

clomipramina – clomipramine

Authored by
memjavad

November 16, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *clomipramina – clomipramine*. Spanish Psychological Databases.
Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=4805>

Clomipramina

Primary Disciplinary Field(s): Farmacología Clínica, Psiquiatría, Neurociencia.

1. Definición Central

La Clomipramina, conocida comercialmente bajo nombres como Anafranil, es un compuesto químico clasificado como un **antidepresivo tricíclico** (ATC) que pertenece a la familia de las dibenzazepinas. Este medicamento psicotrópico fue sintetizado y desarrollado en la década de 1960 y se distingue dentro de su clase por su potente perfil de inhibición de la recaptación de neurotransmisores. Aunque originalmente fue concebido para el tratamiento de la depresión, su aplicación terapéutica más reconocida y distintiva a nivel global es el manejo del **Trastorno Obsesivo-Compulsivo** (TOC), donde a menudo se considera el estándar de oro debido a su eficacia superior en comparación con otros agentes psicofarmacológicos, incluidos muchos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Su estructura química compleja, caracterizada por tres anillos y una cadena lateral, le confiere una amplia gama de interacciones con diversos receptores neuronales, lo que explica tanto su amplio espectro de acción terapéutica como su perfil de efectos secundarios más complejo en comparación con los agentes de segunda generación.

Desde una perspectiva molecular, la clomipramina es singular porque actúa como un profármaco; es decir, la molécula original y su principal metabolito activo, la desmetilclomipramina, contribuyen significativamente a su efecto farmacológico global. La clomipramina per se es un inhibidor extremadamente potente de la recaptación de **serotonina** (5-HT), confiriéndole propiedades serotoninérgicas intensas que son cruciales para su acción anti-TOC. Por otro lado, la desmetilclomipramina es un potente inhibidor de la recaptación de **norepinefrina** (NE). Esta dualidad farmacológica, donde un solo agente proporciona una modulación significativa de ambos sistemas monoaminérgicos, diferencia a la clomipramina de muchos otros antidepresivos, permitiendo una intervención neuroquímica profunda que aborda tanto los síntomas afectivos como los de ansiedad y obsesión. Esta característica de doble acción es fundamental para comprender por qué, a pesar del desarrollo de fármacos más modernos, la clomipramina mantiene una posición vital en el arsenal terapéutico psiquiátrico, especialmente en casos refractarios.

2. Farmacología y Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción primario de la clomipramina se basa en la inhibición no selectiva y potente de los transportadores presinápticos de monoaminas. La clomipramina bloquea predominantemente el transportador de serotonina (SERT), impidiendo la recaptación de 5-HT en la hendidura sináptica. Esta acción conduce a una elevación sostenida de las concentraciones de serotonina en el espacio sináptico, lo que facilita una mayor transmisión serotoninérgica y se cree

que es el principal mecanismo responsable de su eficacia en el TOC y en ciertos subtipos de depresión. La potencia de la clomipramina en la inhibición del SERT es una de las más altas entre todos los antidepresivos conocidos, superando incluso a muchos ISRS en este aspecto específico, lo que subraya su singularidad farmacológica.

Simultáneamente, y como se mencionó, su metabolito activo, la desmetilclomipramina, ejerce un fuerte efecto al bloquear el transportador de norepinefrina (NET), aumentando las concentraciones de NE en las sinapsis. Este efecto noradrenérgico contribuye a su perfil antidepresivo general y puede ser relevante para abordar la anhedonia y la fatiga asociadas a la depresión. Sin embargo, la acción de la clomipramina no se limita solo a estos transportadores. Como es típico de los ATC, la clomipramina también interactúa con una amplia variedad de receptores, lo que es la causa directa de su perfil de efectos secundarios. Estos incluyen el bloqueo de los receptores muscarínicos de acetilcolina (efectos anticolinérgicos), el bloqueo de los receptores alfa-1 adrenérgicos (riesgo de hipotensión ortostática) y el bloqueo de los receptores H1 de histamina (sedación y aumento de peso). Estas interacciones secundarias son cruciales para la dosificación y el manejo clínico del paciente.

La compleja interacción de la clomipramina con múltiples sistemas neuroquímicos (serotoninérgico, noradrenérgico, colinérgico, adrenérgico e histaminérgico) requiere una titulación cuidadosa y un monitoreo riguroso, especialmente en pacientes con comorbilidades cardiovasculares o en ancianos. Aunque los efectos deseados son la elevación de 5-HT y NE, los efectos secundarios derivados del bloqueo de otros receptores a menudo limitan la tolerabilidad del fármaco, obligando a los clínicos a sopesar cuidadosamente la potencia terapéutica superior contra los riesgos de efectos adversos significativos.

3. Desarrollo Histórico y Uso

La clomipramina fue sintetizada por la compañía farmacéutica Geigy (que luego se convertiría en Ciba-Geigy, y posteriormente Novartis) en 1964. Su introducción en el mercado se produjo en un período de intensa investigación y desarrollo en el campo de la psicofarmacología, siguiendo el descubrimiento de la imipramina, el primer ATC. Inicialmente, la clomipramina se utilizó principalmente para tratar la depresión mayor. Durante las décadas de 1960 y 1970, los ATC dominaron el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, y la clomipramina rápidamente se estableció como uno de los más potentes, particularmente en entornos hospitalarios.

El punto de inflexión en la historia de la clomipramina ocurrió cuando los investigadores notaron su eficacia excepcional en pacientes que presentaban síntomas obsesivos y compulsivos. A diferencia de otros ATC que mostraban una eficacia limitada en el TOC, la clomipramina demostró una capacidad robusta para reducir las obsesiones y los rituales. Esta observación llevó a ensayos clínicos específicos que confirmaron su superioridad. En 1989, la clomipramina se

convirtió en el primer medicamento aprobado por la [Administración de Alimentos y Medicamentos](#) (FDA) de EE. UU. específicamente para el tratamiento del TOC. Este hito no solo validó el uso del fármaco, sino que también impulsó una nueva era de comprensión neurobiológica del TOC, sugiriendo fuertemente la participación del sistema serotoninérgico en la patogénesis de este trastorno.

A pesar de la posterior introducción de los ISRS (como fluoxetina, sertralina y paroxetina) en los años 80 y 90, que ofrecían un perfil de seguridad y tolerabilidad superior, la clomipramina ha mantenido su nicho. Mientras que los ISRS se convirtieron en la terapia de primera línea para la depresión y el TOC debido a su menor riesgo de efectos secundarios cardiovasculares y anticolinérgicos, la clomipramina sigue siendo un tratamiento de elección en casos de TOC grave o resistente al tratamiento. Su legado es doble: fue pionera en el tratamiento farmacológico del TOC y sigue siendo un agente de referencia para medir la eficacia de cualquier nuevo tratamiento para este trastorno.

4. Indicaciones Terapéuticas Clave

La clomipramina posee un espectro de indicaciones terapéuticas que se extiende más allá de su uso principal, reflejando su potente modulación dual de serotonina y norepinefrina. Sin embargo, sus usos más establecidos y respaldados por la evidencia clínica se centran en los trastornos que responden particularmente bien a una intensa modulación serotoninérgica. Su indicación más célebre es, sin duda, el **Trastorno Obsesivo-Compulsivo** (TOC) en adultos y niños mayores de diez años. Para el TOC, las dosis requeridas de clomipramina suelen ser más altas que las utilizadas para la depresión, lo que subraya la necesidad de una modulación serotoninérgica robusta para lograr una respuesta clínica significativa en este trastorno.

Otras indicaciones psiquiátricas importantes incluyen la **Depresión Mayor**, donde se utiliza a menudo cuando los agentes de segunda generación (ISRS o IRSN) no han logrado la remisión. Su perfil noradrenérgico puede ser especialmente útil en depresiones atípicas o aquellas acompañadas de síntomas de retardo psicomotor. Además, la clomipramina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los **Trastornos de Pánico** con o sin agorafobia, y en ciertos casos de **Fobias**, especialmente la fobia social, aunque en estos casos se requiere precaución debido a los efectos secundarios. También se ha utilizado históricamente en el tratamiento de la **Narcolepsia** asociada a la cataplexia, donde sus propiedades noradrenérgicas y anticolinérgicas pueden ayudar a suprimir los ataques de cataplexia.

Una aplicación no psiquiátrica notable es el tratamiento de la **Enuresis Nocturna** (mojar la cama) en niños, aunque este uso ha disminuido drásticamente debido a preocupaciones de seguridad y la disponibilidad de tratamientos alternativos más seguros. En el contexto del dolor crónico, la clomipramina, al igual que otros ATC, se utiliza ocasionalmente para el manejo del **Dolor**

Neuropático y ciertas cefaleas tensionales, aprovechando su capacidad para modular las vías descendentes de control del dolor en el sistema nervioso central. La decisión de usar clomipramina en cualquier indicación debe basarse en una evaluación riesgo-beneficio exhaustiva, dada la complejidad de su farmacología.

5. Perfil Farmacocinético

La farmacocinética de la clomipramina es compleja y presenta una alta variabilidad interindividual. Tras la administración oral, se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, experimenta un significativo **metabolismo de primer paso** en el hígado, lo que resulta en una biodisponibilidad relativamente baja y variable. Este metabolismo de primer paso es crucial porque es donde la clomipramina se convierte en su metabolito activo principal, la desmetilclomipramina. Las concentraciones plasmáticas máximas suelen alcanzarse en un plazo de dos a seis horas para la clomipramina y de seis a doce horas para la desmetilclomipramina.

La clomipramina y su metabolito están altamente unidos a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 95-97%). La distribución es amplia, debido a su naturaleza lipofílica, lo que le permite cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica y acumularse en tejidos con alto contenido de lípidos. La eliminación del fármaco es predominantemente hepática, mediada principalmente por las enzimas del citocromo P450 (CYP). Específicamente, las isoenzimas **CYP2D6** y CYP1A2 son cruciales en la biotransformación de la clomipramina. Esto tiene importantes implicaciones clínicas, ya que la actividad de CYP2D6 es genéticamente polimórfica (variando ampliamente entre individuos), y muchos otros fármacos comunes son inhibidores o sustratos de estas enzimas, lo que aumenta significativamente el riesgo de **interacciones farmacológicas** peligrosas.

Las vidas medias de eliminación son relativamente largas: la clomipramina tiene una vida media de aproximadamente 20 a 25 horas, mientras que la desmetilclomipramina tiene una vida media aún más prolongada, que puede oscilar entre 35 y 50 horas. Esta larga vida media permite la dosificación una vez al día, pero también significa que se requiere un período de tiempo considerable (varias semanas) para alcanzar el estado de equilibrio (steady-state) y, de manera crucial, para que el fármaco sea completamente eliminado del organismo después de la interrupción del tratamiento. El monitoreo de los niveles plasmáticos puede ser útil en ciertos pacientes para optimizar la dosis y minimizar la toxicidad, especialmente en metabolizadores lentos o cuando se sospechan interacciones.

6. Efectos Secundarios y Seguridad

El perfil de seguridad de la clomipramina es característico de los antidepresivos tricíclicos y es la razón principal por la que ha sido desplazada a la segunda o tercera línea de tratamiento en

muchas indicaciones. Sus efectos adversos se derivan principalmente de sus acciones secundarias sobre los receptores muscarínicos (anticolinérgicos), alfa-adrenérgicos e histaminérgicos. Los efectos **anticolinérgicos** son muy comunes e incluyen sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y taquicardia sinusal. Estos efectos pueden ser particularmente problemáticos en pacientes ancianos, donde pueden precipitar el delirio o empeorar el glaucoma de ángulo estrecho.

Los riesgos **cardiovasculares** son quizás los más graves. El bloqueo alfa-1 adrenérgico puede causar hipotensión ortostática y mareos, aumentando el riesgo de caídas. Más preocupante es el efecto quinidina-símil de la clomipramina, que puede enlentecer la conducción cardíaca. En dosis altas o en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, esto puede llevar a arritmias graves, prolongación del intervalo QT y riesgo de muerte súbita. Por esta razón, un [Electrocardiograma](#) (ECG) basal es a menudo obligatorio antes de iniciar el tratamiento, especialmente si se planean dosis elevadas.

Otros efectos secundarios comunes incluyen la **sedación** (debido al bloqueo H1), el aumento de peso y la disfunción sexual, que a menudo son difíciles de tolerar para los pacientes. Además, como agente serotoninérgico potente, existe el riesgo de inducir el **Síndrome Serotoninérgico** si se combina con otros fármacos que aumentan la serotonina (como IMAOs, otros ISRS o triptanes). Finalmente, la clomipramina, como todos los ATC, tiene un índice terapéutico estrecho, lo que significa que la dosis terapéutica efectiva está relativamente cerca de la dosis tóxica. Una sobredosis de clomipramina es potencialmente mortal, caracterizada por coma, convulsiones, arritmias cardíacas severas e hipotensión refractaria, lo que subraya la necesidad de prescribir cantidades limitadas, especialmente en pacientes con riesgo de suicidio.

7. Importancia Clínica y Legado

La clomipramina ocupa un lugar histórico y clínico fundamental en la psiquiatría. Su principal legado radica en haber sido el primer tratamiento farmacológico inequívocamente eficaz para el TOC, transformando la comprensión y el manejo de un trastorno previamente considerado intratable. Antes de su descubrimiento, el TOC era manejado predominantemente con terapias conductuales o, en casos extremos, con procedimientos neuroquirúrgicos. La clomipramina demostró que la manipulación neuroquímica, específicamente del sistema serotoninérgico, podía aliviar significativamente los síntomas nucleares del TOC.

A pesar de la aparición de alternativas más seguras (los ISRS y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, IRSN), la clomipramina sigue siendo un agente de rescate crucial. En los metaanálisis comparativos, la clomipramina a menudo emerge como el fármaco más eficaz en términos de magnitud de respuesta para el TOC, superando estadísticamente a la mayoría de los ISRS, aunque a costa de una menor tolerabilidad. Por lo tanto, se reserva típicamente para

pacientes que no responden adecuadamente a dos o más ensayos de ISRS bien dosificados, consolidando su papel como el "caballo de batalla" para el TOC resistente.

Su existencia continua en las guías de tratamiento internacionales, décadas después de su introducción, es un testimonio de su potencia terapéutica. La clomipramina actúa como un recordatorio de que, si bien la investigación se dirige hacia fármacos más limpios y selectivos, los agentes con acción multitarget, aunque más difíciles de manejar, a veces ofrecen una eficacia superior en poblaciones de pacientes que presentan resistencia al tratamiento. Su estudio también ha proporcionado información invaluable sobre la neurobiología de los trastornos de ansiedad y afectivos, cimentando el papel central de la serotonina en la modulación de las conductas obsesivas y la ansiedad.

8. Lecturas Adicionales

[Clomipramina - Wikipedia](#)

[Pharmacology and Clinical Utility of Clomipramine: A Comprehensive Review](#)

[Novartis \(Fabricante original\)](#)