivo de la malformación del eje neural

5 mg/día, VO.





Niños y adolescentes

Tratamiento de la anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico

5 -10 mg/día, VO o IM. Dosis máxima: 15 mg/día.

2 - 5 mg/día, VI. Dosis máxima: 5 mg/día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

No se requiere ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Vía oral: Ingerir con medio vaso de agua, preferiblemente antes de las comidas. La duración del tratamiento debe ser establecida por el médico.

Administración parenteral: Pueden utilizarse las vías intramuscular (IM) o intravenosa (IV) si la enfermedad es excepcionalmente grave o si la absorción gastrointestinal puede estar, o se sabe que está, alterada.

Vía intramuscular: La solución inyectable se administra por vía intramuscular por inyección intraglútea profunda, en el cuadrante superior externo.

Vía Intravenosa: Administrar después de diluir con una solución adecuada para perfusión o puede administrarse diluido en bolus intravenoso lento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)





Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Fenómenos de hipersensibilidad, como eritema, fiebre, prurito y broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Raras: Alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Raras: Fiebre.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La administración simultánea de ácido fólico y cloranfenicol en pacientes con carencia de folatos puede antagonizar la respuesta hematopoyética al ácido fólico.

El ácido fólico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenobarbital, fenitoína y primidona aumentando su metabolismo y la frecuencia de las crisis convulsivas. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante con 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, triamtereno, antimaláricos, sulfasalazina, corticosteroides (uso prolongado), anticonceptivos orales, antiepilépticos (carbamazepina o ácido valproico), antagonistas del ácido fólico (metotrexato, sulfonamidas, trimetoprim, pirimetamina, aminopterina), alcohol, antituberculosos. Las necesidades de ácido fólico pueden aumentar en los pacientes a los que se administra alguno de esos medicamentos. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con ácido fólico debe evaluarse la condición clínica del paciente ya que podría ser necesario un ajuste de la dosis.





7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La administración de dosis elevadas y continuas de ácido fólico puede reducir la concentración de vitamina B₁₂ en sangre.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El diagnóstico diferencial de la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂, de ácido fólico o mixta, es perentorio; ya que el tratamiento de la anemia megaloblástica por déficit de vitamina B₁₂, tratado con ácido fólico conlleva a complicaciones severas e irreversibles en el área neurológica.

Durante el tratamiento deben realizarse controles hematológicos.

El ácido fólico no debe administrarse en caso de anemia cuya etiología sea desconocida, dado el riesgo de enmascaramiento de un cuadro de anemia perniciosa. Las mujeres que hayan tenido un hijo (o feto) con un defecto en el tubo neural (DTN) (espinas bífidas, anencefalia, encefalocele) pueden reducir el riesgo para siguientes embarazos recibiendo en su dieta un suplemento de ácido fólico. En estos casos se recomienda planificar un próximo embarazo, previa consulta médica, para que, a menos que esté formalmente contraindicado, se le prescriba un tratamiento de 5 mg al día de ácido fólico por vía oral durante cuatro semanas antes de la concepción y los tres primeros meses de gestación. Este tratamiento profiláctico deberá realizarse siempre bajo la supervisión del médico y utilizando el ácido fólico como monofármaco, nunca formando parte de preparados multivitamínicos.

En gestantes epilépticas en tratamiento con fármacos antiepilépticos (especialmente ácido valproico y carbamazepina) se recomienda administrar dosis de ácido fólico similares a las recomendadas para la prevención de DTN en mujeres con antecedentes, debido a una mayor incidencia de DTN en este grupo de mujeres en comparación con la población general.

8.2. Embarazo

El ácido fólico puede utilizarse con seguridad durante el embarazo.

8.3. Lactancia

El ácido fólico se excreta en la leche materna. Durante la lactancia los requerimientos de ácido fólico están aumentados. El consumo de ácido fólico es compatible con la lactancia.





9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

El ácido fólico está contraindicado en personas afectadas por anemia perniciosa addisoniana, por anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12.

10. SOBREDOSIS

A dosis usuales, el ácido fólico es bien tolerado por el organismo, no existiendo la posibilidad de intoxicación aguda, crónica o accidental.

No se han notificado casos de sobredosis. Cuando se administran dosis elevadas, el ácido fólico se elimina en la orina.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. Vía oral

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

11.2. Vía intramuscular o Intravenosa

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular o Intravenosa.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

La vía intravenosa sólo debe ser usada cuando esté formalmente indicada o cuando la urgencia así lo requiera y/o cuando esté contraindicada otra vía de administración, preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo la supervisión médica.

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2023



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

