Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. **SALUD Y VIDA**
Volumen 10. Número 2. Año 10. Edición Especial II. 2026
Hecho el depósito de Ley: FA2016000010
ISSN: 2610-8038
FUNDACIÓN KOINONIA (F.K).
Santa Ana de Coro, Venezuela.

https://doi.org/10.35381/racji.v11i21.5511

Antihistamínicos en dermatología: evolución de H1 a H4 y aplicaciones clínicas. Revisión sistemática

Antihistamines in dermatology: evolution from H1 to H4 and clinical applications. A systematic review

Yohan Manuel Mancha-Alfonso
irualfonso75@gmail.com
Hospital Faustino Pérez, Matanzas, Matanzas
Cuba
https://orcid.org/0009-0002-3116-318X

Marialys de la Caridad Suárez-Enríquez
marilalipsuarezenriquez@gmail.com
Hospital Faustino Pérez, Matanzas, Matanzas
Cuba
https://orcid.org/0009-0002-0912-2808

Anispray Aldama-Medina
anyaldama98@gmail.com
Hospital Faustino Pérez, Matanzas, Matanzas
Cuba
https://orcid.org/0009-0007-3036-5544

Junnior Alejandro Sotolongo-Cairo
sotolongojunnior@gmail.com
Hospital Faustino Pérez, Matanzas, Matanzas
Cuba
https://orcid.org/0009-0008-4664-502X

Recibido: 15 de julio 2026
Revisado: 10 de septiembre 2026
Aprobado: 15 de octubre 2026
Publicado: 01 de noviembre 2026

Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. **SALUD Y VIDA**
Volumen 10. Número 2. Año 10. Edición Especial II. 2026
Hecho el depósito de Ley: FA2016000010
ISSN: 2610-8038
FUNDACIÓN KOINONIA (F.K).
Santa Ana de Coro, Venezuela.

RESUMEN

Los antihistamínicos son los fármacos sistémicos más usados en dermatología. Esta revisión sistemática, conforme a PRISMA 2020, analizó la literatura publicada en PubMed y SciELO sobre su evolución histórica, clasificación y aplicaciones cutáneas. Desde el primer compuesto de Bovet en 1937 se identificaron cuatro receptores: H1, H2 (1972), H3 (1983) y H4 (2000). Los antihistamínicos H1 de segunda generación (cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, bilastina y rupatadina) son la primera línea en urticaria, con posibilidad de aumentar hasta cuatro veces la dosis, y superan en seguridad a los de primera generación, sedantes y anticolinérgicos. Su beneficio en la dermatitis atópica no está demostrado. Los antihistamínicos H2, sobre todo la famotidina, son adyuvantes con evidencia débil. Los ligandos H3, como el pitolisant, no tienen uso cutáneo. Los antagonistas H4 son una línea en investigación frente al prurito y la inflamación de la dermatitis atópica.

Descriptores: antagonistas de los receptores histamínicos; urticaria; prurito; dermatitis atópica; dermatología. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Antihistamines are the most widely used systemic drugs in dermatology. This systematic review, following PRISMA 2020, analyzed literature from PubMed and SciELO on their history, classification and skin applications. Since Bovet's first compound in 1937, four receptors have been identified: H1, H2 (1972), H3 (1983) and H4 (2000). Second-generation H1 antihistamines (cetirizine, levocetirizine, loratadine, desloratadine, fexofenadine, bilastine and rupatadine) are first-line therapy for urticaria, may be up-dosed up to fourfold, and are safer than sedating, anticholinergic first-generation agents. Their benefit in atopic dermatitis is unproven. H2 antihistamines, mainly famotidine, are adjuncts supported by weak evidence. H3 ligands such as pitolisant have no dermatological use. H4 antagonists are an investigational approach to itch and inflammation in atopic dermatitis.

Descriptors: histamine antagonists; urticaria; pruritus; dermatitis, atopic; dermatology. (Source: DeCS).

INTRODUCCIÓN

Los antihistamínicos son los fármacos sistémicos más prescritos en dermatología, y su historia es la de un receptor que se multiplicó en cuatro. En menos de un siglo se pasó de un único "antagonista de la histamina" a cuatro familias farmacológicas distintas, cada una ligada a un receptor (H1, H2, H3 y H4) con funciones y usos clínicos propios [1,2].

Evolución histórica

La histamina (β-imidazoliletilamina) fue sintetizada en 1907, y en 1910 Dale y Laidlaw describieron sus efectos vasodilatadores y broncoconstrictores, semejantes a los de la anafilaxia. En 1927 se confirmó su presencia en tejidos normales, de donde deriva su nombre (del griego *histos*, tejido) [1,3].

En 1937 Bovet y Staub, en el Instituto Pasteur, identificaron el primer compuesto con actividad antihistamínica, demasiado tóxico para uso humano. En 1942 llegó la fenbenzamina (Antergan), primer antihistamínico de uso clínico, seguida entre 1944 y 1950 por mepiramina, difenhidramina, tripelennamina, clorfeniramina y prometazina. Bovet recibió el Premio Nobel en 1957 [1,3].

Estos fármacos no bloqueaban la secreción gástrica inducida por histamina, lo que sugería un segundo receptor. En 1966 Ash y Schild denominaron H1 al receptor sensible a la mepiramina, y en 1972 Black y colaboradores definieron el receptor H2 con la burimamida [4]. De esa línea surgieron la cimetidina (1976), la ranitidina (1981), la famotidina y la nizatidina; Black recibió el Premio Nobel en 1988 [2].

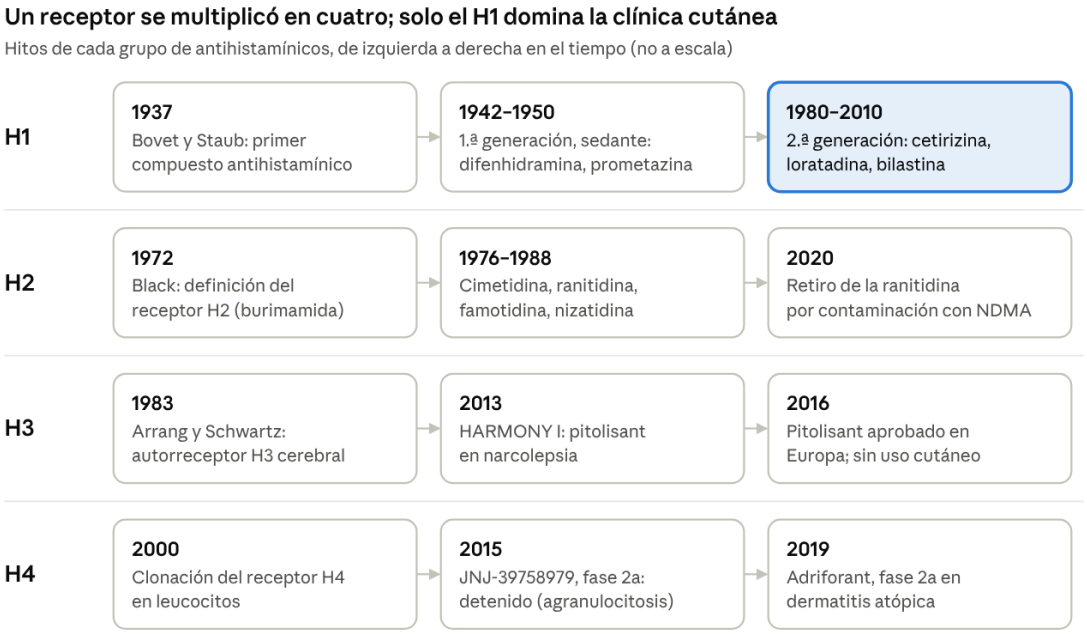
En 1983 Arrang, Garbarg y Schwartz describieron el receptor H3, un autorreceptor presináptico que inhibe la liberación de histamina en el cerebro [5]. En el año 2000 se clonó el receptor H4, expresado de forma preferente en leucocitos y mastocitos [6]. La Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica (IUPHAR) reconoce hoy los cuatro receptores como dianas farmacológicas diferenciadas [7].

En paralelo, los antihistamínicos H1 evolucionaron por generaciones. La primera generación atravesaba la barrera hematoencefálica y causaba sedación. La segunda,

Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. **SALUD Y VIDA**
Volumen 10. Número 2. Año 10. Edición Especial II. 2026
Hecho el depósito de Ley: FA2016000010
ISSN: 2610-8038
FUNDACIÓN KOINONIA (F.K).
Santa Ana de Coro, Venezuela.

iniciada en la década de 1980 con terfenadina y astemizol, redujo la sedación, pero ambos se retiraron por prolongación del intervalo QT y *torsades de pointes* [8,9]. Sus sucesores (fexofenadina, metabolito de la terfenadina; loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, bilastina y rupatadina) consolidaron un perfil más seguro [3,8,10]. La Figura 1 resume estos hitos.

Figura 1.
Evolución histórica de los antihistamínicos H1, H2, H3 y H4.



Elaboración: Los autores.

Conceptualización

La histamina se sintetiza por descarboxilación de la L-histidina y se almacena sobre todo en mastocitos y basófilos. En la piel, su liberación produce la tríada de Lewis (eritema, edema y reflejo axónico) y prurito, mediados principalmente por el receptor H1 [2,10].

Los cuatro receptores son acoplados a proteína G. El H1 se acopla a Gq/11 y moviliza calcio intracelular; el H2 se acopla a Gs y eleva el AMPc; el H3 y el H4 se acoplan a Gi/o

y lo reducen [7]. Los receptores presentan actividad constitutiva, por lo que los antihistamínicos H1 no son antagonistas puros sino agonistas inversos: estabilizan la conformación inactiva del receptor [9].

Clasificación

Según el receptor diana, los antihistamínicos se agrupan en cuatro familias [2,7,11]:

1. **Antihistamínicos H1.** De primera generación (lipofílicos, sedantes, con efectos anticolinérgicos) y de segunda generación (poco sedantes, más selectivos). Por su estructura química se dividen en etanolaminas, etilendiaminas, alquilaminas, piperazinas, fenotiazinas y piperidinas.
2. **Antihistamínicos H2.** Cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina; su uso principal es gástrico y su papel cutáneo es complementario.
3. **Ligandos H3.** Antagonistas o agonistas inversos con acción en el sistema nervioso central; el pitolisant está aprobado para la narcolepsia. La betahistina, usada en el vértigo, es agonista H1 débil y antagonista H3.
4. **Antagonistas H4.** En investigación por su papel en la inflamación y el prurito de la dermatitis atópica [12].

El objetivo de esta revisión es sistematizar la literatura publicada en PubMed y SciELO sobre el uso de los antihistamínicos H1, H2, H3 y H4 en dermatología: sus características, mecanismo de acción, presentaciones e indicaciones.

MÉTODO

Se realizó una revisión sistematizada de la literatura con base en la declaración PRISMA 2020 [13], con síntesis narrativa. Se consultaron PubMed/MEDLINE y SciELO. Para los temas clínicos se priorizaron publicaciones de 2000 a 2026; para la evolución histórica no se aplicó límite de fecha y se incluyeron los trabajos que describieron por primera vez cada receptor (1972, 1983 y 2000).

La ecuación de búsqueda combinó descriptores MeSH y términos libres:

PubMed:
("Histamine Antagonists"[MeSH] OR "Histamine H1 Antagonists"[MeSH]
OR "Histamine H2 Antagonists"[MeSH] OR "Histamine H3 Antagonists"[MeSH]
OR "Receptors, Histamine H4"[MeSH] OR antihistamin*[tiab])
AND ("Skin Diseases"[MeSH] OR urticaria[tiab] OR pruritus[tiab]
OR "atopic dermatitis"[tiab] OR mastocytosis[tiab] OR dermatolog*[tiab])

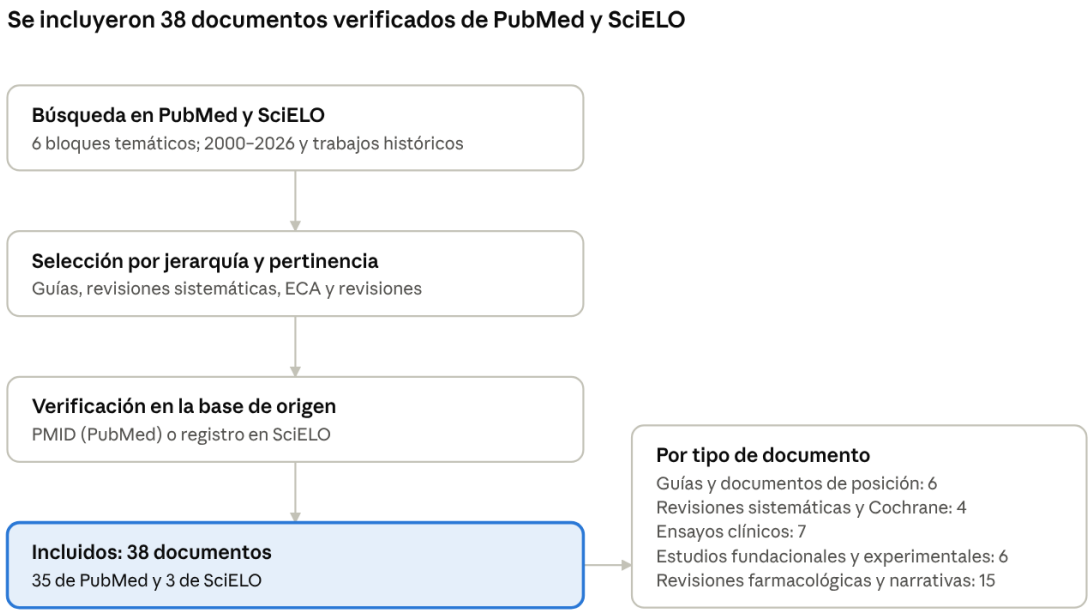
SciELO:
antihistamínicos AND (urticaria OR prurito OR dermatitis OR dermatología)

Criterios de inclusión: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones farmacológicas en humanos, en español o inglés, que describieran mecanismo, indicaciones dermatológicas, dosis o seguridad de los antihistamínicos.

Criterios de exclusión: estudios exclusivamente de rinitis o patología gástrica sin datos extrapolables a la piel, reportes de caso aislados, cartas, resúmenes de congreso y literatura gris.

La búsqueda se organizó en seis bloques temáticos: historia y receptores, antihistamínicos H1, H2, H3, H4 y guías clínicas. En cada bloque se seleccionaron los documentos de mayor jerarquía (guías, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos) y, a falta de estos, revisiones farmacológicas. Cada documento se verificó en su base de origen por su PMID o su registro en SciELO. Se extrajeron: grupo, fármaco, mecanismo, indicación dermatológica, presentación, dosis y eventos adversos. Se incluyeron 38 documentos: 35 de PubMed y 3 de SciELO (Figura 2). Por tratarse de un estudio secundario de datos públicos, no requirió aprobación de un comité de ética.

Figura 2.
Diagrama de flujo de la selección de estudios según PRISMA 2020.



ECA: ensayos clínicos aleatorizados. **Elaboración:** Los autores.

RESULTADOS

Antihistamínicos H1

Los antihistamínicos H1 de segunda generación son el tratamiento de primera línea de la urticaria y el grupo con mayor evidencia en dermatología [14,15]. Actúan como agonistas inversos del receptor H1 en vasos, terminaciones nerviosas sensitivas y endotelio, por lo que reducen el eritema, el habón y el prurito [9,10]. Algunos tienen además efectos antiinflamatorios débiles, como la inhibición de moléculas de adhesión y de la liberación de mediadores por el mastocito [9].

Indicaciones dermatológicas. La guía internacional de urticaria recomienda un antihistamínico de segunda generación a dosis estándar y, si no hay control en 2 a 4 semanas, aumentar hasta cuatro veces la dosis [14]. Un ensayo con levocetirizina y desloratadina confirmó mayor control con dosis hasta cuatro veces superiores, sin

aumento relevante de efectos adversos [16]. En la dermatitis atópica, la revisión Cochrane no encontró evidencia consistente de beneficio como terapia añadida [17], y la guía europea no recomienda su uso rutinario [18]. También se emplean en prurito crónico, picaduras de insectos, mastocitosis cutánea, dermografismo y reacciones medicamentosas leves [19–21].

Primera generación

Son moléculas lipofílicas que cruzan la barrera hematoencefálica y ocupan una proporción alta de los receptores H1 cerebrales, medida por tomografía por emisión de positrones, lo que explica la sedación, el deterioro psicomotor y la alteración del sueño REM [11,22]. Bloquean además receptores muscarínicos, α-adrenérgicos y serotoninérgicos. El documento de posición de GA²LEN desaconseja su uso como primera opción [11].

- **Difenhidramina** (etanolamina). Disponible en comprimidos, jarabe e inyectable. Se usa en reacciones alérgicas agudas cuando se requiere vía parenteral. Su forma tópica no se recomienda por riesgo de dermatitis de contacto y fotosensibilidad.
- **Hidroxicina** (piperazina). Antipruriginoso clásico, útil de noche por su efecto sedante; su metabolito activo es la cetirizina. Por riesgo de prolongación del QT, la dosis máxima en adultos es de 100 mg/día.
- **Clorfeniramina y dexclorfeniramina** (alquilaminas). De vía oral e inyectable; la dexclorfeniramina se usa como adyuvante en urticaria aguda grave y anafilaxia, después de la adrenalina.
- **Clemastina** (etanolamina). Alternativa oral para urticaria y prurito, con sedación moderada.
- **Ciproheptadina** (piperidina). Antagonista H1 y serotoninérgico; se ha empleado en urticaria por frío. Aumenta el apetito.

- **Prometazina** (fenotiazina). Muy sedante; contraindicada en menores de 2 años por riesgo de depresión respiratoria. La forma tópica es fotosensibilizante.
- **Ketotifeno** (piperidina). Combina bloqueo H1 y estabilización del mastocito; se usa como adyuvante en mastocitosis y urticaria.
- **Doxepina**. Antidepresivo tricíclico con potente afinidad H1 y H2. En crema al 5 % redujo el prurito en dermatitis eccematosa en un ensayo controlado [23], pero puede causar somnolencia y dermatitis de contacto.

Segunda generación

Son moléculas menos lipofílicas y sustratos de la glicoproteína P, que las expulsa del sistema nervioso central; ocupan una fracción mucho menor de los receptores H1 cerebrales, prácticamente nula en el caso de la fexofenadina [8,22]. Tienen acción prolongada, permiten una toma diaria y carecen de efecto anticolinérgico. La Sociedad Canadiense de Alergia las recomienda como primera línea frente a las de primera generación [19].

- **Cetirizina** (piperazina). Rápido inicio de acción y alta potencia en la supresión del habón; puede causar somnolencia leve. Aprobada desde los 6 meses a 2 años según el país; se usó de forma prolongada en lactantes con dermatitis atópica en el estudio ETAC [24].
- **Levocetirizina**. Enantiómero activo de la cetirizina, eficaz a la mitad de dosis (5 mg). Estudiada en dosis de hasta 20 mg en urticaria difícil [16].
- **Loratadina** (piperidina). Profármaco de la desloratadina, de metabolismo hepático (CYP3A4 y CYP2D6). Es una de las opciones con más datos de seguridad en el embarazo [25].
- **Desloratadina**. Metabolito activo de la loratadina, de vida media larga (unas 27 h); no sedante a dosis estándar.
- **Fexofenadina**. Metabolito activo de la terfenadina, sin la cardiotoxicidad de esta. No sedante incluso a dosis altas. Los jugos de fruta reducen su absorción.

- **Bilastina**. No se metaboliza y se elimina sin cambios; debe tomarse en ayunas. No produce sedación ni deterioro psicomotor a dosis cuádruple, lo que la hace adecuada para aumentar la dosis en urticaria [26].
- **Rupatadina**. Antagonista H1 y del factor activador de plaquetas (PAF); eficaz en urticaria crónica [27].
- **Ebastina** y **mizolastina**. Alternativas de una toma diaria; la mizolastina está contraindicada con prolongación del QT.

Seguridad. El retiro de terfenadina y astemizol mostró que el bloqueo del canal de potasio hERG, no el bloqueo H1, causa la arritmia [9,28]. Los fármacos actuales no tienen ese efecto a dosis terapéuticas. En el embarazo, un metaanálisis no encontró aumento de malformaciones mayores tras la exposición a antihistamínicos H1 en el primer trimestre [25]. La Tabla 1 resume dosis y presentaciones.

Tabla 1.
Antihistamínicos H1 usados en dermatología: grupo, dosis habitual en adultos y presentaciones.

Fármaco	Generación / grupo químico	Dosis adulto (VO)	Presentaciones	Uso dermatológico principal
Difenhidramina	1.ª / etanolamina	25–50 mg cada 6–8 h	Comprimidos, jarabe, inyectable	Urticaria aguda, reacciones agudas
Hidroxicina	1.ª / piperazina	25 mg cada 6–8 h (máx. 100 mg/día)	Comprimidos, jarabe, inyectable IM	Prurito nocturno, urticaria
Clorfeniramina	1.ª / alquilamina	4 mg cada 4–6 h (máx. 24 mg/día)	Comprimidos, jarabe, inyectable	Urticaria aguda, prurito
Dexclorfeniramina	1.ª / alquilamina	2 mg cada 4–6 h (máx. 12 mg/día)	Comprimidos, jarabe, inyectable	Urticaria aguda, adyuvante en anafilaxia
Clemastina	1.ª / etanolamina	1 mg cada 12 h	Comprimidos, jarabe	Urticaria, prurito
Ciproheptadina	1.ª / piperidina	4 mg cada 8 h	Comprimidos, jarabe	Urticaria por frío
Prometazina	1.ª / fenotiazina	25 mg en la noche	Comprimidos, jarabe, inyectable	Prurito con insomnio
Ketotifeno	1.ª / piperidina	1 mg cada 12 h	Comprimidos, jarabe	Mastocitosis, urticaria

Fármaco	Generación / grupo químico	Dosis adulto (VO)	Presentaciones	Uso dermatológico principal
Cetirizina	2.ª / piperazina	10 mg/día	Comprimidos, gotas, jarabe	Urticaria, prurito, dermatitis atópica
Levocetirizina	2.ª / piperazina	5 mg/día (hasta 20 mg)	Comprimidos, gotas, solución	Urticaria crónica
Loratadina	2.ª / piperidina	10 mg/día	Comprimidos, jarabe	Urticaria, embarazo
Desloratadina	2.ª / piperidina	5 mg/día (hasta 20 mg)	Comprimidos, jarabe	Urticaria crónica
Fexofenadina	2.ª / piperidina	120–180 mg/día	Comprimidos, suspensión	Urticaria crónica
Bilastina	2.ª / piperidina	20 mg/día en ayunas (hasta 80 mg)	Comprimidos, bucodispersable, solución	Urticaria crónica
Rupatadina	2.ª / piperidina	10 mg/día	Comprimidos, solución	Urticaria crónica
Ebastina	2.ª / piperidina	10–20 mg/día	Comprimidos, bucodispersable	Urticaria

VO: vía oral. Las dosis pediátricas se ajustan por edad y peso según la ficha técnica de cada país. **Elaboración:** Los autores.

Antihistamínicos H2

En dermatología, los antihistamínicos H2 son un complemento de los H1, no una alternativa: su beneficio en urticaria es pequeño y la evidencia es de baja calidad [29]. Actúan como antagonistas competitivos (y agonistas inversos) del receptor H2, acoplado a Gs, que en la piel contribuye a la vasodilatación y la permeabilidad vascular junto con el H1 [2,7].

Indicaciones dermatológicas. La revisión Cochrane sobre H2 en urticaria encontró ensayos pequeños, heterogéneos y con riesgo de sesgo; algunos mostraron mejor control al combinar H1 y H2, sin evidencia suficiente para recomendarlo de rutina [29]. La guía internacional de urticaria no los incluye en el algoritmo terapéutico [14]. Su papel más claro es en la mastocitosis, donde controlan los síntomas digestivos por exceso de histamina, y como adyuvante en la anafilaxia [21].

- **Cimetidina.** Primer antagonista H2 comercializado (1976). Inhibe varias isoenzimas del citocromo P450, por lo que tiene numerosas interacciones. Tiene efecto antiandrogénico débil (ginecomastia) y acción inmunomoduladora, por lo que se ha usado en verrugas virales en niños, con resultados contradictorios [30]. Se presenta en comprimidos e inyectable.
- **Ranitidina.** Ampliamente usada como adyuvante en urticaria, fue retirada del mercado en 2020 por contaminación con N-nitrosodimetilamina (NDMA), un probable carcinógeno [31].
- **Famotidina.** Es hoy el antihistamínico H2 de referencia: más potente, sin efecto antiandrogénico y con pocas interacciones. Disponible en comprimidos e inyectable.
- **Nizatidina.** Perfil similar a la famotidina; su disponibilidad es limitada en muchos países.

Sus efectos adversos son poco frecuentes: cefalea, diarrea y, en ancianos o con insuficiencia renal, confusión. La dosis debe reducirse en la insuficiencia renal. Las dosis y presentaciones se resumen en la Tabla 2.

Ligandos H3 y antagonistas H4

Ningún fármaco H3 o H4 tiene hoy indicación dermatológica aprobada; su interés en la piel es experimental y se centra en el prurito y la dermatitis atópica [7,12].

Receptor H3

El H3 es un autorreceptor y heterorreceptor presináptico, acoplado a Gi/o, que regula la liberación de histamina, acetilcolina, dopamina, noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central [5,7]. Sus antagonistas o agonistas inversos aumentan la liberación de histamina cerebral y favorecen la vigilia [32].

- **Pitolisant.** Primer agonista inverso H3 aprobado, para la narcolepsia con o sin cataplejía; en el ensayo HARMONY I redujo la somnolencia diurna frente a placebo

[33]. Se presenta en comprimidos. Sus efectos adversos son insomnio, cefalea y náuseas. No tiene uso en dermatología.

- **Betahistina.** Análogo de la histamina, agonista H1 débil y antagonista H3; se usa en el vértigo y la enfermedad de Ménière. Tampoco tiene indicación cutánea.

El H3 se expresa en neuronas sensitivas, y su modulación del prurito está en estudio en modelos experimentales [7].

Receptor H4

El H4, acoplado a Gi/o, se expresa en mastocitos, eosinófilos, células dendríticas, linfocitos T y neuronas sensitivas. Media la quimiotaxis de células inflamatorias y participa en el prurito no controlado por los antihistamínicos H1 [12]. En modelos animales, los antagonistas H4 redujeron el prurito experimental más que los H1, y la combinación de ambos fue aditiva [34].

- **JNJ-39758979.** En un ensayo de fase 2a en adultos japoneses con dermatitis atópica moderada mostró tendencia a reducir el prurito, pero se detuvo por casos de agranulocitosis [35].
- **Adriforant (ZPL-3893787).** En un ensayo de fase 2a en dermatitis atópica redujo la gravedad de las lesiones frente a placebo, sin efecto significativo en el prurito [36].

Tabla 2.
Antihistamínicos H2, ligandos H3 y antagonistas H4: dosis, presentaciones y relevancia dermatológica.

Fármaco	Grupo	Dosis adulto	Presentaciones	Relevancia dermatológica
Famotidina	H2	20 mg cada 12 h	Comprimidos, inyectable	Adyuvante en urticaria refractaria, mastocitosis
Cimetidina	H2	400 mg cada 12 h	Comprimidos, inyectable	Verrugas virales (evidencia contradictoria); muchas interacciones
Nizatidina	H2	150 mg cada 12 h	Cápsulas	Adyuvante; disponibilidad limitada

Fármaco	Grupo	Dosis adulto	Presentaciones	Relevancia dermatológica
Ranitidina	H2	Retirada en 2020	—	Sin uso actual (contaminación por NDMA)
Pitolisant	H3 (agonista inverso)	4,5–36 mg/día	Comprimidos	Ninguna; aprobado en narcolepsia
Betahistina	H3 (antagonista) / H1 (agonista débil)	8–16 mg cada 8 h	Comprimidos	Ninguna; vértigo
JNJ-39758979	H4	En investigación	—	Prurito en dermatitis atópica; detenido por agranulocitosis
Adriforant	H4	En investigación	—	Dermatitis atópica (fase 2a)

Elaboración: Los autores.

DISCUSIÓN

La evidencia revisada sitúa a los antihistamínicos H1 de segunda generación como el único grupo con indicación dermatológica sólida; los H2 son adyuvantes, y los H3 y H4 permanecen en la investigación (Tabla 3).

Tabla 3.
Comparación de los cuatro grupos de antihistamínicos y su papel en dermatología.

Característica	H1	H2	H3	H4
Año de descripción	1937 (fármaco); 1966 (receptor)	1972	1983	2000
Proteína G	Gq/11 (↑ Ca^{2+})	Gs (↑ AMPc)	Gi/o (↓ AMPc)	Gi/o (↓ AMPc)
Localización principal	Endotelio, músculo liso, nervios sensitivos, SNC	Célula parietal gástrica, vasos, corazón	Neuronas del SNC (presináptico)	Mastocitos, eosinófilos, células dendríticas, linfocitos T
Efecto de la histamina en la piel	Habón, eritema, prurito	Vasodilatación complementaria	Modulación neuronal del prurito (en estudio)	Quimiotaxis inflamatoria, prurito
Fármacos representativos	Cetirizina, loratadina, bilastina, fexofenadina, hidroxicina	Famotidina, cimetidina	Pitolisant, betahistina	Adriforant, JNJ-39758979
Uso dermatológico	Primera línea en urticaria; prurito	Adyuvante en urticaria y mastocitosis	Ninguno aprobado	Experimental en dermatitis atópica

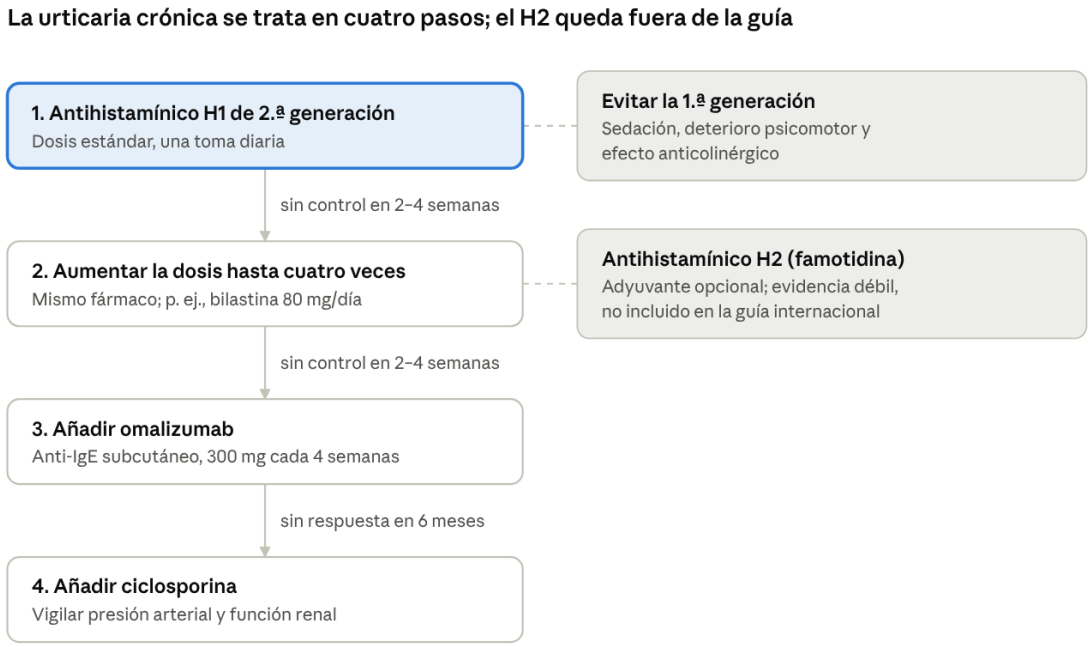
Característica	**H1**	**H2**	**H3**	**H4**
Nivel de evidencia en piel	Alto (guías, Cochrane, ECA)	Bajo (ensayos pequeños)	Sin evidencia clínica	Fase 2

SNC: sistema nervioso central; ECA: ensayos clínicos aleatorizados. **Elaboración:** Los autores.

Primera frente a segunda generación. El paso de la primera a la segunda generación no cambió la eficacia antihistamínica, sino la seguridad. Los de primera generación siguen siendo de venta libre y de uso frecuente en América Latina, a pesar de que deterioran la atención, el rendimiento escolar y la conducción, incluso cuando el paciente no percibe somnolencia [11,19]. Su uso nocturno "para dormir" en el prurito no está respaldado: reducen la calidad del sueño REM y producen efecto residual al día siguiente [11]. Las guías internacionales y latinoamericanas recomiendan sustituirlos por fármacos de segunda generación [14,19,37]. Algunos textos llaman "de tercera generación" a metabolitos o enantiómeros como la fexofenadina, la desloratadina o la levocetirizina; sin embargo, ninguno cumple los criterios propuestos para esa categoría, y el término no tiene respaldo farmacológico [38].

Aumento de dosis. La recomendación de aumentar hasta cuatro veces la dosis se apoya en ensayos con levocetirizina, desloratadina, bilastina y rupatadina [16,26,27]. La bilastina y la fexofenadina mantienen la ausencia de sedación a dosis altas, lo que las hace preferibles cuando la actividad laboral exige vigilancia [26]. El escalonamiento terapéutico se resume en la Figura 3.

Figura 3.
Algoritmo escalonado de la urticaria crónica.



Elaboración: Los autores.

Dermatitis atópica. El prurito atópico depende en gran parte de mediadores no histaminérgicos (interleucina 31, interleucina 4/13, proteasas), lo que explica la escasa respuesta a los antihistamínicos H1 [17,18,39]. Esta brecha impulsó la investigación de los antagonistas H4, que actúan sobre la inflamación y el prurito a la vez; sin embargo, los resultados de fase 2 son modestos y uno de los fármacos se detuvo por toxicidad hematológica [35,36].

Antihistamínicos H2. Su combinación con H1 es una práctica extendida en urticaria refractaria, pero se basa en ensayos antiguos y pequeños [29]. Tras el retiro de la ranitidina, la famotidina es la opción razonable cuando se decide usarlos; la cimetidina debe evitarse en pacientes polimedicados por sus interacciones [30,31].

Poblaciones especiales. En niños, la cetirizina mostró seguridad en uso prolongado desde la lactancia [24], mientras que la prometazina está contraindicada en menores de 2 años. En el embarazo, la loratadina y la cetirizina son las opciones con más datos [25].

Limitaciones. La búsqueda se limitó a PubMed y SciELO, en español, inglés y portugués. La selección se hizo por bloques temáticos y no se registró el total de registros cribados, por lo que la revisión es sistematizada y no permite un metaanálisis. Los datos sobre H2, H3 y H4 en piel son escasos. Las dosis y presentaciones varían según la ficha técnica de cada país.

CONCLUSIONES

Los antihistamínicos H1 de segunda generación son el pilar del tratamiento de la urticaria y del prurito histaminérgico, con la posibilidad de aumentar hasta cuatro veces la dosis. Los de primera generación deben reservarse para situaciones agudas que requieren vía parenteral, por su perfil sedante y anticolinérgico. Los antihistamínicos H2 tienen un papel adyuvante limitado, y la famotidina es la opción actual tras el retiro de la ranitidina. Los ligandos H3 carecen de aplicación dermatológica, y los antagonistas H4 representan la línea más prometedora frente al prurito de la dermatitis atópica, aún sin resultados clínicos concluyentes.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

AGRADECIMIENTO

A las personas e instituciones que contribuyeron a la realización de este trabajo.

REFERENCIAS CONSULTADAS

1. Emanuel MB. Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. Clin Exp Allergy. 1999;29 Suppl 3:1-11. PMID: 10444205. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444205/

2. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. Br J Pharmacol. 2006;147 Suppl 1:S127-35. doi:10.1038/sj.bjp.0706440. PMID: 16402096. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16402096/

3. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(6):1139-50. PMID: 22035879. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035879/

4. Black JW, Duncan WA, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H2-receptors. Nature. 1972;236(5347):385-90. PMID: 4401751. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4401751/

5. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. Nature. 1983;302(5911):832-7. doi:10.1038/302832a0. PMID: 6188956. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6188956/

6. Oda T, Morikawa N, Saito Y, Masuho Y, Matsumoto S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. J Biol Chem. 2000;275(47):36781-6. doi:10.1074/jbc.M006480200. PMID: 10973974. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10973974/

7. Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WL, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine receptors. Pharmacol Rev. 2015;67(3):601-55. doi:10.1124/pr.114.010249. PMID: 26084539. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26084539/

8. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med. 2004;351(21):2203-17. doi:10.1056/NEJMra033121. PMID: 15548781. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15548781/

9. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp Allergy. 2002;32(4):489-98. PMID: 11972592. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11972592/

10. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. Indian J Dermatol. 2013;58(3):219-24. PMID: 23723474. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723474/

11. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. Allergy. 2010;65(4):459-66. PMID: 20146728. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20146728/

12. Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. Nat Rev Drug Discov. 2008;7(1):41-53. doi:10.1038/nrd2465. PMID: 18172439. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172439/

13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. PMID: 33782057. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/

14. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022;77(3):734-66. PMID: 34536239. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536239/

15. Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(11):CD006137. doi:10.1002/14651858.CD006137.pub2. Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.CD006137.pub2

16. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(3):676-82. PMID: 20226302. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20226302/

17. Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1(1):CD012167. doi:10.1002/14651858.CD012167.pub2. PMID: 30666626. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666626/

18. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(9):1409-31. PMID: 35980214. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35980214/

19. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019;15:61. doi:10.1186/s13223-019-0375-9. PMID: 31582993. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31582993/

20. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard F, Garcovich S, Gieler U, Gimenez-Arnau A, et al. European S2k guideline on chronic pruritus. Acta Derm Venereol. 2019;99(5):469-506. doi:10.2340/00015555-3164. PMID: 30931482. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30931482/

21. Castells M, Butterfield J. Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment options and long-term management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(4):1097-106. PMID: 30961835. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30961835/

22. Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K, Mochizuki H, Kato M, Aoki M, et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. J Clin Pharmacol. 2004;44(8):890-900. PMID: 15286093. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15286093/

23. Drake LA, Millikan LE; Doxepin Study Group. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. Arch Dermatol. 1995;131(12):1403-8. PMID: 7492129. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7492129/

24. Simons FE; ETAC Study Group. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(2 Pt 1):433-40. PMID: 10452767. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10452767/

25. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The risk of adverse pregnancy outcome after first trimester exposure to H1 antihistamines: a systematic review and meta-analysis. Drug Saf. 2017;40(2):121-32. PMID: 27878468. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27878468/

26. Church MK, Labeaga L. Bilastine: a new H1-antihistamine with an optimal profile for updosing in urticaria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(9):1447-52. PMID: 28467671. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467671/

27. Mullol J, Bousquet J, Bachert C, Canonica WG, Gimenez-Arnau A, Kowalski ML, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. Allergy. 2008;63 Suppl 87:5-28. PMID: 18339040. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18339040/

28. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. JAMA. 1993;269(12):1532-6. PMID: 8445816. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445816/

29. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(3):CD008596. doi:10.1002/14651858.CD008596.pub2. Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.CD008596.pub2

30. Fit KE, Williams PC. Use of histamine2-antagonists for the treatment of verruca vulgaris. Ann Pharmacother. 2007;41(7):1222-6. PMID: 17535844. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17535844/

31. Yokoo H, Yamamoto E, Masada S, Uchiyama N, Tsuji G, Hakamatsuka T, et al. N-Nitrosodimethylamine (NDMA) formation from ranitidine impurities: possible root causes of the presence of NDMA in ranitidine hydrochloride. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2021;69(9):872-6. doi:10.1248/cpb.c21-00289. PMID: 34470951. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34470951/

32. Schwartz JC. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. Br J Pharmacol. 2011;163(4):713-21. PMID: 21615387. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21615387/

33. Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. Lancet Neurol. 2013;12(11):1068-75. PMID: 24107292. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24107292/

34. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, Karlsson L, McQueen D, Thurmond RL. Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(1):176-83. PMID: 17208599. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17208599/

35. Murata Y, Song M, Kikuchi H, Hisamichi K, Xu XL, Greenspan A, et al. Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of a H4R-antagonist (JNJ-39758979) in Japanese adults with moderate atopic dermatitis. J Dermatol. 2015;42(2):129-39. PMID: 25491792. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491792/

36. Werfel T, Layton G, Yeadon M, Whitlock L, Osterloh I, Jimenez P, et al. Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(5):1830-7. doi:10.1016/j.jaci.2018.07.047. PMID: 30414855. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414855/

37. Máspero J, Cabrera H, Ardusso L, De Gennaro M, Fernández Bussy R, Galimany J, et al. Guía argentina de urticaria y angioedema. Medicina (B Aires). 2014;74 Supl 1:1-53. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000600001

38. Camelo-Nunes IC. Novos anti-histamínicos: uma visão crítica. J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S173-80. doi:10.1590/S0021-75572006000700007. Disponible en: https://www.scielo.br/j/jped/a/6mzF3rYGzDr878pzkPvYgVJ/?lang=pt

39. Criado PR, Criado RFJ, Maruta CW, Machado Filho CA. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. An Bras Dermatol. 2010;85(2):195-210. doi:10.1590/S0365-05962010000200010. Disponible en: https://www.scielo.br/j/abd/a/r4BhwWR3fDgZSLPpKV8N3rg/?lang=pt

©2026 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).