

Benadryl – Benadryl

Authored by
memjavad

November 6, 2025

RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *Benadryl – Benadryl*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=3102>

Difenhidramina (Benadryl)

Primary Disciplinary Field(s): Farmacología, Medicina Clínica, Química Farmacéutica

1. Definición Central

La difenhidramina es un compuesto químico que pertenece a la clase de los antihistamínicos de primera generación, específicamente un antagonista de los receptores H1 de la histamina. Su principal función terapéutica es bloquear la acción de la histamina en el organismo, una molécula clave liberada durante las reacciones alérgicas. Además de su potente actividad antihistamínica, la difenhidramina exhibe notables propiedades anticolinérgicas, sedantes e incluso antieméticas, lo que amplía significativamente su espectro de uso clínico más allá del tratamiento exclusivo de las alergias. Es ampliamente conocida en el ámbito comercial bajo diversas marcas, siendo **Benadryl** la denominación más reconocida globalmente, aunque su disponibilidad y formulación exacta varían considerablemente según la jurisdicción y el mercado farmacéutico. Esta dualidad de efectos, tanto deseados como adversos, es inherente a su clasificación como agente de primera generación, distinguiéndola de sus sucesores, los antihistamínicos de segunda y tercera generación, que fueron desarrollados precisamente para mitigar los profundos efectos sedantes centrales.

Desde una perspectiva química, la difenhidramina es una amina terciaria, lo cual es crucial para su capacidad de atravesar la **barrera hematoencefálica** (BHE) con facilidad. Esta liposolubilidad es la causa directa de su marcado efecto sedante central, ya que permite que el fármaco acceda al sistema nervioso central (SNC) y ejerza su acción antagonista H1 en los núcleos cerebrales que regulan el estado de vigilia. En dosis terapéuticas estándar, la difenhidramina actúa competitivamente, uniéndose a los receptores H1 de la histamina sin activarlos, previniendo así que la histamina endógena provoque los síntomas típicos de la alergia, como prurito, rinorrea y edema. Su rol en la medicina moderna es complejo; si bien sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento agudo de ciertas condiciones, su perfil de seguridad, especialmente en poblaciones sensibles como los ancianos o los niños, requiere una consideración clínica meticulosa debido a la carga anticolinérgica que conlleva.

La relevancia de la difenhidramina radica no solo en su eficacia, sino también en su accesibilidad. En muchos países, se ha posicionado como un medicamento de venta libre (OTC), lo que subraya su percepción de seguridad general en dosis controladas. Sin embargo, esta accesibilidad ha generado preocupaciones relativas al uso indebido y a la sobredosis, dado que el fármaco es utilizado frecuentemente como un inductor del sueño no especializado. La comprensión de su farmacocinética y farmacodinámica es esencial para optimizar su uso clínico, reconociendo que sus beneficios en el tratamiento de la hipersensibilidad y el insomnio ocasional deben sopesarse frente a la probabilidad de experimentar efectos adversos significativos, principalmente la

somnolencia y los efectos secundarios anticolinérgicos periféricos y centrales.

2. Farmacología y Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción primario de la difenhidramina se centra en el **antagonismo competitivo** de los receptores H1 de la histamina. La histamina, un autacoide endógeno, desempeña un papel vital en la respuesta inmune, la inflamación y la neurotransmisión. Al bloquear estos receptores H1 periféricos, la difenhidramina inhibe la contracción del músculo liso bronquial y gastrointestinal, reduce la permeabilidad capilar y disminuye la formación de edema y prurito asociados a la liberación de histamina. Es crucial entender que este fármaco no inhibe la liberación de histamina en sí, sino que meramente bloquea su unión a los receptores efectores, mitigando así la cascada de síntomas alérgicos. La rapidez de su acción, generalmente observada dentro de los 30 minutos posteriores a la administración oral, contribuye a su utilidad en situaciones de necesidad aguda.

Más allá de su acción antihistamínica, la difenhidramina es notable por su potente actividad como **antagonista muscarínico colinérgico**. Este efecto anticolinérgico es responsable de muchos de sus usos secundarios y de la mayoría de sus efectos adversos. Al bloquear los receptores de acetilcolina en el sistema nervioso central y periférico, la difenhidramina ejerce efectos como la sequedad bucal, la visión borrosa (midriasis), la retención urinaria y la constipación. En el SNC, este antagonismo colinérgico contribuye al efecto sedante y, en dosis elevadas, a la aparición de delirio y confusión. Además, la difenhidramina posee propiedades antieméticas y antivertiginosas debido a su capacidad para inhibir la neurotransmisión colinérgica y posiblemente histaminérgica en el tallo cerebral y el sistema vestibular, justificando su uso en la prevención y el tratamiento del mareo por movimiento.

En términos de farmacocinética, la difenhidramina se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 1 a 4 horas. Su alta liposolubilidad facilita una amplia distribución tisular, incluyendo el acceso al SNC, donde ejerce su acción sedante. El fármaco se metaboliza extensamente en el hígado, principalmente a través de la desmetilación y la oxidación, mediada por las enzimas del citocromo P450, específicamente las isoenzimas **CYP2D6** y, en menor medida, CYP1A2 y CYP2C9. Los metabolitos resultantes son en gran parte inactivos y se excretan predominantemente por vía renal. La vida media de eliminación plasmática es variable, oscilando generalmente entre 4 y 8 horas en adultos sanos, pero puede prolongarse significativamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, así como en poblaciones geriátricas, lo que requiere ajustes posológicos para evitar la acumulación y toxicidad.

3. Desarrollo Histórico y Etimología

La difenhidramina representa un hito fundamental en la historia de la farmacología moderna, siendo uno de los primeros antihistamínicos desarrollados y comercializados con éxito. Su

descubrimiento se atribuye al químico estadounidense **George Rieveschl** en 1943, mientras trabajaba en los laboratorios de Parke-Davis (actualmente parte de Pfizer). Rieveschl sintetizó el compuesto como parte de un esfuerzo por encontrar espasmolíticos, pero pronto se reconoció su potente actividad antihistamínica. El desarrollo de la difenhidramina se produjo en un contexto de creciente investigación sobre la histamina, cuya función biológica había sido identificada décadas antes, pero para la cual no existían tratamientos farmacológicos eficaces. La introducción de la difenhidramina marcó el inicio de la era de los antihistamínicos como una clase terapéutica definida.

El fármaco fue patentado en 1946 y rápidamente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) bajo la marca **Benadryl**. Su éxito clínico fue inmediato debido a su eficacia en el alivio de los síntomas de la fiebre del heno y otras manifestaciones alérgicas. Sin embargo, desde el principio, el efecto secundario de la somnolencia fue prominente. Aunque inicialmente se consideró un inconveniente, este efecto sedante se reconoció rápidamente como una propiedad útil, lo que llevó a su posterior comercialización y uso fuera de la indicación alérgica, específicamente como ayuda para dormir. Esta versatilidad, aunque beneficiosa comercialmente, sentó las bases para el debate continuo sobre el perfil riesgo-beneficio de los antihistamínicos de primera generación.

La denominación "Difenhidramina" es una descripción química de su estructura molecular, mientras que el nombre comercial **Benadryl** se ha convertido en un epónimo casi universal para el principio activo. El éxito de Benadryl impulsó la búsqueda de antihistamínicos que conservaran la eficacia antialérgica pero carecieran de la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, no provocaran sedación. Este esfuerzo dio lugar al desarrollo de los antihistamínicos de segunda generación (como la cetirizina y la loratadina) a partir de la década de 1980, lo que relegó a la difenhidramina a un papel secundario en el manejo crónico de las alergias, pero mantuvo su prominencia en las indicaciones de sedación y en el tratamiento de reacciones agudas severas.

4. Aplicaciones Clínicas e Indicaciones

La amplitud de las indicaciones clínicas de la difenhidramina se deriva de su triple acción: antihistamínica, anticolinérgica y sedante. Su uso más tradicional es el tratamiento sintomático de diversas condiciones alérgicas, incluyendo la rinitis alérgica estacional o perenne, la urticaria y el angioedema. En estos casos, su administración busca mitigar síntomas como el prurito, el lagrimeo y la congestión nasal leve. Dada su acción rápida y su alta eficacia, sigue siendo un componente esencial en los protocolos para el manejo de reacciones de hipersensibilidad más graves, sirviendo a menudo como un agente adyuvante en el tratamiento de la **anafilaxia**, aunque nunca como sustituto de la epinefrina.

Tratamiento de Alergias y Reacciones Agudas: Alivio de los síntomas asociados a la liberación de histamina, incluyendo urticaria, prurito, y como coadyuvante en la anafilaxia.

Inducción del Sueño: Utilización como hipnótico de venta libre para el tratamiento del insomnio ocasional, aprovechando su potente efecto sedante central.

Antiemético y Antivertiginoso: Prevención y tratamiento del mareo por movimiento y las náuseas, debido a su acción en el sistema vestibular y el centro del vómito en el tronco encefálico.

Tratamiento de Síntomas Extrapiramidales: Manejo de la discinesia inducida por fármacos (como los antipsicóticos) o el parkinsonismo, gracias a sus propiedades anticolinérgicas centrales.

El uso de la difenhidramina como inductor del sueño es quizás su indicación más común en el ámbito de venta libre. La alta tasa de penetración en el SNC garantiza una sedación efectiva. Sin embargo, su utilidad en el manejo crónico del insomnio es limitada, no solo por la rápida aparición de tolerancia (taquifilaxia) a los efectos sedantes, sino también por el riesgo de efectos residuales al día siguiente ("resaca" o *hangover effect*) que pueden comprometer la función cognitiva y el rendimiento psicomotor. Esta limitación ha impulsado a los profesionales de la salud a favorecer alternativas con menor potencial de efectos secundarios diurnos para el manejo a largo plazo de los trastornos del sueño.

5. Efectos Adversos y Perfil de Seguridad

El perfil de seguridad de la difenhidramina está intrínsecamente ligado a su clasificación como antihistamínico de primera generación. El efecto adverso más prevalente y definitorio es la **sedación** o somnolencia, que puede variar desde una leve modorra hasta un profundo letargo, afectando significativamente la capacidad de conducir o manejar maquinaria pesada. Este riesgo es exacerbado por la coadministración de otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol, los opiáceos o las benzodiacepinas, lo que puede llevar a una depresión respiratoria o un deterioro cognitivo grave. La sedación no es solo una molestia; representa un riesgo de seguridad pública y ocupacional que debe ser claramente comunicado a los usuarios.

Los efectos adversos anticolinérgicos constituyen la segunda categoría de preocupación principal. Estos incluyen la sequedad de boca (xerostomía), la visión borrosa (secundaria a la cicloplejía y midriasis), la retención urinaria y el estreñimiento. Estos efectos son particularmente problemáticos en la población geriátrica. Los pacientes de edad avanzada son inherentemente más sensibles a los efectos anticolinérgicos debido a una menor reserva colinérgica cerebral y una función renal disminuida, lo que puede resultar en un aumento del riesgo de caídas, confusión aguda y desarrollo de **delirio**. Por esta razón, la difenhidramina se incluye frecuentemente en las listas de medicamentos potencialmente inapropiados para ancianos, como los Criterios de Beers.

En casos de sobredosis, la difenhidramina puede provocar una toxicidad grave, caracterizada por el síndrome anticolinérgico central. Los síntomas de toxicidad incluyen taquicardia, hipertermia,

piel seca y enrojecida, pupilas dilatadas y, lo más preocupante, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma. Este riesgo se ha visto amplificado por el uso recreativo de altas dosis de difenhidramina, buscando sus propiedades alucinógenas y disociativas, lo que ha generado advertencias sanitarias específicas sobre el potencial de abuso en adolescentes y adultos jóvenes. La difenhidramina también puede prolongar el intervalo QT en el electrocardiograma en casos de sobredosis, aumentando el riesgo de arritmias cardíacas potencialmente fatales, como la torsades de pointes.

6. Estatus Regulatorio y Uso Indebido

El estatus regulatorio de la difenhidramina varía, pero en la mayoría de los países occidentales, incluyendo Estados Unidos y gran parte de Europa, está disponible como medicamento de venta libre (OTC) en dosis específicas para el tratamiento de alergias o como ayuda para dormir. Esta accesibilidad masiva es un testimonio de su larga historia de uso y su perfil de seguridad aceptable cuando se utiliza según las indicaciones. Sin embargo, esta misma accesibilidad es la que facilita su uso indebido. Las agencias reguladoras, como la FDA, han emitido comunicados de seguridad para alertar sobre los riesgos asociados a la administración excesiva, especialmente en combinación con otros medicamentos que también inducen sedación o que poseen propiedades anticolinérgicas.

El uso recreativo o supraterapéutico de la difenhidramina, aunque menos común que el abuso de opiáceos o estimulantes, es una preocupación creciente. Los usuarios buscan intencionalmente las propiedades **delirantes** que se manifiestan a dosis muy altas, resultantes de la intensa actividad anticolinérgica central. Esta práctica es extremadamente peligrosa debido al estrecho margen terapéutico entre la dosis que induce el delirio y la dosis potencialmente letal que puede causar convulsiones, arritmias cardíacas graves y rabdomiólisis. Los sistemas de salud pública están obligados a monitorear las tendencias de abuso y a educar al público, especialmente a través de plataformas de redes sociales donde se promueve el consumo de grandes dosis como un "desafío" peligroso.

Otro aspecto regulatorio importante se refiere a su uso pediátrico. Aunque la difenhidramina se utiliza para tratar las alergias en niños, su uso como sedante o para el manejo de resfriados en bebés y niños pequeños ha sido objeto de revisión rigurosa. Existe evidencia de que la difenhidramina puede causar **excitación paradójica** en lugar de sedación en algunos niños, un efecto que puede manifestarse como inquietud, insomnio o irritabilidad. Además, su presencia en múltiples productos combinados (para el resfriado, la gripe, el dolor) aumenta el riesgo de sobredosis accidental, ya que los padres o cuidadores pueden administrar inadvertidamente dosis duplicadas. Por lo tanto, se recomienda cautela extrema y, a menudo, se prefiere la evitación de antihistamínicos de primera generación en la población infantil menor de dos años.

7. Debates y Comparación con Antihistamínicos de Segunda Generación

El principal debate clínico en torno a la difenhidramina gira en torno a su vigencia en comparación con los antihistamínicos de segunda generación (como la loratadina, cetirizina y fexofenadina). Estos fármacos más nuevos fueron diseñados para ser hidrosolubles, lo que limita significativamente su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica. El resultado es una eficacia antialérgica comparable o superior, pero con una incidencia de sedación y efectos anticolinérgicos centrales drásticamente reducida. La comunidad médica ha llegado a un consenso general de que los antihistamínicos de segunda generación deben ser la **terapia de primera línea** para el manejo crónico de la rinitis alérgica y la urticaria, debido a su perfil de seguridad superior y su menor impacto en la calidad de vida diurna y el rendimiento cognitivo.

A pesar de la superioridad de los agentes de segunda generación en el contexto crónico, la difenhidramina mantiene un nicho crucial. Su uso sigue siendo preferido en situaciones donde el efecto sedante es deseado (insomnio, reacciones transfusionales) o donde se requiere una acción anticolinérgica específica (síntomas extrapiramidales). Además, en el contexto de una reacción anafiláctica severa, la administración intravenosa de difenhidramina es a menudo preferida debido a la familiaridad clínica, la rapidez de acción y la potencia del bloqueo H1. El debate, por lo tanto, no es sobre la erradicación de la difenhidramina, sino sobre la limitación de su uso a indicaciones específicas y su exclusión del manejo rutinario de las alergias.

Otro punto de discusión es el potencial impacto a largo plazo de la exposición crónica a fármacos con alta carga anticolinérgica. Estudios epidemiológicos han sugerido una correlación entre el uso sostenido de medicamentos anticolinérgicos, incluida la difenhidramina, y un mayor riesgo de deterioro cognitivo e incluso de demencia en la población de edad avanzada. Aunque la causalidad directa aún se investiga, esta evidencia refuerza la recomendación de minimizar o evitar el uso crónico de difenhidramina en pacientes geriátricos, impulsando la búsqueda de alternativas farmacológicas más seguras para el manejo del insomnio y otras condiciones en esta población vulnerable.

Further Reading

[Difenidramina - Wikipedia](#)

[U.S. Food and Drug Administration \(FDA\)](#)

[Diphenhydramine Pharmacology and Toxicology - National Library of Medicine \(NIH\)](#)