

<https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.5348>

Beneficios del ácido folínico como terapia coadyuvante

Benefits of folic acid as coadjuvant therapy.

Luis Ulises Pérez-Arenas, Hugo Torres-Ortega, Maximiliano Escamilla-Zúñiga, Cristina Cota-Peimbert, María José Mares-Martínez

Resumen

El ácido folínico participa en la síntesis y reparación del ADN, por lo que es esencial para el metabolismo celular normal. Por consiguiente, la alteración de los folatos se relaciona con diversas enfermedades en distintos aparatos y sistemas. Se realizó la búsqueda de artículos originales y reportes de casos en el idioma inglés, publicados desde 2010 a 2020 en distintas bases de datos científicas. Se recopilaron 125 artículos, de los que se seleccionaron 45 con el objetivo de reunir y destacar los efectos benéficos del ácido folínico como terapia coadyuvante. Se describieron beneficios en áreas como neurología, psiquiatría, oncología, toxicología, infectología, dermatología, gastroenterología y genética. Tras la administración del ácido folínico se obtuvieron los siguientes beneficios: en pacientes autistas mejoraron las funciones cognitivo-conductuales, en sujetos con esquizofrenia se atenuaron los síntomas positivos y negativos y en pacientes epilépticos se controlaron las convulsiones. En pacientes con VIH aumentaron las concentraciones de folatos y se redujo la homocisteína sérica. Además, se estimuló la síntesis de metaloproteinasas y colágeno, promoviendo la cicatrización. En malabsorción de folatos hereditaria, se eliminaron los síntomas sistémicos y neurológicos; además, mejoró el desarrollo psicomotor y el cociente de desarrollo en pacientes con síndrome de Down. Por otra parte, se incrementó la tolerancia y eficacia de fármacos oncológicos. Disminuyeron la toxicidad neurológica, intestinal y ósea del metotrexato, así como la teratogénesis por lamotrigina. Por tanto, se concluyó que los beneficios de la administración del ácido folínico son amplios y evidentes en las enfermedades mencionadas.

PALABRAS CLAVE: Ácido folínico; leucovorina; metotrexato; 5-fluorouracilo; 5-metil-tetrahidrofolato; folinato de calcio.

Abstract

Folic acid plays a role in the synthesis and repair of DNA and therefore, it is essential for normal cellular metabolism. Consequently, the alteration of folate levels is related to various diseases in different apparatus and systems. A search in various scientific databases was made for original articles and case reports, published from 2010 to 2020. A total of 125 articles were collected, of which only 45 were selected with the aim of gathering and highlighting the beneficial effects of folic acid on its use as coadjuvant therapy. Benefits were described in areas such as neurology, psychiatry, oncology, toxicology, infectology, dermatology, gastroenterology, and genetics. After the administration of folic acid, the following benefits were obtained: in autistic patients, cognitive-behavioral functions improved, in those with schizophrenia, both positive and negative symptoms were attenuated, and in epileptic patients, seizures were controlled. In patients with HIV, folate plasma concentrations increased while serum homocysteine decreased. In addition, the synthesis of metalloproteinases and collagen were stimulated, promoting the cicatrization process. In hereditary folate malabsorption, systemic and neurological symptoms were completely eliminated, as well as improved psychomotor development and the developmental quotient in patients with Down syndrome. On the other hand, folic acid increased the tolerance and efficacy of antineoplastic drugs. The neurological, intestinal and bone toxicity of methotrexate, as well as lamotrigine teratogenesis were decreased. Therefore, it was concluded that the benefits of the administration of folic acid are broad and evident in the aforementioned diseases.

KEYWORDS: Folic acid; Leucovorin; Methotrexate; 5-fluorouracil; 5-methyltetrahydrofolate; Calcium folinate.

Asociación Científica de Genética y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 16 de febrero 2021

Aceptado: 25 de junio 2021

Correspondencia

Hugo Torres Ortega
htoucsc@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Pérez-Arenas LU, Torres-Ortega H, Escamilla-Zúñiga M, Cota-Peimbert C, Mares-Martínez MJ. Beneficios del ácido folínico como terapia coadyuvante. Med Int Méx 2022; 38 (3): 571-585.

ANTECEDENTES

Los folatos, como vitaminas hidrosolubles, tienen una participación directa tanto en la síntesis y reparación de material genético, como en la formación de aminoácidos y, por ende, son indispensables para el propio metabolismo intracelular.^{1,2,3} Si bien son cofactores vitamínicos, intervienen en la síntesis de neurotransmisores y en la donación de grupos carbonilo y metilo, regulando, de esta forma, la expresión genética y la remetilación de la homocisteína y glicina, respectivamente.^{2,3} Por tanto, la deficiencia o alteración de folatos se ha relacionado con anormalidades del crecimiento y desarrollo, defectos del tubo neural, inestabilidad estructural del ADN y alteraciones en diversas enfermedades.¹ Asimismo, se ha reportado la disminución del nivel de toxicidad e inhibición enzimática al implementar folatos como coadyuvantes en distintos esquemas terapéuticos.

El ácido folínico, también conocido como leucovorina, es un derivado 5-formilo del ácido tetrahidrofólico, una forma activa del grupo de vitaminas conocidas como folatos.^{1,4} El ácido folínico, a diferencia del ácido fólico, es una de las formas de folato que puede encontrarse de manera natural en distintos tipos de alimentos.¹ Una vez dentro del organismo, el ácido folínico puede convertirse en otras formas activas de folato. Aunado a esto, tiene actividad vitamínica completa como lo hace el ácido fólico y, a diferencia de lo que ocurre con este último,⁴ la función del ácido folínico no se ve alterada por la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR).¹

El ácido folínico, administrado clínicamente en forma de folinato de calcio o de sodio, es un antagonista de tipo antídoto, para ciertos tipos de fármacos quimioterapéuticos, como el metotrexato.⁵ También, al administrarse con

5-fluorouracilo (5-FU), se convierte en 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF), cofactor que, junto con la timidilato sintasa y la desoxiuridina monofosfato, forman un complejo enzimático activo (**Figura 1**).⁶ La timidilato sintasa promueve la catálisis y la metilación de la desoxiuridina monofosfato para dar lugar a la formación de la desoxitimidina monofosfato, que se fosforila y se convierte en desoxitimidina trifosfato; este último nucleótido es necesario para la reparación y formación directa del ADN.^{6,7}

A pesar de varios estudios de revisión sobre el ácido folínico en diferentes enfermedades, no existe una revisión bibliográfica que logre resumir los beneficios de este fármaco. Por tanto, el objetivo de este estudio fue reunir y destacar los efectos benéficos del ácido folínico más recientes sobre su administración como terapia coadyuvante en distintas enfermedades.

METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos científicas: New England American Journal of Medicine, ClinicalKey, Springer, EBSCOhost, ProQuest, Emerald Publishing, NCBI, Elsevier, SciELO y PubMed. Se utilizaron las siguientes palabras clave: "ácido folínico", "leucovorina", "folatos", "ácido fólico". Los criterios de inclusión fueron: artículos originales y reportes de caso en el idioma inglés, de 2010 a 2020. Se recopilaron 125 artículos y se seleccionó la información más relevante al analizar críticamente cada uno de ellos. Se evaluaron y se seleccionaron un total de 45 artículos de los que se realizó una clasificación según la enfermedad en cuestión, fecha de publicación y base de datos. No hubo preferencias con respecto al grupo experimental ni a la enfermedad en cuestión. Finalmente, se indagó metódicamente sobre las enfermedades y los respectivos beneficios del ácido folínico en éstas. **Figura 2**

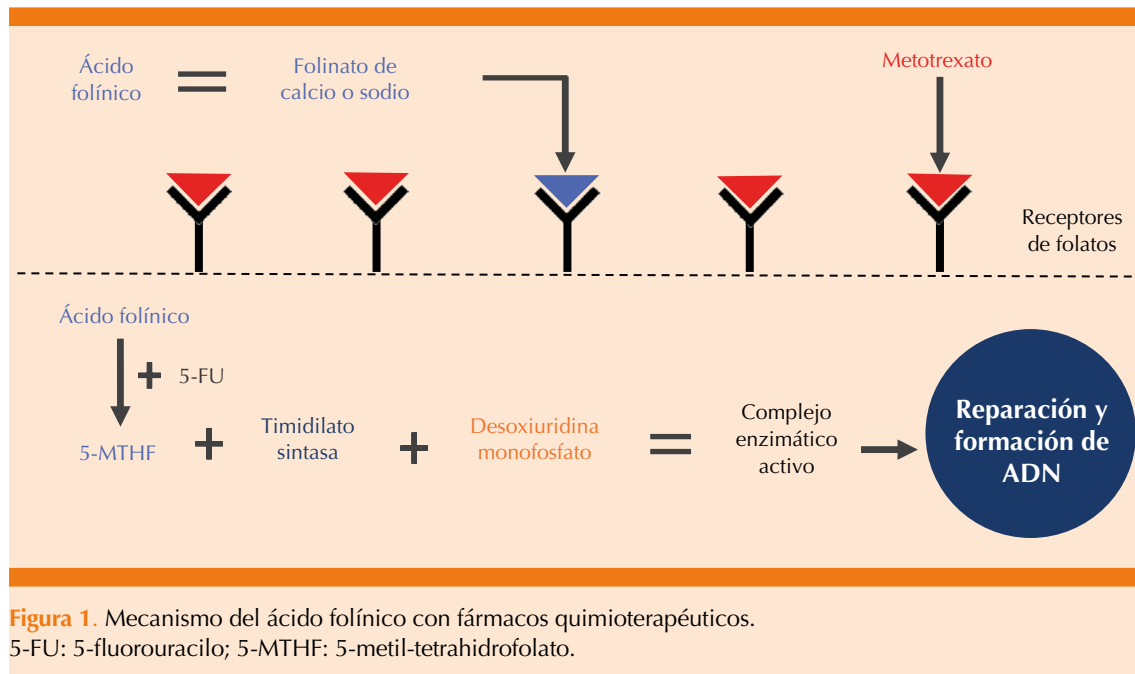


Figura 1. Mecanismo del ácido fólico con fármacos quimioterapéuticos. 5-FU: 5-fluorouracilo; 5-MTHF: 5-metil-tetrahidrofolato.

RESULTADOS

Los efectos coadyuvantes del ácido fólico se describen en los siguientes apartados.

Neurología y psiquiatría

Entre los trastornos neuropsiquiátricos está la esquizofrenia intratable, el trastorno de espectro autista, epilepsia y convulsiones; mismos que suelen ser acompañados por deficiencia cerebral de folatos.² Esta deficiencia es responsable de la aparición de un síndrome cerebral en el que se han visto implicados diversos mecanismos.² Estos mecanismos son los siguientes: la aparición de trastornos hereditarios del metabolismo del folato, malabsorción congénita de folato, deficiencia de dihidrofolato reductasa (DHFR), mutación del gen FOLR1, deficiencia de la metilentetrahidrofolato reductasa y autoanticuerpos contra el receptor de folato alfa (FR α , por sus siglas en inglés);

esta última representa una de las principales causas del síndrome cerebral por deficiencia cerebral de folatos de inicio infantil.² La deficiencia cerebral de folatos se ha reportado en enfermedades genéticas, específicamente en trastornos mitocondriales, como en el síndrome de Kearns-Sayre, al igual que en ciertos tipos de alteraciones no mitocondriales, como el síndrome de Rett, síndrome de Aicardi y síndrome de Goutière. Por otro lado, la deficiencia cerebral de folatos también se ha evidenciado en un síndrome idiopático no clasificado que ocasiona retraso psicomotor, hipoacusia, ataxia cerebelosa, síndrome piramidal, anomalías del comportamiento o epilepsia.²

Estas alteraciones causadas por deficiencia cerebral de folatos se han comprobado mediante neuroimagen y muestras del líquido cefalorraquídeo, en las que se detectaron concentraciones bajas de 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF) y análisis genéticos.^{2,3,8-12}

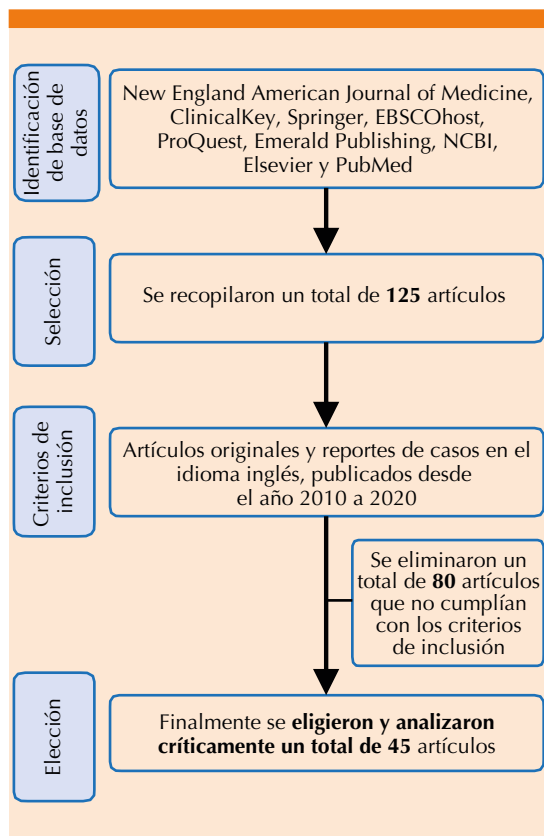


Figura 2. Representación gráfica de la selección y elección de artículos.

Esquizofrenia intratable

Debido al aumento de los títulos de autoanticuerpos contra el FR α ,^{2,11} se bloquea el flujo diario de folato al sistema nervioso central y se provoca la acumulación de homocisteína; misma que actúa como agonista de los receptores de glutamato tipo NMDA, produciendo la sobreestimulación y la excitotoxicidad consiguiente.¹¹ Este bloqueo se evita mediante la administración del ácido fólico, encontrado en su forma plasmática como 5-MTHF; llevando su concentración desde el rango nanomolar fisiológico hacia las concentraciones micromolares y permite que, mediante los transportadores de folato, crucen la barrera hematoencefálica.¹¹

La terapia coadyuvante con ácido fólico demostró que, como parte de la evaluación clínica posterior, este tratamiento alivia los síntomas positivos: delirios, alucinaciones, trastornos del habla, alteraciones del pensamiento; así como síntomas negativos de tipo aplanamiento afectivo, alergia, abolición y algunos otros, también mejora la concentración y la memoria,¹¹ por lo que se evidenció no solo mejoría en la calidad de vida, sino también la propia incorporación eficaz en sus actividades diarias personales, educativas y laborales.¹¹

Trastorno de espectro autista

El bloqueo del paso de los folatos hacia el sistema nervioso central, desencadenado por la existencia de autoanticuerpos contra el receptor de folato alfa (FR α), está estrechamente asociado con la fisiopatología del trastorno de espectro autista.^{12,13} En la mayoría de los pacientes se reportó líquido cefalorraquídeo con concentraciones bajas de 5-MTHF y presencia de autoanticuerpos de tipo bloqueante contra el FR α .^{2,12,14} Al administrar el ácido fólico, se logran diversos beneficios en el metabolismo a través de múltiples vías,¹⁴ puesto que, el ácido fólico puede normalizar el metabolismo de un carbono dependiente de folato¹⁴ y, a diferencia del ácido fólico, puede entrar fácilmente en el ciclo del folato sin reducirse por la acción enzimática de la dihidrofolato reductasa.^{1,14} Además, el ácido fólico tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica mediante el uso del transportador de folato reducido. Lo anterior ocurre cuando el FR α está bloqueado por autoanticuerpos o no es funcional debido a mutaciones genéticas o alteraciones mitocondriales.^{2,14}

Se ha demostrado que el tratamiento coadyuvante con ácido fólico en personas FR α positivos con trastorno de espectro autista, es bien tolerado y benéfico para las funciones cognitivo-con-

ductuales, incluida la comunicación verbal, el lenguaje receptivo-expresivo, la atención y el comportamiento estereotipado, hiperactividad e irritabilidad, metilación, actividad del glutatión y estrés oxidativo.¹²⁻¹⁸

Se sugiere que el ácido folínico se administre como suplemento para reducir los síntomas del habla y el comportamiento en niños con trastorno de espectro autista.^{15,17}

Epilepsia y convulsiones

Las alteraciones mayormente asociadas con la aparición de este trastorno neuropsiquiátrico se deben a las mutaciones del gen FOLR1; gen responsable de codificar el receptor de folato alfa (FR α). Estas mutaciones afectan, predominantemente, el transporte de folato cerebral, dando lugar a concentraciones bajas de 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF) en el líquido cefalorraquídeo;^{10,19,20} como también se asocia, por otro lado, con una mutación de la DHFR,^{3,8} considerando que el plexo coroideo es rico en FR α y es el sitio principal de suministro de folato al cerebro.²

Se han reportado pacientes con convulsiones intratables a pesar de recibir tratamiento con antiepilépticos. Para estos casos resistentes, el inicio de la terapia coadyuvante con ácido folínico produjo mayor control de las convulsiones y elevación de las concentraciones de 5-MTHF en líquido cefalorraquídeo.^{3,8,10,19,20} También, se observaron mejoras en los trazos del electroencefalograma,^{9,10,19} por lo que hubo una mejoría notable en la marcha,^{10,19} en la desaparición de la corea y en la interacción social;¹⁹ incrementando así su calidad de vida y permitiendo la reducción de las dosis de medicación antiepiléptica.²¹

Por tanto, se confirma que la terapia con ácido folínico puede revertir los síntomas clínicos, reducir las anomalías y mejorar el funcionamiento

cerebral e, incluso, prevenir mayor neurodegeneración.^{19,20,21}

Oncología

Es importante recalcar que el término ácido folínico también es conocido como leucovorina.

Cáncer colorrectal

En todo el mundo, el cáncer colorrectal está entre las tres neoplasias más frecuentes. Según su agresividad y el tamaño del tumor, su tratamiento implica distintos esquemas.^{4,22}

Los tratamientos más prescritos en todo el mundo han sido esquemas de quimioterapia basados en 5-fluorouracilo/leucovorina (5-FU/leucovorina).^{4,22-25} En las células tumorales, el 5-FU en presencia de 5,10-metilentetrahidrofolato inhibe la síntesis del ADN. Por otra parte, la leucovorina, al metabolizarse en 5,10-metilentetrahidrofolato, intensifica la propia eficacia antitumoral del 5-FU.^{5,23,24} Aunado a esto, la leucovorina mejora el efecto antitumoral del 5-FU al inhibir la timidilato sintasa y de esta manera la leucovorina,⁴ incorporada en una base de 5-FU, aumenta la eficacia del mismo; lo que resulta en mejoría en la tasa de respuesta tumoral y en la tasa de supervivencia general.^{25,26} En la actualidad, se ha demostrado que la administración de 5-FU/leucovorina más oxaliplatino o irinotecan mejora significativamente la situación clínica, la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal debido a mayor tolerabilidad,^{22,23} convirtiendo así la incorporación de 5-FU/leucovorina en un estándar coadyuvante de primera línea para el tratamiento del cáncer colorrectal.²⁷

Por otra parte, se encontró que el bortezomib, inhibidor de proteasas, en combinación con leucovorina, tiene un efecto superior en la atenuación del tumor creciente, en comparación con cualquiera de estos dos fármacos por sí

solos. El sinergismo entre estos dos fármacos se da por la inducción de la apoptosis mediante la disminución del factor BCL-2, mejoría en la actividad de caspasas y la inhibición del crecimiento tumoral.⁴ Sin importar qué esquema se prescriba en el cáncer colorrectal, se han visto mayores beneficios en los esquemas en los que se administra leucovorina como coadyuvante.

Leucemia linfocítica aguda

La administración de altas dosis de metotrexato se ha convertido en el estándar de tratamiento de la leucemia linfocítica aguda pediátrica y adulta.²⁸⁻³¹ El metotrexato es un antimetabolito citotóxico que, tras la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR) y timidilato sintasa, ocasiona la depleción de las concentraciones intracelulares de folato y, por ende, bloquea la síntesis de ADN y ARN.²⁸ Si además los pacientes tienen infección o acumulación patológica de líquido, como en la ascitis y en los derrames pleurales, el metotrexato puede secuestrarse y provocar un retraso prolongado en la excreción y, como consecuencia, generar mayor toxicidad, para lo que se requiere un rescate con leucovorina inmediato y más prolongado.^{29,31}

El comportamiento de metotrexato se cataloga como agresivo y, por ese motivo, el rescate óptimo de leucovorina es factor clave en la prevención de su toxicidad.^{28,29} El metotrexato y la leucovorina son análogos estructurales, por lo que puede comprobarse la capacidad de este último fármaco de restablecer las concentraciones de folato intracelular, ya que no solo normaliza sus reservas, sino que compete, directamente, con el metotrexato por los mecanismos de transporte celular que conducen a la menor captación de éste durante dosificaciones altas consecutivas de metotrexato.^{28,30} De manera que se logra observar la disminución de las concentraciones plasmáticas de homocisteína,

así como el aumento intracelular de 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF).²⁸

Después de que el metotrexato lleva a cabo su mecanismo de acción antineoplásico, la leucovorina normaliza las concentraciones de folato intracelular en células sanas y en las afectadas tras la restauración de la síntesis de purinas y pirimidinas; fenómeno denominado principio de sobrerrescate de folato.²⁸ Después de altas dosis de metotrexato, se administra rescate con leucovorina para reducir los efectos secundarios tóxicos de la propia terapia,^{28,30,31} así como para aumentar la efectividad de los esquemas de tratamiento de linfomas y leucemias agudas.²⁹

Farmacología y toxicología

Recordar que el término ácido folínico también es conocido como leucovorina.

Se ha visto que la administración del ácido folínico no afecta el transporte de fármacos como el metotrexato, por lo que se prescribe como tratamiento coadyuvante en pacientes con tumores del sistema nervioso central que reciben terapia con este mismo.³² También con la quimioterapia con metotrexato a dosis altas y a largo plazo, se ha notado que la suplementación de ácido folínico previene o aminora los efectos adversos de la quimioterapia,^{32,33} ya que reduce la formación de hueso endocondral y aumenta la resorción ósea y el contenido de grasa de la médula.³³

Neurotoxicidad por metotrexato

El metotrexato es un fármaco anticancerígeno comúnmente prescrito en distintos tipos de neoplasias y por este mismo motivo, se administra ácido folínico para aminorar los efectos tóxicos de dichos fármacos.³²

En el ámbito de los tumores del sistema nervioso central, se ha cuestionado la administración

intravenosa del ácido folínico, debido a que reduce las concentraciones de metotrexato en el cerebro,³² ya que dichos fármacos son análogos.^{30,32} Recientemente se comprobó, mediante un estudio en ratas, que al administrar ácido folínico de forma intratecal, no se interfirió con las concentraciones plasmáticas o cerebrales del metotrexato y que el ácido folínico, por su parte, sí tiene un mecanismo protector para los efectos adversos de este fármaco antineoplásico.³²

La neurotoxicidad inducida por el metotrexato es ciertamente prevenible con una dosis suficientemente alta de ácido folínico para que se logre proteger a las células sanas de los efectos no deseados de metotrexato.³² Inclusive se ha comprobado que, en humanos, administrar ácido folínico posterior a una dosis alta de metotrexato resulta en mejor estado neuropsicológico, ya que se observó conservación de la capacidad de atención, mejoría en la memoria de trabajo, visual y verbal, así como un juicio social y comprensión más altos.³⁴

Toxicidad intestinal por metotrexato

La toxicidad del metotrexato, al ser un análogo de folatos,³² también tiene efecto intestinal.³⁵ La dihidrofolato reductasa (DHFR) es una enzima que reduce el ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, proceso elemental para el adecuado aprovechamiento del ácido folínico en el cuerpo. Al administrar metotrexato, se inhibe la enzima DHFR y, por ende, se impide dicha reducción.³⁵ La leucovorina bloquea la inhibición de la DHFR al ser una forma reducida de derivados de folatos, actuando como un antagonista competitivo.³⁵ Por tanto, se concluyó que la leucovorina reduce los efectos tóxicos del metotrexato en la mucosa intestinal, en la médula ósea y los no deseados, como la pérdida de peso.³⁵

La disminución de los efectos tóxicos en la mucosa se atribuye a que la leucovorina revierte el

desequilibrio microbiano intestinal causado por el metotrexato. De esta forma, se incrementa la composición de bacterias, como *Bifidobacterium*, agente responsable del aumento de la producción de moco intestinal, lo que a su vez mejora la integridad de la barrera.³⁵

Toxicidad ósea por metotrexato

Si bien el metotrexato es uno de los fármacos quimioterapéuticos más prescritos en enfermedades como leucemia linfocítica aguda, osteosarcoma y linfoma no Hodgkin,^{33,36} su administración crónica está estrechamente relacionada con la aparición de lesiones óseas severas, como fracturas, así como con disminución de la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos y, por ende,³⁷ con defectos en el desarrollo y crecimiento,³³ contra lo que no se encuentra, por el momento, un tratamiento preventivo específico.³⁷

En modelos de ratas, el metotrexato produce los siguientes efectos adversos: a) apoptosis de condrocitos y de osteoblastos metafisarios; b) reduce la altura de la capa esponjosa y el volumen trabecular de la esponjosa primaria, así como la densidad osteoblástica; c) promueve la separación de la trabecular ósea;³³ d) aumenta la densidad osteoclástica, adiposa y la resorción ósea;³⁷ e) participa en la toxicidad de la placa de crecimiento y permite la expresión de IL-1 β , IL-6 y TNF- α .^{33,37} A pesar de tales efectos adversos, el metotrexato puede ser soportado, siempre y cuando se administre con leucovorina, fluidoterapia apropiada y vigilancia estrecha.³⁶

Durante la administración concomitante de ácido folínico se observó lo siguiente: a) la leucovorina redujo la apoptosis condrocítica y logró evitar la disminución en la altura de la capa esponjosa primaria;^{33,37} b) previno la pérdida mineral y del volumen trabecular óseo,³⁷ permitiendo la aparición de mayor número

de trabéculas y la subsecuente reducción del espaciamiento trabecular;³³ c) preservación de la densidad osteoblástica,³⁷ de las células estromales y de la densidad adiposa y, por ende,^{33,37} inhibición de su apoptosis en la capa esponjosa primaria y en la secundaria;³³ d) inhibición de la resorción del hueso y de la grasa medular; e) menor producción y liberación de IL-1 β ³³ y f) estimula la expresión de la osteocalcina.³⁷

Teratogénesis de lamotrigina

La lamotrigina tiene características y mecanismos similares a los de la fenitoína, pues es un antiepiléptico de segunda generación que se ha prescrito por sus propiedades antiepilépticas y para el tratamiento del trastorno de bipolaridad.^{38,39}

Se demostró que la monoterapia de este fármaco en mujeres embarazadas causa múltiples anomalías congénitas en el bebé, anomalías directamente proporcionales a la dosis administrada.³⁸ Esta teratogénesis ocurre debido a que los fármacos antiepilépticos, como la lamotrigina, la fenitoína, la carbamazepina y el ácido valproico interfieren con el metabolismo del ácido folínico, de la vitamina B₁₂ y de la homocisteína, provocando, a su vez, que disminuyan las concentraciones plasmáticas de estos dos primeros y que aumenten las de homocisteína.^{38,39}

La disminución del ácido folínico, ocasionada por los fármacos antiepilépticos mencionados, ocurre tras la depleción de folatos por la propia inhibición de la glutamato formiltransferasa, enzima que interfiere con la producción del ácido folínico.³⁹ Se evidenció que la disminución de la teratogénesis de lamotrigina por la administración de ácido folínico fue significativamente notoria en cuanto a la reducción de malformaciones óseas, específicamente en el esqueleto craneofacial.³⁸

Infectología

Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunado a enfermedades crónico-degenerativas, como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, enfermedad arterial periférica, hipercolesterolemia e hiperhomocisteinemia, predisponen a una importante lesión endotelial como resultado del sinergismo de tales padecimientos.⁴⁰

Tras la administración de ácido folínico se han reportado diversos beneficios, particularmente vasculares, con respecto a la reactividad endotelial secundaria.⁴⁰ La administración de ácido folínico mejora la biodisponibilidad de la tetrahidrobiopterina, un cofactor vitamínico esencial para la acción endotelial de la óxido nítrico sintetasa, que promueve que la óxido nítrico sintetasa se mantenga en su estado acoplado para favorecer el incremento de óxido nítrico en lugar de radicales libres.⁴⁰ Asimismo, la administración de ácido folínico aumentó las concentraciones séricas de folatos y redujo las de homocisteína.⁴⁰ De igual modo, se ha visto que el ácido folínico tiene capacidad antioxidante directa y, en conjunto con lo mencionado, mejora la función endotelial.⁴⁰

Dermatología

Recordar que el término ácido folínico también es conocido como leucovorina.

La administración tópica de leucovorina ha demostrado mejoría en la cicatrización de heridas en animales, aumentando la expresión de proteínas, mastocitos y síntesis de colágeno.¹

Reepitelización secundaria a heridas

Los fibroblastos del tejido conjuntivo promueven el aumento de la expresión de la proteína

transportadora de folatos tipo 1 en presencia de radiación ultravioleta, pero tras la aparición de alguna herida traumática, mejoran la recaptación de folatos y, por ende, sus efectos.¹ Tras una mayor biodisponibilidad de colágeno *per se*, se mejora la densidad de la fibra de colágeno y la propia reepitelización y cicatrización de heridas superficiales, favoreciendo la firmeza cutánea.¹

En las ratas tratadas con leucovorina tópica, estos procesos tisulares se vieron acelerados y se observó aumento en la densidad, mayor distribución de las fibras de colágeno y su deposición en la matriz, así como angiogénesis, quimiotaxis leucocitaria y aceleramiento de la propia cicatrización.¹ Se demostró también aumento en la disponibilidad de mastocitos y mayor expresión de proteínas de la matriz extracelular, como las metaloproteinasas MMP-1 y MMP-9.¹ Estos mastocitos, a su vez, promueven la activación de los queratinocitos, el depósito subsecuente de queratina y la angiogénesis reactiva tras la liberación de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento tisular.¹

Gastroenterología

Malabsorción de folatos hereditaria

La malabsorción de folatos hereditaria es una enfermedad de carácter autosómico recesivo⁴¹ en la que existe deficiencia de folatos ocasionada por la malabsorción de los mismos y su transporte deficiente al sistema nervioso central por mal funcionamiento del transportador de folato acoplado a protones.^{41,42} El ácido fólico es el folato predominante encontrado en el plasma y transportado al cerebro; por ello, esta enfermedad afecta a nivel sistémico y debe tratarse con la reposición del mismo.⁴²

La vía intramuscular demostró mayores concentraciones plasmáticas de folatos y, sobre todo, concentraciones normales de folatos en

el líquido cefalorraquídeo.⁴² Se redujeron los síntomas gastrointestinales y neurológicos,⁴³ asimismo, disminuyeron las convulsiones y los siguientes síntomas sistémicos: fatiga, fiebre prolongada, diarrea, estomatitis aftosa y normalización de los parámetros de eritrocitos.⁴² Por tanto, se concluyó que, a diferencia de la vía oral, las concentraciones de folatos en el líquido cefalorraquídeo pueden llevarse a la normalidad con la administración intramuscular de ácido fólico.⁴³ Esto se atribuye a que el ácido fólico, a diferencia del fólico, debe reducirse para alcanzar la forma activa de folato.⁴²

Genética

Recordar que el término ácido fólico también es conocido como leucovorina.

Síndrome de Down

En el síndrome de Down o trisomía 21 y, en relación con el metabolismo de los folatos, se encuentran siete genes alterados. Específicamente el gen SLC19A1 es el responsable de codificar el transportador reducido de folatos, transportador encargado de la captura de éstos, por lo que su sobreexpresión se ha relacionado con distintas alteraciones de la cascada metabólica intracelular, produciendo así la deficiencia de folatos o, bien, el uso inadecuado de los mismos.^{41,44}

Tras la administración de leucovorina se demostró mejoría en el desarrollo psicomotor y el cociente de desarrollo de los niños con síndrome de Down, particularmente en los tratados con tiroxina.^{44,45} Además, no se observaron efectos adversos biológicos relacionados con la administración de leucovorina.⁴⁴

DISCUSIÓN

La relevancia de estudiar y evidenciar los múltiples beneficios del ácido fólico recayó en la

necesidad de comprobar su eficacia como coadyuvante al no solo alcanzar un efecto terapéutico relevante, sino también al ser decisivo para el entendimiento de ciertos sinergismos farmacológicos; para que posteriormente se dirijan nuevas terapias. El análisis de la información extraída sobre el ácido folínico demostró que no solo participa e interviene en funciones metabólicas, intracelulares, particulares o propias de un solo aparato o sistema; sino que, como compuesto intrínseco, es responsable de la síntesis de estructuras trascendentales. Por ende, los resultados de su implementación son ampliamente recomendados y se describen a continuación.

El ácido folínico como coadyuvante mejoró significativamente la condición clínica y, a su vez, la calidad de vida, viéndose reflejado de distintas formas; en los pacientes a los que se administró ácido folínico se atenuaron ciertos síntomas propios de la enfermedad. También se aminoraron, o incluso se revirtieron, los efectos secundarios, como la toxicidad del propio fármaco incluido en el tratamiento. Lo anteriormente mencionado ocurrió principalmente por la acción del ácido folínico como antagonista competitivo y antioxidante. A la par, se reducen las concentraciones de homocisteína, mientras que, por otra parte,

se aumenta la concentración intracelular de 5-MTHF y asimismo la administración del ácido folínico generó mejor respuesta tumoral al tratamiento quimioterapéutico y aumentó la tasa de supervivencia general, ya que no solo mejoró la tolerancia, sino también la eficacia de estos fármacos. Por otra parte, la coadyuvancia del ácido folínico restableció las reservas de folato en las enfermedades en las que había depleción del mismo. Por ende, se aceleraron mecanismos fisiológicos de reparación, en los que existió gran disminución de los síntomas, lo que permitió a los pacientes reintegrarse a su entorno social. Esto, aunado a los otros beneficios, confirma la eficacia del ácido folínico como coadyuvante, ya que mejora la calidad de vida del paciente.

CONCLUSIONES

Los beneficios de la coadyuvancia del ácido folínico son amplios y evidentes ya que, de múltiples formas, se logra mayor efecto terapéutico que termina por mejorar la calidad de vida de los pacientes (**Cuadro 1**). Por tanto, se sugiere realizar futuras investigaciones que logren determinar y estandarizar la dosificación estricta del ácido folínico en los esquemas previamente señalados.

Cuadro 1. Resumen de los beneficios del ácido folínico como coadyuvante (continúa en la siguiente página)

Enfermedades por especialidad	Autores y año de publicación	Dosis de ácido folínico (leucovorina)*	Beneficios del ácido folínico como coadyuvante
Neuropsiquiatría			
Esquizofrenia intratable	Ramaekers et al. 2014	0.3-1 mg/kg/día por 6 meses	Estabilizó el proceso de la enfermedad. Alivió los síntomas positivos: delirios, alucinaciones, trastornos del habla, pensamientos.
	Masingue et al. 2019	25-75 g/día	Síntomas negativos: aplanamiento del afecto, elogio, abolición. Otros: mejoró la concentración y memoria

Cuadro 1. Resumen de los beneficios del ácido fólnico como coadyuvante (continúa en la siguiente página)

Enfermedades por especialidad	Autores y año de publicación	Dosis de ácido fólnico (leucovorina)*	Beneficios del ácido fólnico como coadyuvante
Trastorno de espectro autista	Frye et al. 2018	2 mg/kg/día, máximo 50 mg/día por 12 semanas	Mejoró las funciones cognitivo-conductuales, la comunicación verbal, el lenguaje receptivo y expresivo y la atención; redujo el comportamiento estereotipado, la hiperactividad e irritabilidad, metilación, actividad del glutatión y estrés oxidativo
	Frye et al. 2013	2 mg/kg/día, máximo 50 mg/día por 4 meses	
	Batebi et al. 2020	2 mg/kg/día, máximo 50 mg/día	
	Ramaekers et al. 2019	Inicio: 0.5-1 mg/kg/día Si no hay respuesta en 6 meses, aumentar a 2 mg/kg/día. Dosis máxima de 50 mg/día	
	Frye et al. 2013	400 µg 2 veces/día por 3 meses	
	Adams et al. 2011	Suplemento nutricional 550 µg	
	Al-Baradie et al. 2014	Inicio: 0.75 mg/kg/día Se incrementó gradualmente hasta 1.7-2 mg/kg/día	
Epilepsia-convulsiones	Delmelle et al. 2016	Inicio: 5 mg/kg/día, VO por 9 meses Luego: durante 3 días por IV; 6 mg/kg/día primeras 24 h, luego: 12 mg/kg/día próximas 48 h Se continuó: 20-25 mg/kg IV mensuales	Controló las convulsiones. Elevó las concentraciones de 5-metil-tetrahidrofolato en el líquido cefalorraquídeo Hubo mejoría en los trazos del electroencefalograma. Mejoró la marcha, la interacción social y desapareció la corea. Además, se redujeron las anomalías y el funcionamiento del cerebro e incluso previno mayor neurodegeneración.
	Winnie et al. 2014	5 mg/kg/día	
	Ferreira et al. 2016	2 mg/kg/día, vía oral	
	Dill et al. 2011	3 mg/kg/día	
	Cario et al. 2011	5 mg/día	
	Banka et al. 2011	30 mg/día, vía oral	
	Oncología		
Cáncer colorrectal	Wang et al. 2017	10 µM por 12 o 24 horas	Actuó como potenciador de la eficacia del 5-fluorouracilo. Mejoró la tasa de respuesta tumoral y la tasa de supervivencia general. Aumentó la tolerabilidad del tratamiento de cáncer colorrectal. Con 5-fluorouracilo/leucovorina más oxaliplatino o irinotecan se mejoraron significativamente la situación clínica, la respuesta a tratamiento y la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal
	Liu et al. 2015	Se inició con 400 mg/m ² IV dosis única y se continuó cada 2 semanas	
	Tsujimoto et al. 2010	10 mg/kg/día	
	Liu et al. 2018	10, 25 y 30 mg diluidos en diferentes soluciones	
	Hong et al. 2014	20 mg/m ² de leucovorina por 1-5 días por 4 semanas Otro esquema de 200 mg/m ² cada 2 semanas	
	Bano et al. 2012	20 mg/m ² por 5 días cada 5 semanas. Otro esquema de 200 mg/m ² por 2 días cada 2 semanas	
	Fischer von Weikersthal et al. 2011	500 mg/m ² semanalmente por 6 semanas	

Cuadro 1. Resumen de los beneficios del ácido fólico como coadyuvante (continúa en la siguiente página)

Enfermedades por especialidad	Autores y año de publicación	Dosis de ácido fólico (leucovorina)*	Beneficios del ácido fólico como coadyuvante
Leucemia linfocítica aguda	Oosterom et al. 2019	15 mg/m ²	El rescate óptimo de leucovorina fue factor clave en la prevención de la toxicidad por metotrexato
	Reiss et al. 2016	25 mg de leucovorina por vía intravenosa u oral cada 6 horas	
	Oosterom et al. 2020	15 mg/m ² de leucovorina	
	Ramamoorthy et al. 2013	200 mg/m ² de leucovorina cada 3 horas	
Farmacología y toxicología			
Neurotoxicidad por metotrexato	Ogushi et al. 2018	0.3 mg	La administración de forma intratecal no interfirió con las concentraciones plasmáticas o cerebrales de metotrexato y tuvo un mecanismo protector respecto a los efectos adversos de este último fármaco
	Bonda-Shkedi et al. 2013	Grupo A: 300-600 mg/m ² Grupo B: 120-250 mg/m ²	
Toxicidad intestinal por metotrexato	Huang et al. 2020	10 mg/kg cada tercer día	La administración de leucovorina redujo los efectos tóxicos del metotrexato en la mucosa intestinal
Toxicidad ósea por metotrexato	Fan et al. 2012	0.87 mg/kg intraperitoneal y en fase de mantenimiento (día 15-6a semana): 1.3 mg/kg, 2 veces/semana durante 6 semanas	Disminuyó los efectos tóxicos óseos inducidos por metotrexato y evitó la aparición de lesiones severas en pacientes pediátricos
	Dombrowsky et al. 2011	Grupo A: 15 mg/m ² c/6 horas Grupo B: 16 mg/m ² c/6 horas	
	Raghu Nadhanan et al. 2014	0.75 mg/kg	
Teratogénesis de lamotrigina	Abdulrazzaq et al. 2018	3 dosis de 4 mg/kg	La disminución de teratogénesis por lamotrigina redujo las malformaciones óseas
	Deopa et al. 2018	Grupo A: < 10 ng/mL por 3 meses Grupo B: > 10 ng/mL	
Infectología			
VIH	Grigoletti et al. 2013	5 mg VO por 4 semanas	Aumentó las reservas plasmáticas de folatos y redujo la homocisteína sérica total
Dermatología			
Reepitelización secundaria a heridas	Duman et al. 2018	Grupo A: tópico al 1% Grupo B: tópico al 2.5%	Mejóro la cicatrización de heridas y la actividad de las metaloproteinasas y favoreció la síntesis de colágeno
Gastroenterología			
Malabsorción de folatos hereditaria	Lubout et al. 2020	Dosis oral: 10 mg/kg/día Dosis IM: 20 mg/día	Normalizó las concentraciones de folatos en el líquido cefalorraquídeo Se logró atenuar los síntomas gastrointestinales y neurológicos, disminuyeron las convulsiones y los síntomas sistémicos, como fatiga, fiebre prolongada, diarrea, estomatitis aftosa y normalización de los parámetros de eritrocitos
	Tan et al. 2017	Dosis oral: 30 mg/día, se incrementó a 60 mg/día	
	Manea et al. 2017	Dosis inicial de 5 mg/kg IM. Se mantuvo a 4.5 mg/kg por día IM	

Cuadro 1. Resumen de los beneficios del ácido fólnico como coadyuvante (continuación)

Enfermedades por especialidad	Autores y año de publicación	Dosis de ácido fólnico (leucovorina)*	Beneficios del ácido fólnico como coadyuvante
Genética			
Síndrome de Down	Blehaut et al. 2010	1 mg/kg/día por 12 meses	Mejóro el desarrollo psicomotor y cociente de desarrollo en niños con síndrome de Down

* Recordar que ácido fólnico también es conocido como leucovorina.

REFERENCIAS

- Duman N, Duman R, Tosun M, Akıcı M, Göksel E, et al. Topical folic acid enhances wound healing in rat model. *Adv Med Sci* 2018; 63 (2): 347-352. doi: 10.1016/j.advms.2018.04.011.
- Masingue M, Benoist JF, Roze E, Moussa F, Sedel F, Lubetzki C, Nadjar Y. Cerebral folate deficiency in adults: A heterogeneous potentially treatable condition. *J Neurol Sci* 2019; 396: 112-118. doi: 10.1016/j.jns.2018.11.014.
- Banka S, Blom HJ, Walter J, Aziz M, Urquhart J, Clouthier, et al. Identification and characterization of an inborn error of metabolism caused by dihydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet* 2011; 88 (2): 216-225. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.004.
- Wang S, Wang L, Zhou Z, Deng Q, Li L, Zhang M, et al. Leucovorin enhances the anti-cancer effect of bortezomib in colorectal cancer cells. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 682. doi: 10.1038/s41598-017-00839-9.
- Khalid BM, Munawar HM, Nauman SHM, Sye RNR, Akram A, Nasim F, et al. UV and visible spectrophotometric method for the determination of leucovorin. *J Chem Soc Pak* 2012; 34 (6): 1601-1604.
- Odin E, Sondén A, Carlsson G, Gustavsson B, Wettergren Y. Folate pathway genes linked to mitochondrial biogenesis and respiration are associated with outcome of patients with stage III colorectal cancer. *Tumour Biol* 2019; 41 (6): 1-10. doi: 10.1177/1010428319846231.
- Taffin H, Odin E, Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B, Wettergren Y. Relationship between folate concentration and expression of folate-associated genes in tissue and plasma after intraoperative administration of leucovorin in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82: 987-997. doi: 10.1007/s00280-018-3690-9.
- Cario H, Smith DEC, Blom H, Blau N, Bode H, Holzmann K, et al. Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease. *Am J Hum Genet* 2011; 88 (2): 226-231. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.01.007.
- Tso W, Kwong AK, Fung CW, Wong VCN. Folic acid responsive epilepsy in ohtahara syndrome caused by STXBP1 mutation. *Pediatr Neurol* 2014; 50 (2): 177-180. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.10.006.
- Dill P, Schneider J, Weber P, Trachsel D, Tekin M, Jakobs C, et al. Pyridoxal phosphate-responsive seizures in a patient with cerebral folate deficiency (CFD) and congenital deafness with labyrinthine aplasia, microtia and microdontia (LAMM). *Mol Genet Metab* 2011; 104 (3): 362-368. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.05.019.
- Ramaekers VT, Thöny B, Sequeira JM, Anseau M, Philippe P, Boemer F, et al. Folic acid treatment for schizophrenia associated with folate receptor autoantibodies. *Mol Genet Metab* 2014; 113 (4): 307-314. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.10.002.
- Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ, Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 2012; 18 (3): 369-381. doi: 10.1038/mp.2011.175.
- Ramaekers VT, Sequeira JM, DiDuca M, Vrancken G, Thomas A, Philippe C, et al. Improving outcome in infantile autism with folate receptor autoimmunity and nutritional derangements: A self-controlled trial. *Autism Res Treat* 2019; 2019: 1-12. doi: 10.1155/2019/7486431.
- Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippet M, et al. Folic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry* 2016; 23 (2): 247-256. doi: 10.1038/mp.2016.168.
- Batebi N, Moghaddam HS, Hasanazadeh A, Fakour Y, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Folic acid as adjunctive therapy in treatment of inappropriate speech in children with autism: a double-blind and placebo-controlled randomized trial. *Child Psychiatry Hum Dev* 2020. doi: 10.1007/s10578-020-01072-8.
- Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatr* 2011; 11 (1): 111. doi: 10.1186/1471-2431-11-111.
- Frye RE, Melnyk S, Fuchs G, Reid T, Jernigan S, Pavliv O, et al. Effectiveness of methylcobalamin and folic acid treatment on adaptive behavior in children with autistic disorder is related to glutathione redox status. *Autism Res Treat* 2013; 2013: 1-9. doi: 10.1155/2013/609705.

18. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutr Metab* 2011; 8 (1): 34. doi: 10.1186/1743-7075-8-34.
19. Al-Baradie RS, Chudary MW. Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences* 2014; 19 (4): 312-316.
20. Delmelle F, Thöny B, Clapuyt P, Blau N, Nassogne MC. Neurological improvement following intravenous high-dose folinic acid for cerebral folate transporter deficiency caused by FOLR-1 mutation. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20 (5): 709-713. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.05.021.
21. Ferreira P, Luco SM, Sawyer SL, Davila J, Boycott KM, Dymant DA. Late diagnosis of cerebral folate deficiency: Fewer seizures with folinic acid in adult siblings. *Neurol Genet* 2015; 2 (1): e38. doi: 10.1212/NXG.000000000000038.
22. Liu Y, Iuan L, Xingli W. A randomized Phase ii clinical study of combining panitumumab and bevacizumab, plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFiri alone as second-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer and Kras mutation. *Onco Targets Ther* 2015; (8): 1061-1068. doi: 10.2147/OTT.S81442.
23. Tsujimoto H, Tsukioka S, Ono S, Sakamoto E, Sakamoto K, Tsuta K, et al. Effect of leucovorin on the antitumor efficacy of the 5-FU prodrug, tegafur-uracil, in human colorectal cancer xenografts with various expression levels of thymidylate synthase. *Oncol Lett* 2010; 1 (6): 973-980. doi: 10.3892/ol.2010.172.
24. Liu W, Wang F, Zhu Y, Li X, Liu X, Pang J, Pan W. Galactosylated chitosan-functionalized mesoporous silica nanoparticle loading by calcium leucovorin for colon cancer cell-targeted drug delivery. *Molecules* 2018; 23 (12): 3082. doi: 10.3390/molecules23123082.
25. Hong YS, Nam BH, Kim K, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11): 1245-53. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70377-8.
26. Bano N, Najam R, Mateen A, Qazi F. High and low dose folinic acid, 5-fluorouracil bolus and continuous infusion for poor-prognosis patients with advanced colorectal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13 (8): 3589-3593. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.8.3589.
27. Fischer von Weikersthal L, Schalhorn A, Stauch M, Quietzsch D, Maubach PA, Lambert H, et al. Phase III trial of irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid versus irinotecan plus oxaliplatin as first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47 (2): 206-214. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.022.
28. Oosterom N, Jonge R, Smith DEC, Pieters R, Tissing WJE, Fiocco M, et al. Changes in intracellular folate metabolism during high-dose methotrexate and Leucovorin rescue therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One* 2019; 14 (9): e0221591. doi: 10.1371/journal.pone.0221591.
29. Reiss S, Buie L, Adel N, Goldman DA, Devlin SM, Douer D. Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. *Ann Hematol* 2016; 95 (12): 2009-2015. doi: 10.1007/s00277-016-2795-7.
30. Oosterom N, Fiocco M, Kloos RQH, van der Sluis IM, Pieters R, van Zelst BD, et al. The evaluation of red blood cell folate and methotrexate levels during protocol M in childhood acute lymphoblastic leukemia. *BMC Cancer* 2020; 20 (1): 940. doi: 10.1186/s12885-020-07422-y.
31. Ramamoorthy SK, Hephziba R. Acute renal failure post high dose methotrexate infusion successfully managed with high dose folinic acid and high flux dialysis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2013; 29 (2): 90-92. doi: 10.1007/s12288-011-0143-6.
32. Ogushi N, Sasaki K, Shimoda M. Effects of leucovorin (folinic acid) in the methotrexate-treated rat brain. *J Vet Med Sci* 2018; 80 (5): 760-765. doi: 10.1292/jvms.17-0666.
33. Fan CM, Foster BK, Hui SK, Xian CJ. Prevention of bone growth defects, increased bone resorption and marrow adiposity with folinic acid in rats receiving long-term methotrexate. *PLoS One* 2012; 7 (10): e46915. doi: 10.1371/journal.pone.0046915.
34. Bonda-Shkedi E, Arush MWB, Kaplinsky C, Ash S, Goshen Y, Yaniv I, Cohen I. The correlation between dose of folinic acid and neurotoxicity in children and adolescents treated for osteosarcoma with high-dose methotrexate (HDMTX). *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35 (4): 271-275. doi: 10.1097/MPH.0b013e31828c2da1.
35. Huang X, Fang Q, Rao T, Zeng X, Tan Z, Chen L, et al. Leucovorin ameliorated methotrexate induced intestinal toxicity via modulation of the gut microbiota. *Toxicol Appl Pharmacol* 2020; 391: 114900. doi: 10.1016/j.taap.2020.114900.
36. Dombrowsky E, Jayaraman B, Narayan M, Barrett JS. Evaluating performance of a decision support system to improve methotrexate pharmacotherapy in children and young adults with cancer. *Ther Drug Monit* 2011; 33 (1): 99-107. doi: 10.1097/FTD.0b013e318203b41e.
37. Raghu Nadhanan R, Fan CM, Su YW, Howe PRC, Xian CJ. Fish oil in comparison to folinic acid for protection against adverse effects of methotrexate chemotherapy on bone. *J Orthop Res* 2013; 32 (4): 587-596. doi: 10.1002/jor.22565.
38. Abdulrazzaq YM, Shafiullah M, Kochyl J, Padmanabhan R, Bastaki SMA. Ameliorative effects of supplemental folinic acid on lamotrigine-induced fetal malformations in the mouse. *Mol Cell Biochem* 2018; 446 (1-2): 185-197. doi: 10.1007/s11010-018-3285-0.
39. Deopa B, Parakh M, Dara P, Payal V, Chordiya K, Panday A, et al. Effect of folic acid supplementation on seizure control in epileptic children receiving long term antiepileptic therapy. *Indian J Pediatr* 2018; 85 (7): 493-497. doi: 10.1007/s12098-018-2608-1.

40. Grigoletti SS, Guindani G, Moraes RS, Ribeiro JP, Sprinz E. Short-term folic acid supplementation improves vascular reactivity in HIV-infected individuals: A randomized trial. *Nutrition* 2013; 29 (6): 886-891. doi: 10.1016/j.nut.2013.01.015.
41. Tan J, Li X, Guo Y, Xie K, Wang J, Ma J, Jiang L. Hereditary folate malabsorption with a novel mutation on SLC46A1. *Medicine* 2017; 96 (50): e8712. doi: 10.1097/MD.00000000000008712.
42. Lubout C, Goorden S, Hurk KVD, Nynke BJ, Koningsbruggen SV, et al. Successful treatment of hereditary folate malabsorption with intramuscular folic acid. *Pediatr Neurol* 2020; 102: 62-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.009.
43. Manea E, Gissen P, Pope S, Heales S, Batzios S. Role of intramuscular levofolate administration in the treatment of hereditary folate malabsorption: report of three cases. *JIMD Rep* 2017; 39: 7-12. doi: 10.1007/8904_2017_39.
44. Blehaut H, Mircher C, Ravel A, Conte M, Portzamparc V, Poret G, et al. Effect of leucovorin (folic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status. *Plos One* 2010; 5 (1): e8394. doi: 10.1371/journal.pone.0008394.
45. Lott T, Doran E, Nguyen V, Tournay A, Head E, Gillen D. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *Am J Med Genet A* 2011; 155 (8): 1939-1948. doi: 10.1002/ajmg.a.34114.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.