



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
**Universidad de la República Oriental del Uruguay**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*

## **La Food And Drugs Administration (FDA) advierte acerca de problemas graves con altas dosis de difenhidramina.**

Br. Javier Jara, Dr. Federico Garafoni., Dra. Florencia Galarraga, Dra. Noelia Speranza.

En diciembre del año 2020 la *Food And Drug Administration* (FDA) emitió una alerta sobre la sobredosis con difenhidramina, asociada al “Desafío Benadryl” en la aplicación *Tik tok* en Estados Unidos. Esta se asoció a alteraciones cardiovasculares, convulsiones, coma, e incluso la muerte. A dicho problema se suma la fácil accesibilidad a dicho medicamento, vendido en farmacias sin receta médica (1). En nuestro país la condición de venta es bajo control médico recomendado.

Difenhidramina (código ATC: R06A A02) es un antihistamínico de primera generación, integra el grupo de las etanolaminas. Se caracteriza por escasa selectividad receptorial, originando un espectro de efectos farmacológicos a nivel del sistema nervioso central (SNC) así como a nivel periférico, consecuencia de la interacción con receptores serotoninérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. Según su ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) está indicado como tratamiento sintomático para el alivio de trastornos temporales del sueño en adultos (1).

Los antihistamínicos, particularmente los de primera generación, se caracterizan por presentar a nivel del sistema nervioso central (SNC) acción sedante e hipnótica, propiedad característica de esta generación dada por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica; además presentan antagonismo colinérgico central lo cual podría explicar dicho efecto (sedación) así como otros vinculados a la modulación de receptores colinérgicos centrales, por ejemplo, efecto anticinetósico. Por otro lado tanto en niños como en adultos a dosis terapéuticas pueden llegar a producir excitación y agitación, mientras que a dosis tóxicas pueden provocar convulsiones.

Dado su perfil anticolinérgico se puede observar sequedad de boca y dificultad miccional. También poseen acción antiinflamatoria de tipo alérgica causada por la liberación de histamina; en cuanto a su efecto antihistamínico algunos fármacos pueden inhibir la actividad histaminopéxica que pueden ser usados en el asma bronquial y en las rinitis alérgicas.



En relación al perfil de efectos adversos se puede observar, a nivel del SNC, como consecuencia del antagonismo colinérgico sedación, debilidad muscular, ataxia, hiperreflexia, conducta delirante y coma, acúfenos, vértigo, diplopía, midriasis. También puede producirse insomnio, cefalea, nerviosismo, temblores, parestesias y convulsiones. A nivel gastrointestinal provocan náuseas, vómitos, pérdida de apetito, estreñimiento o diarrea, sequedad de boca, nariz. A nivel del aparato urogenital disuria, polaquiuria y retención urinaria, mientras que en lo cardiovascular produce taquicardia, hipertensión o hipotensión (2).

Según reportes en ficha técnica entre los efectos adversos más frecuentes para difenhidramina se encuentran: sedación, somnolencia, alteración de la atención, mareos y boca seca. En cuanto a trastornos psiquiátricos su frecuencia no está del todo clara presentando confusión y excitación paradójica (3).

Los antihistamínicos de primera generación presentan adecuada absorción vía oral, alcanzando concentraciones máximas en 2-3 horas con una duración de los efectos de 4-6 horas, algunos pueden presentar una acción más prolongada. Estos agentes presentan un amplio volumen de distribución alcanzando con facilidad al SNC. Todos son metabolizados por el citocromo P450 fundamentalmente por la subfamilia CYP3A4, viéndose afectado en situaciones especiales como en niños y aquellos con alteración de la función hepática; por lo que estará aumentada o disminuida respectivamente. Son eliminados principalmente por la orina. Todos los antihistamínicos atraviesan la placenta y algunos presentan efectos teratogénicos en modelos animales.

Reportes sobre el abuso de los antihistamínicos encuentran que su causa es multifactorial. En relación a difenhidramina su abuso está vinculado a los efectos alucinógenos y eufóricos, siendo la dosis máxima registrada de hasta 5 g. Los efectos se comienzan a experimentar a partir de 1 g y con valores de 1.5 g se presenta un alto riesgo de convulsiones pudiendo ocurrir en la primeras horas de la intoxicación. En hechos prácticos 10 comprimidos de difenhidramina se asocian a estupor/obnubilación, 20 comprimidos con coma superficial y 30 comprimidos a coma profundo, aproximadamente con comprimidos de 50 mg.

Los cuadros de sobredosis por difenhidramina suelen presentarse con un síndrome anticolinérgico dado por taquicardia, hipertermia, mucosas secas, retención urinaria, disminución del peristaltismo, desorientación y alucinaciones. La piel puede presentarse seca, tibia, enrojecida y puede haber en casos graves hipertermia, además de los efectos anteriormente mencionados en la sobredosis los pacientes pueden presentar reacciones distónicas, alucinaciones y efectos cardiovasculares más graves como prolongación del intervalo QT y *Torsades de Pointes*. La toxicidad cardiovascular es dosis dependiente, la misma es consecuencia de la inhibición de los canales de K<sup>+</sup>, con prolongación del intervalo QT y alteraciones de la repolarización. En casos en lo se ha asociado con el consumo de alcohol puede favorecer la presencia de signo de Brugada. Una gran sobredosis puede causar rabiomolisis, delirio, psicosis tóxica, arritmias, coma y colapso cardiovascular (3) (4).



No se cuenta con alertas previas para este antihistamínico vinculada a dicho fenómeno de las principales agencias reguladoras de medicamentos como la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés).

La alerta de la FDA aconseja evitar la accesibilidad de dicho fármaco en domicilio, ya que el mismo se ha encontrado más disponible dado su aumento de consumo asociado a la COVID-19 y que no requiere de receta. Además advierte que pacientes jóvenes que presenten sintomatología de sobredosis (antes mencionada), se debe sospechar el uso de difenhidramina debido a su uso “recreativo” incentivado por el “Desafío Benadryl” previamente mencionado.

En un estudio que empleó la base de datos “VigiBase” perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el informe de casos de reacciones adversas de los antihistamínicos en niños (hasta 16 años) en el periodo comprendido entre 2005- 2014, encontró que del total de reacciones (8918); el 58% (5156 ) se asociaron al consumo de los antihistamínicos de segunda generación. Entre los fármacos de mayor notificación se encuentra difenhidramina, ocupando el tercer lugar con 907 reacciones reportadas (10% de los casos).

Los eventos adversos considerados como graves (muerte, hospitalización potencialmente mortal, discapacidad permanente y defectos de nacimiento) fueron de un total 2059 reportes (23%). Del análisis de los mismos se desprende que hubo 400 muertes y un 50% de estas muertes involucra a niños menores de 2 años, siendo 64 de estos reportes por sobredosis, de los cuales 43 corresponden a difenhidramina (5).

Una revisión de casos de intoxicación por difenhidramina en el periodo de 2008-2015 en un programa de vigilancia de seguridad de efectos adversos en niños menores de 12 años en los Estados Unidos incluyó 6618 casos. De éstos, un total de 2028 casos estaban relacionados con la exposición a difenhidramina, siendo más frecuente en niños de 2 a 4 años.

Los principales efectos adversos que fueron reportados son taquicardia (53.4%), seguido de alucinaciones (46.5%), somnolencia, agitación y midriasis.

La muerte se consideró como caso fatal en 5, de los mismos 4 corresponden a menores de 2 años (80%) y la muerte restante en un niño de 10 años; la dosis de estos casos fatales solo en uno fue subterapéutica y el resto se desconoce la dosis (6).

En Uruguay difenhidramina se encuentra dentro del Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para el tratamiento de la alergia sintomática, cinetosis y para el parkinson. Se dispone de presentaciones oral, intravenosa e intramuscular.

**En suma:** este “desafío” viralizado por las redes sociales, es otro de los casos que ejemplifica por lo menos dos problemas graves: la medicalización de la sociedad y la *percepción errónea*



**sobre el riesgo de los medicamentos de venta libre o de acceso facilitado**, ya que ninguna de estas condiciones implica per sé que los mismos sean más seguros.

Este grupo terapéutico “inofensivo” y de uso indiscriminado, muchas veces utilizados en combinaciones a dosis fijas, por ejemplo con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), son responsables de efectos adversos serios que pueden originar hospitalización e incluso la muerte. Resulta crucial que los mismos sean adquiridos bajo prescripción médica para asegurar mayor control en su uso así como prevenir posibles efectos adversos consecuencia de su sobredosis.

En consonancia con esta alerta es importante considerar el impacto que presentan las redes sociales sobre las conductas sociales, en este caso fomentando el abuso de fármacos o sustancias ilícitas con fines recreativos que asocian importantes y potenciales efectos adversos sobre la salud de estos.

*En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:*

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

## **Bibliografía.**

- 1- Ficha técnica difenhidramina Omega Pharma 50mg comprimidos, consultada AEMPS, diciembre 2020, disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83596/FT\\_83596.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83596/FT_83596.html)
- 2- A. Díaz Y A. Pazos. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña. J Flórez, Farmacología Humana. 6ta edición. Barcelona, España. Elsevier 2014; pag 305-321.
- 3- Sophie Gosselin. Antihistaminicos y descongestionantes. Robert S. Hoffman. 10 edición , Marry Ann Howland. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Nueva York, Estados Unidos, Medical 2015; pag 1186-1214.
- 4- Santiago Nogué Xarau; Toxicidad sobre el sistema nervioso central y periférico. Toxicología clínica. 1er Edición. Barcelona, España. Elsevier 2019.



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



5- Motola, D., Donati, M., (2017). *Perfil de seguridad de los antihistamínicos H1 en pediatría: un análisis basado en datos de VigiBase. Farmacoepidemiología y seguridad de los medicamentos*, 26 (10), 1164-1171. Disponible en :<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pds.4246>

6- Palmer, RB, Reynolds, (2019). *Eventos adversos asociados con difenhidramina en niños, 2008-2015. Toxicología clínica*, 1–8. doi: 10.1080 / 15563650.2019.1609683. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15563650.2019.1609683?journalCode=ictx20>

7- Botch-Jones, SR, Johnson, R., Kleinschmidt, K., Bashaw, S. y Ordonez, J. (2014). *Papel de la difenhidramina en las investigaciones de muerte. The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 35 (3), 181-185. doi: 10.1097 / paf.000000000000106. Disponible en: [https://journals.lww.com/amjforensicmedicine/Abstract/2014/09000/Diphenhydramine\\_s\\_Role\\_in\\_Death\\_Investigations\\_An.7.aspx](https://journals.lww.com/amjforensicmedicine/Abstract/2014/09000/Diphenhydramine_s_Role_in_Death_Investigations_An.7.aspx)