

clorazepato – clorazepate

Authored by
memjavad

November 16, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *clorazepato – clorazepate*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=4817>

Clorazepato

Primary Disciplinary Field(s): Farmacología, Psiquiatría, Neurología

1. Definición y Clasificación Farmacológica

El clorazepato, conocido químicamente como clorazepato dipotásico, es un compuesto que pertenece a la clase de las **benzodiazepinas**. Este grupo de fármacos se caracteriza por poseer propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnóticas, anticonvulsivantes y relajantes musculares, ejerciendo su acción a través de la modulación del sistema nervioso central (SNC). Introducido en la práctica clínica durante la segunda mitad del siglo XX, el clorazepato se distingue dentro de su clase por ser una **prodroga**. Esta característica farmacológica implica que la molécula administrada oralmente no es la sustancia activa principal, sino que requiere una transformación metabólica rápida para ejercer sus efectos terapéuticos. Específicamente, el clorazepato experimenta una rápida hidrólisis en el medio ácido del estómago, convirtiéndose en su metabolito activo principal, el **nordiazepam** (también conocido como desmetildiazepam). Esta conversión es un factor determinante en su perfil de acción y su duración prolongada en el organismo, estableciendo una diferencia clave con otras benzodiazepinas que son activas en su forma original. El clorazepato se prescribe predominantemente para el manejo de la ansiedad severa, los estados de agitación y los síntomas agudos de abstinencia alcohólica, aprovechando la potencia de su metabolito activo y su extensa vida media.

La estructura molecular del clorazepato incluye el núcleo de la benzodiazepina con sustituciones específicas que influyen directamente en su metabolismo y su afinidad por los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Su clasificación dentro del sistema ATC (Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química) lo ubica bajo el código N05BA05, agrupándolo con otros ansiolíticos derivados de la benzodiazepina, lo que refleja su uso principal en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Es fundamental reconocer que, si bien comparte el mecanismo de acción general de las benzodiazepinas, su conversión metabólica a nordiazepam--un metabolito de acción muy prolongada que también es el principal producto activo de fármacos ampliamente conocidos como el [diazepam](#)--le confiere un perfil clínico particular de inicio de acción relativamente rápido tras la absorción y un efecto terapéutico altamente sostenido. Este perfil es especialmente ventajoso en el tratamiento de condiciones que requieren un control sintomático duradero o la prevención de fenómenos de rebote, como sucede en la desintoxicación alcohólica.

El desarrollo del clorazepato se enmarcó en la búsqueda intensiva de agentes psicotrópicos más seguros y eficaces que los barbitúricos, que dominaban el mercado de los sedantes y ansiolíticos hasta mediados del siglo XX. Su descubrimiento y posterior introducción comercial en la década de 1970 representaron un avance significativo en el arsenal terapéutico para los trastornos de ansiedad. Sin embargo, su potencia y su potencial de dependencia subsecuente han requerido

una gestión clínica extremadamente cuidadosa a lo largo de las décadas. La comprensión detallada de su naturaleza como prodroga es indispensable para cualquier profesional sanitario que lo prescriba, ya que la dosificación, el monitoreo de los niveles plasmáticos y la gestión de los riesgos deben basarse en la farmacocinética compleja del nordiazepam, el verdadero agente terapéutico.

2. Farmacodinámica y Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción central del clorazepato, una vez que ha sido hidrolizado y transformado en **nordiazepam**, es la modulación alostérica del receptor GABA-A. Este receptor es el principal mediador de la inhibición rápida en el [SNC](#). El GABA-A es un complejo proteico pentamérico que funciona como un canal iónico regulado por ligando, y su activación por el neurotransmisor GABA permite el influjo de iones cloruro (Cl⁻) al interior de la neurona. Este influjo provoca la hiperpolarización de la membrana, haciendo que la célula sea menos excitable y reduciendo la probabilidad de generar un potencial de acción. Las benzodiazepinas no activan el receptor directamente, sino que se unen a un sitio de unión específico distinto del sitio de unión del GABA, incrementando la eficacia de la neurotransmisión gabaérgica.

La unión del nordiazepam a su sitio alostérico en el complejo receptor GABA-A aumenta la afinidad del receptor por el GABA endógeno y, crucialmente, incrementa la frecuencia con la que el canal de cloruro se abre en respuesta a la unión del GABA. Este efecto de potenciación resulta en una inhibición neuronal magnificada en diversas estructuras cerebrales, incluyendo el sistema límbico (responsable de las emociones y la ansiedad), la corteza cerebral (función cognitiva y sedación) y áreas del tronco encefálico (control muscular y anticonvulsión). La acción ansiolítica se atribuye principalmente a la modulación de los receptores GABA-A que contienen las subunidades alfa-2 y alfa-3, mientras que los efectos sedantes, hipnóticos y amnésicos están más estrechamente ligados a los receptores que contienen la subunidad alfa-1. Esta modulación diferencial en las subunidades es lo que explica la amplitud de los efectos terapéuticos y secundarios de esta clase de fármacos.

La alta eficacia del nordiazepam para aumentar la inhibición gabaérgica es la base de su capacidad para abortar las convulsiones y mitigar la hiperexcitabilidad asociada a la abstinencia alcohólica. Al estabilizar las membranas neuronales mediante una inhibición sostenida, el fármaco eleva el umbral convulsivo y reduce la propagación de la actividad eléctrica anormal. Sin embargo, esta poderosa modulación alostérica también es la causa subyacente del desarrollo de tolerancia farmacodinámica y la aparición de dependencia física. El uso crónico induce cambios adaptativos en la expresión y función de los receptores GABA-A en un intento del sistema nervioso de restablecer la homeostasis, lo que exige dosis crecientes para mantener el mismo efecto terapéutico y provoca un estado de hiperexcitabilidad si el fármaco es retirado abruptamente.

3. Farmacocinética: Absorción, Metabolismo y Eliminación

La farmacocinética del clorazepato es una de sus características más distintivas y complejas. Tras la administración oral, el clorazepato dipotásico es rápidamente absorbido. No obstante, el evento farmacocinético clave ocurre inmediatamente: en el medio ácido del estómago, el clorazepato se hidroliza de manera casi completa a **nordiazepam** (desmetildiazepam). Por lo tanto, el clorazepato tiene una presencia transitoria en el plasma, y el perfil farmacológico y la duración de la acción están determinados enteramente por el nordiazepam. El pico plasmático de nordiazepam se alcanza típicamente en 1 a 2 horas, proporcionando un inicio de acción relativamente rápido, lo cual es útil en situaciones agudas como los ataques de pánico o la agitación.

Una vez formado, el nordiazepam es altamente lipofílico, lo que facilita su rápida y extensa distribución a través de los tejidos corporales, incluyendo el tejido adiposo, y su fácil cruce de la [barrera hematoencefálica](#). Su unión a las proteínas plasmáticas es muy alta, superando el 97%. El metabolismo del nordiazepam tiene lugar en el hígado, principalmente a través de reacciones de oxidación, mediadas por las isoenzimas del **citocromo P450** (CYP), en particular CYP3A4 y CYP2C19. El nordiazepam se metaboliza a su vez en otro metabolito activo, el oxazepam, que posteriormente sufre glucuronidación (una reacción de Fase II) y se vuelve hidrosoluble para su excreción renal. La importancia del nordiazepam reside en su vida media de eliminación excepcionalmente larga, que puede variar ampliamente, oscilando entre 30 y 200 horas. Esta persistencia en el organismo permite una dosificación menos frecuente, a menudo una vez al día, y asegura concentraciones plasmáticas muy estables, lo que previene la reaparición de los síntomas entre dosis.

La vida media tan prolongada del nordiazepam implica que el estado de equilibrio (steady state) puede tardar muchos días o incluso semanas en alcanzarse, y la acumulación es una preocupación significativa, especialmente en poblaciones vulnerables. Los pacientes ancianos o aquellos con insuficiencia hepática crónica presentan una capacidad reducida para oxidar el nordiazepam, lo que prolonga aún más su vida media y aumenta el riesgo de sedación excesiva, ataxia y toxicidad acumulativa. Por consiguiente, la titulación de la dosis debe ser extremadamente conservadora en estos grupos. La excreción final de los metabolitos hidrosolubles se realiza principalmente a través de la orina. Cualquier alteración en la función hepática o renal puede modificar drásticamente la farmacocinética del clorazepato/nordiazepam, haciendo que el monitoreo clínico y los ajustes posológicos sean esenciales para mantener la seguridad y la eficacia terapéutica.

4. Indicaciones Terapéuticas Primarias

Las indicaciones terapéuticas del clorazepato se centran en el control de la hiperexcitabilidad del SNC y los trastornos de ansiedad. La indicación principal es el tratamiento a corto plazo de los

trastornos de **ansiedad** severa, incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada y la ansiedad asociada a condiciones médicas o situaciones estresantes agudas. Su potente efecto ansiolítico, derivado de la acción del nordiazepam, es altamente efectivo para reducir la tensión psíquica, la preocupación excesiva, la irritabilidad y los síntomas somáticos de la ansiedad. Sin embargo, debido al riesgo de dependencia, las directrices clínicas internacionales enfatizan que el uso de benzodiacepinas, incluido el clorazepato, debe limitarse a periodos breves, actuando como un puente hasta que otras terapias de acción más lenta (como los antidepresivos o la terapia cognitivo-conductual) surtan efecto.

Una indicación crítica y bien establecida para el clorazepato es el manejo de los síntomas del síndrome de **abstinencia alcohólica aguda**. La interrupción del consumo crónico de alcohol, que también actúa como depresor del SNC a través del receptor GABA-A, provoca una peligrosa hiperexcitabilidad neuronal que puede manifestarse como agitación severa, alucinaciones, taquicardia y, potencialmente, convulsiones y *delirium tremens*. El clorazepato es una herramienta de primera línea en este contexto debido a su potente acción anticonvulsivante y su vida media muy larga. Esta prolongada acción farmacológica garantiza un efecto "suave" y constante, suprimiendo la excitabilidad neuronal y reduciendo el riesgo de convulsiones. La farmacocinética del clorazepato facilita una pauta de desescalada más estable, lo que es crucial para la seguridad del paciente durante el proceso de desintoxicación.

Adicionalmente, el clorazepato puede ser utilizado como terapia adyuvante en el tratamiento de ciertos tipos de **epilepsia**, particularmente las crisis parciales simples y complejas. Aunque no es típicamente el agente de primera elección para el manejo crónico de la epilepsia, su capacidad para potenciar la inhibición gabaérgica lo convierte en un anticonvulsivante eficaz. Se utiliza a menudo cuando se requiere un control rápido de las crisis o como parte de un régimen polifarmacológico para pacientes refractarios. Su papel en neurología subraya la amplitud de los efectos centrales de las benzodiacepinas y su importancia en el manejo de estados de hiperexcitabilidad patológica del cerebro.

5. Efectos Secundarios, Interacciones y Riesgos

El perfil de seguridad del clorazepato es similar al de otras benzodiacepinas de acción prolongada, caracterizado por efectos secundarios relacionados con la depresión del SNC. Los más comunes incluyen **somnolencia**, sedación, letargo, ataxia (incoordinación) y mareos. Estos efectos son generalmente dosis-dependientes y pueden afectar significativamente la capacidad del paciente para operar maquinaria o conducir vehículos, por lo que se requiere precaución extrema. En la población geriátrica, la ataxia y la sedación representan un riesgo considerable de caídas y fracturas, lo que exige una reducción sustancial de la dosis inicial y un monitoreo riguroso. Además, puede observarse una disfunción cognitiva, como amnesia anterógrada (dificultad para recordar eventos recientes), incluso a dosis terapéuticas.

El riesgo más significativo y la principal limitación para el uso crónico es el desarrollo de **dependencia física y psicológica**. La dependencia puede establecerse en periodos relativamente cortos, y la interrupción abrupta del fármaco puede desencadenar un síndrome de abstinencia severo, caracterizado por ansiedad de rebote, insomnio, irritabilidad, temblores, hiperacusia y, en casos graves, convulsiones y psicosis. Debido a la vida media extremadamente larga del nordiazepam, los síntomas de abstinencia pueden manifestarse de forma tardía, a menudo varios días después de la última dosis, pero suelen ser más prolongados y difíciles de manejar que con benzodiazepinas de acción corta. Por lo tanto, la suspensión del clorazepato siempre debe realizarse mediante una pauta de reducción lenta y meticulosa, a menudo durante semanas o meses, para minimizar la intensidad de los síntomas de abstinencia.

Las interacciones farmacológicas son cruciales, especialmente aquellas que afectan el metabolismo del nordiazepam vía el sistema **CYP450** o aquellas que potencian la depresión del SNC. La coadministración de clorazepato con otros depresores centrales, como el alcohol, los barbitúricos o, críticamente, los **opioides**, aumenta exponencialmente el riesgo de depresión respiratoria severa, coma y muerte. Esta interacción ha sido objeto de estrictas advertencias regulatorias a nivel mundial. Además, los fármacos que son potentes inhibidores de las enzimas CYP hepáticas (como el fluconazol o la cimetidina) pueden elevar las concentraciones plasmáticas de nordiazepam a niveles tóxicos, mientras que los inductores enzimáticos (como la rifampicina o la fenitoína) pueden acelerar su eliminación y reducir la eficacia terapéutica del clorazepato. La polifarmacia exige una revisión exhaustiva de todas las medicaciones concomitantes para evitar interacciones peligrosas.

6. Uso Clínico y Pautas de Dosificación

El manejo clínico del clorazepato debe basarse en el principio de la dosis mínima efectiva por el periodo de tiempo más corto posible. Para el tratamiento de la ansiedad, la dosificación inicial es típicamente baja, y se ajusta gradualmente. Dada la vida media prolongada de su metabolito activo, el clorazepato a menudo se puede administrar una o dos veces al día, lo que mejora la adherencia del paciente y proporciona una cobertura sintomática constante. En algunos casos, la administración de la dosis principal por la noche es beneficiosa para abordar el insomnio asociado a la ansiedad, mientras se minimiza la sedación diurna. Es imperativo que el médico establezca un límite de tiempo claro para el tratamiento y planee la discontinuación desde el inicio.

En el contexto específico del síndrome de abstinencia alcohólica, el clorazepato es altamente valorado por su perfil de acción prolongada. Se utiliza frecuentemente en regímenes de dosis altas iniciales (dosis de carga) seguidas de una reducción progresiva. La larga vida media del nordiazepam actúa como una "autotitulación" farmacológica, manteniendo niveles estables del fármaco en el plasma, lo que reduce la probabilidad de que el paciente experimente fluctuaciones sintomáticas severas o convulsiones de rebote, a diferencia de lo que podría ocurrir con

benzodiazepinas de acción ultracorta. La elección del clorazepato en este entorno a menudo se prefiere cuando no se requiere la monitorización estricta de una unidad de cuidados intensivos, debido a su perfil de acción más predecible.

La dosificación en poblaciones especiales, particularmente los pacientes geriátricos y aquellos con compromiso hepático, requiere una cautela extrema. En pacientes mayores, la dosis inicial debe ser reducida a la mitad, o incluso menos, para mitigar el riesgo de sedación excesiva y sus consecuencias traumáticas. Dado que el nordiazepam es metabolizado por oxidación hepática, los pacientes con insuficiencia hepática grave pueden experimentar una acumulación peligrosa del fármaco. En tales casos, se recomienda cambiar a benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por glucuronidación (p. ej., [lorazepam](#)), evitando la vía de oxidación comprometida. La educación del paciente sobre los riesgos de dependencia y la importancia de no mezclar el fármaco con alcohol u otros sedantes es una parte integral de la gestión responsable del clorazepato.

7. Estatus Legal, Histórico y Controversias

El clorazepato se comercializó por primera vez a principios de la década de 1970, consolidándose como una de las benzodiazepinas más utilizadas. Su estatus legal está estrictamente controlado a nivel internacional debido a su potencial de abuso. En la mayoría de las jurisdicciones, está clasificado como una sustancia controlada (por ejemplo, Lista IV en Estados Unidos), lo que impone requisitos rigurosos para su prescripción, dispensación y seguimiento. Este control refleja la experiencia acumulada que demostró que, si bien las benzodiazepinas eran superiores a los barbitúricos en términos de seguridad en sobredosis, presentaban un riesgo significativo de adicción y abuso a largo plazo.

La controversia principal que rodea al clorazepato y a toda la clase de benzodiazepinas de acción prolongada es la **cronicidad de la prescripción**. Durante décadas, muchos pacientes recibieron clorazepato de forma continua, lo que resultó en dependencia iatrogénica y dificultad extrema en la discontinuación. Este problema llevó a un cambio fundamental en las guías de práctica clínica, que ahora restringen fuertemente el uso de estos fármacos a periodos cortos. El debate se centra en cómo gestionar de manera ética y segura a los pacientes que ya dependen del fármaco, requiriendo programas de reducción lenta y apoyo psicológico intensivo para mitigar el síndrome de abstinencia.

Otra área de debate importante se relaciona con los posibles efectos neurocognitivos a largo plazo. Si bien los efectos sedantes y amnésicos a corto plazo son bien conocidos, estudios observacionales han explorado una posible correlación entre el uso prolongado de benzodiazepinas y el aumento del riesgo de deterioro cognitivo e incluso demencia. Aunque la evidencia es mixta y los estudios son a menudo limitados por factores de confusión, el consenso

clínico refuerza la necesidad de minimizar la exposición crónica. El clorazepato, por su acción prolongada, es un fármaco que obliga a la comunidad médica a ponderar cuidadosamente los beneficios inmediatos contra los riesgos potenciales de dependencia y las consecuencias neuropsiquiátricas a largo plazo.

8. Lectura Adicional

[Clorazepato \(Wikipedia en español\)](#)

[Clorazepate \(DrugBank\)](#)

[Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System Effects \(NCBI Bookshelf\)](#)

ARABPSYCHOLOGY.COM