

# Adapina – Adapin

Authored by  
**memjavad**

October 19, 2025

## RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *Adapina – Adapin*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=823>

## Adapin (Doxepina)

**Campo(s) Disciplinario(s) Primario(s):** Farmacología Clínica, Psiquiatría.

### 1. Definición Farmacológica y Clasificación

La **Doxepina**, comercializada bajo nombres como Adapin y Sinequan, es un compuesto químico que pertenece a la clase de los antidepresivos tricíclicos (ATC). Químicamente, se clasifica como un derivado de la dibenzoxepina, caracterizado por su estructura de tres anillos que es fundamental para su actividad farmacológica. Este medicamento fue desarrollado y aprobado inicialmente para el tratamiento de trastornos depresivos mayores y la ansiedad asociada. A diferencia de los antidepresivos de segunda y tercera generación (como los ISRS o IRSN), la Doxepina actúa sobre una amplia gama de receptores neuroquímicos, lo que contribuye tanto a su eficacia clínica en casos refractarios como a su perfil de efectos secundarios más complejo. Su acción se centra primariamente en la modulación de los sistemas de neurotransmisión monoaminérgicos en el sistema nervioso central.

Dentro de la categorización de los ATC, la Doxepina se distingue por poseer una actividad mixta; es decir, tiene propiedades que se asemejan tanto a los ATC terciarios como a los secundarios. Originalmente, se presenta como una mezcla racémica de dos isómeros, el Z (cis) y el E (trans), aunque el isómero Z es generalmente considerado el más potente en términos de inhibición de la recaptación de neurotransmisores. Sin embargo, la Doxepina se utiliza clínicamente por su perfil global, que incluye una potente actividad antihistamínica H1, un efecto que ha sido explotado terapéuticamente en dosis bajas para el tratamiento del insomnio crónico, bajo la marca Silenor. Esta dualidad de uso--dosis altas para la depresión y dosis muy bajas para el sueño--subraya la complejidad y versatilidad de este agente farmacológico.

Es crucial entender que la clasificación de la Doxepina como ATC implica una serie de consideraciones de seguridad, especialmente en lo que respecta a la cardiotoxicidad y el riesgo de sobredosis, aspectos que han motivado el desarrollo y la preferencia por agentes más selectivos en la práctica psiquiátrica moderna. No obstante, su potencia para el bloqueo de la recaptación de norepinefrina (NE) y serotonina (5-HT), junto con sus propiedades sedantes y analgésicas, mantiene a la **Doxepina** como una herramienta valiosa en el arsenal terapéutico, especialmente cuando los pacientes no responden a tratamientos de primera línea o cuando se requiere una combinación de efectos antidepresivos, ansiolíticos y promotores del sueño.

### 2. Estructura Química y Farmacocinética

La **Doxepina** (N,N-dimetil-3-(dibenzooxepin-11(6H)-iliden)propan-1-amina) posee un núcleo tricíclico que incluye un anillo de oxepina, lo que la diferencia de otros ATC como la Imipramina o

la Amitriptilina. Su peso molecular y su alta liposolubilidad facilitan su rápida absorción a través del tracto gastrointestinal y su posterior distribución extensa por todo el cuerpo, incluyendo el cruce de la barrera hematoencefálica, lo cual es esencial para ejercer sus efectos en el sistema nervioso central. La administración oral resulta en concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan generalmente entre dos y cuatro horas después de la ingesta.

El metabolismo de la Doxepina es extenso y se lleva a cabo principalmente en el hígado a través de procesos de N-desmetilación y oxidación. Las enzimas del citocromo P450, particularmente las isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4, desempeñan un papel central en la biotransformación de la Doxepina. El producto metabólico más significativo es la desmetildoxepina (o nordoxepina), que es un metabolito activo. La **desmetildoxepina** es, de hecho, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina más potente que el compuesto original, contribuyendo significativamente a los efectos terapéuticos y a la vida media efectiva del medicamento. La variabilidad genética en la actividad de la CYP2D6 puede influir drásticamente en los niveles plasmáticos, lo que requiere un monitoreo cuidadoso, especialmente en pacientes que son metabolizadores lentos.

La vida media de eliminación de la Doxepina varía considerablemente entre individuos, oscilando típicamente entre 8 y 25 horas, mientras que su metabolito activo, la desmetildoxepina, tiene una vida media más prolongada. Esta farmacocinética compleja, caracterizada por la producción de un metabolito activo con una vida media larga, permite la dosificación una vez al día para muchos pacientes, aunque también incrementa el riesgo de acumulación, especialmente en poblaciones sensibles como los ancianos o aquellos con insuficiencia hepática. La excreción se produce principalmente por vía renal. La comprensión detallada de estos parámetros farmacocinéticos es vital para la correcta titulación de la dosis, minimizando la toxicidad y maximizando la respuesta terapéutica en el manejo de la depresión y el insomnio.

### 3. Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de la **Doxepina** es pleiotrópico, característico de los ATC, involucrando la inhibición de la recaptación de neurotransmisores monoaminérgicos y el bloqueo de varios receptores a nivel central y periférico. Su principal mecanismo antidepressivo reside en la inhibición de la bomba de recaptación tanto para la norepinefrina (NE) como para la serotonina (5-HT) en las terminales nerviosas presinápticas. Al impedir que estas monoaminas sean reabsorbidas, la Doxepina aumenta su concentración en la hendidura sináptica, potenciando la neurotransmisión y facilitando la adaptación neuronal que se cree subyace a la mejora del estado de ánimo. Este doble mecanismo de acción la sitúa en un punto intermedio entre los ATC que son predominantemente serotoninérgicos (como la Clomipramina) y aquellos que son fuertemente noradrenérgicos.

Sin embargo, la **Doxepina** no es selectiva, y una parte significativa de sus efectos secundarios

deriva de su alta afinidad por otros receptores. Es uno de los agentes con mayor potencia para el bloqueo de los receptores de histamina H1. Esta potente actividad antihistamínica es la razón principal de la intensa sedación que produce, lo que históricamente ha sido un efecto secundario limitante para su uso diurno, pero que se ha convertido en una indicación primaria a dosis bajas (3 mg y 6 mg) para el tratamiento del insomnio primario no relacionado con la depresión. Al bloquear los receptores H1 en el hipotálamo, se reduce la señalización de alerta, promoviendo la conciliación y el mantenimiento del sueño.

Adicionalmente, la Doxepina exhibe una afinidad significativa por los receptores muscarínicos de acetilcolina y los receptores alfa-1 adrenérgicos. El bloqueo de los receptores muscarínicos (acción **anticolinérgica**) es responsable de efectos secundarios periféricos comunes como la sequedad de boca, la visión borrosa, el estreñimiento y la retención urinaria. El bloqueo de los receptores alfa-1 adrenérgicos contribuye al riesgo de hipotensión ortostática y mareos, especialmente al inicio del tratamiento. Es la combinación de estas interacciones farmacológicas, que van más allá de la simple modulación de 5-HT y NE, lo que define el perfil clínico completo de la Doxepina, requiriendo una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio en cada paciente.

#### 4. Indicaciones Terapéuticas

Las indicaciones primarias aprobadas para la **Doxepina** incluyen el tratamiento de la depresión mayor y los estados de ansiedad neurótica. En el contexto de la depresión, a menudo se reserva para pacientes que no han respondido adecuadamente a tratamientos de primera línea con antidepresivos más selectivos (ISRS/IRSN), o en aquellos casos donde la depresión se acompaña de síntomas prominentes de ansiedad, agitación o insomnio severo, dada la potente naturaleza sedante del fármaco. Su perfil de doble recaptación de monoaminas puede ofrecer una ventaja en ciertos subtipos de depresión endógena.

Una indicación terapéutica que ha ganado relevancia en el siglo XXI es el uso de la Doxepina a dosis ultrabajas (3 mg a 6 mg) para el tratamiento del insomnio. A estas concentraciones, la Doxepina actúa de forma altamente selectiva sobre los receptores H1 de histamina, sin alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes para ejercer efectos significativos sobre la recaptación de monoaminas o el bloqueo de receptores muscarínicos y alfa-adrenérgicos. Esta selectividad a dosis bajas minimiza los efectos secundarios tricíclicos tradicionales, ofreciendo una opción para el insomnio de mantenimiento que no presenta el riesgo de dependencia asociado con las benzodiacepinas o los agentes Z.

Además de sus usos psiquiátricos principales, la **Doxepina** posee indicaciones secundarias importantes. Debido a su potente efecto antihistamínico, las formulaciones tópicas se utilizan en el tratamiento del prurito (picazón) asociado con diversas afecciones dermatológicas, como el eccema. También se ha empleado fuera de etiqueta (off-label) para el manejo del dolor crónico de

origen neuropático y la profilaxis de ciertos tipos de cefaleas tensionales y migrañas, una aplicación común a varios ATC que se atribuye a su capacidad para modular las vías descendentes del dolor y sus efectos sobre la recaptación de norepinefrina.

## 5. Posología y Administración

La posología de la **Doxepina** varía drásticamente dependiendo de la indicación terapéutica y la formulación utilizada. Para el tratamiento de la depresión y la ansiedad, las dosis iniciales suelen ser bajas (25 a 50 mg/día) y se aumentan gradualmente, o se titulan, hasta alcanzar el rango terapéutico efectivo, que típicamente se sitúa entre 75 mg y 150 mg diarios. En casos severos o refractarios, se pueden requerir dosis de hasta 300 mg al día, aunque esto aumenta significativamente el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares y anticolinérgicos. Debido a la naturaleza sedante del fármaco, la dosis diaria total se administra a menudo a la hora de acostarse para mitigar la somnolencia diurna y aprovechar el efecto hipnótico.

La titulación de la dosis debe realizarse de forma lenta y cuidadosa, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes geriátricos son particularmente susceptibles a los efectos anticolinérgicos (riesgo de delirio, caídas) y a la hipotensión ortostática. Por lo tanto, en esta población, las dosis iniciales deben ser mínimas (por ejemplo, 10 a 25 mg/día) y el incremento debe ser monitorizado rigurosamente. En el contexto del tratamiento de la depresión, la respuesta terapéutica completa puede tardar de dos a cuatro semanas en manifestarse, por lo que es esencial educar al paciente sobre la necesidad de adherencia y paciencia durante la fase inicial del tratamiento.

En contraste, la posología para el tratamiento del insomnio primario es notoriamente diferente. La formulación de liberación inmediata para el insomnio (Silenor) se administra en dosis muy bajas, generalmente 3 mg o 6 mg, aproximadamente 30 minutos antes de acostarse. Es fundamental que el paciente no intente aumentar esta dosis por su cuenta, ya que el objetivo es la selectividad H1. A estas dosis ultrabajas, el medicamento no debe utilizarse para tratar la depresión. La transición entre las indicaciones de dosis alta y dosis baja requiere una supervisión médica estricta para evitar la interrupción abrupta del tratamiento antidepresivo o la exposición innecesaria a efectos secundarios a dosis subóptimas para el tratamiento psiquiátrico.

## 6. Efectos Secundarios y Reacciones Adversas

El perfil de efectos secundarios de la **Doxepina**, al igual que otros ATC, es amplio y se relaciona directamente con su falta de selectividad receptorial. Los efectos adversos más comunes son de naturaleza anticolinérgica, incluyendo xerostomía (boca seca), visión borrosa, estreñimiento severo y, en hombres mayores, retención urinaria. Estos síntomas a menudo llevan a la interrupción del tratamiento y pueden ser especialmente peligrosos en poblaciones vulnerables donde el deterioro cognitivo y el riesgo de íleo paralítico son mayores.

Otro grupo significativo de reacciones adversas está relacionado con el bloqueo alfa-1 adrenérgico e histaminérgico. La intensa sedación es una queja casi universal en dosis antidepresivas, lo que puede afectar la capacidad del paciente para operar maquinaria o conducir vehículos. La hipotensión ortostática, causada por el bloqueo alfa-1, es un riesgo considerable de caídas, especialmente al levantarse rápidamente. El aumento de peso también es un efecto secundario frecuente, atribuido a la estimulación del apetito mediada por el bloqueo H1.

La preocupación más seria respecto a la seguridad de la Doxepina y otros ATC es su potencial cardiotoxicidad. A dosis terapéuticas altas o en casos de sobredosis, la Doxepina puede prolongar el intervalo QTc y ensanchar el complejo QRS, lo que aumenta el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente mortales, como la taquicardia ventricular polimórfica (Torsades de Pointes). Este riesgo es la razón principal por la que la **Doxepina** está contraindicada en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, bloqueo de rama o aquellos que se recuperan de un infarto de miocardio reciente. El margen terapéutico estrecho de la Doxepina exige precaución extrema y, en algunos casos, la monitorización de los niveles plasmáticos.

## 7. Interacciones Farmacológicas

La **Doxepina** presenta numerosas interacciones farmacológicas importantes que requieren un manejo cuidadoso. Una interacción crítica es su uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Esta combinación está absolutamente contraindicada debido al riesgo de desarrollar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, cambios en el estado mental y disfunción autonómica. Debe haber un período de lavado de al menos 14 días al cambiar entre estos agentes.

Dado que la Doxepina es metabolizada por el sistema CYP450, su concentración plasmática puede verse afectada por fármacos que inhiben o inducen estas enzimas. Los inhibidores potentes de CYP2D6 (como la Quinidina, Fluoxetina o Paroxetina) pueden aumentar significativamente los niveles de **Doxepina** y desmetildoxepina, incrementando el riesgo de toxicidad, especialmente los efectos anticolinérgicos y cardíacos. Por otro lado, los inductores de CYP450 (como la Carbamazepina o la Fenitoína) pueden reducir la eficacia de la Doxepina al acelerar su metabolismo.

Otras interacciones significativas incluyen la potenciación de los efectos de los depresores del sistema nervioso central (SNC), como el alcohol, los sedantes, los hipnóticos y otros agentes ansiolíticos, lo que puede resultar en una sedación y depresión respiratoria peligrosas. Además, debido a sus propiedades antihipertensivas (bloqueo alfa-1), puede potenciar el efecto hipotensor de otros medicamentos antihipertensivos. Finalmente, la combinación de Doxepina con otros medicamentos que también prolongan el intervalo QTc (como algunos antipsicóticos o antiarrítmicos) aumenta exponencialmente el riesgo de arritmias cardíacas graves.

## 8. Contexto Histórico y Comercialización

La Doxepina fue sintetizada y lanzada al mercado en la década de 1960, siguiendo la estela del éxito de la Imipramina, el primer ATC. Su introducción representó un avance significativo en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, ofreciendo una alternativa potente a los IMAO, que requerían estrictas restricciones dietéticas. Fue comercializada ampliamente bajo los nombres de Sinequan y **Adapin**, consolidándose como uno de los pilares del tratamiento psiquiátrico durante las décadas de 1970 y 1980. En ese período, la Doxepina se valoraba por su eficacia dual en el tratamiento de la depresión y la ansiedad concomitante.

El dominio de los ATC comenzó a declinar a fines de la década de 1980 con la llegada de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), siendo la Fluoxetina (Prozac) un punto de inflexión. Los ISRS ofrecieron una eficacia comparable con un perfil de efectos secundarios mucho más tolerable y, crucialmente, con un riesgo significativamente menor de toxicidad en caso de sobredosis. Este cambio llevó a que la Doxepina y otros ATC fueran relegados a ser agentes de segunda o tercera línea en la práctica psiquiátrica general, reservados principalmente para casos de depresión resistente o cuando la sedación era un beneficio deseado.

Sin embargo, el renacimiento de la Doxepina ocurrió a principios del siglo XXI. Investigaciones detalladas sobre su farmacodinámica revelaron la alta selectividad de su bloqueo H1 a dosis muy bajas. Esto condujo al desarrollo y la aprobación de una nueva indicación y formulación (Silenor) específicamente para el tratamiento del insomnio crónico no relacionado con la depresión. Este uso reposicionado de la Doxepina, que explota su mecanismo de acción más potente sin incurrir en la toxicidad de dosis altas, ha asegurado su relevancia continua en la farmacología clínica moderna.

## 9. Debates y Uso Contemporáneo

El uso contemporáneo de la **Doxepina** se caracteriza por un debate continuo sobre su lugar óptimo en la jerarquía terapéutica. Para el tratamiento de la depresión, el principal argumento en su contra sigue siendo su perfil de seguridad, especialmente el riesgo de sobredosis y la carga de efectos secundarios anticolinérgicos y cardiovasculares, lo que exige una monitorización más intensa que los antidepresivos de nueva generación. Los críticos argumentan que los ISRS y IRSN ofrecen una relación riesgo-beneficio superior para la mayoría de los pacientes ambulatorios.

No obstante, los defensores de la Doxepina y otros ATC argumentan que estos fármacos siguen siendo superiores en eficacia para ciertos subtipos de depresión, particularmente la depresión melancólica o endógena, donde la potencia de la doble inhibición de la recaptación monoaminérgica puede ser decisiva. Además, su costo es significativamente menor que el de

muchos agentes nuevos, lo que la convierte en una opción importante en entornos de recursos limitados. En la clínica especializada, la Doxepina se mantiene como una opción de rescate vital.

El uso de Doxepina a dosis bajas para el insomnio ha sido generalmente bien recibido. Constituye una opción eficaz para el insomnio de mantenimiento que se diferencia de los hipnóticos GABAérgicos (como las benzodiazepinas) por no tener potencial de abuso o riesgo de dependencia. El debate en este contexto se centra en la posibilidad de efectos residuales sutiles (como la somnolencia matutina) y la necesidad de confirmar que la dosis baja realmente evita la activación de los mecanismos anticolinérgicos y noradrenérgicos, aunque la evidencia clínica sugiere un perfil de seguridad favorable en el rango de 3-6 mg.

## 10. Lecturas Adicionales

[Doxepina - Wikipedia, La Enciclopedia Libre.](#)

[U.S. Food and Drug Administration \(FDA\). Doxepin Hydrochloride Capsules Labeling.](#)

[Kryger, M. H., Roth, T., & Dement, W. C. \(2011\). Principles and Practice of Sleep Medicine. Elsevier Health Sciences.](#)

[Rudorfer, M. V., & Potter, W. Z. \(1989\). Metabolism of Tricyclic Antidepressants. In Pharmacokinetics of Psychotropic Drugs.](#)