COVID Persistente y reducción de eventos trombóticos en pacientes tratados con antihistamínicos: un estudio observacional.

Puigdellívol-Sánchez A[123], Arévalo-Genicio A[2], García-Arqué MC[4], Gragea-Nocete M[5], Lozano-Paz C[1], Moro-Casasola V[1], Pérez-Díaz C[4], Valls-Foix R[1], Marta González-Salvador[6], Roca-Puig R[6], Llistosella M[7]

[1]CAP Anton de Borja-Centre Universitari, Consorci Sanitari de Terrassa (CST), c/Marconi-Cantonada Edison s/n, 08191 Rubí.

[2]CAP Dr. Joan Planas (CST), Av. Pau Casals, 12, 08755 Castellbisbal.

[3]Unidad de Anatomía y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universitat de Barcelona, c/Casanova 143, 08036 Barcelona.

[4]CAP St. Genís (CST), Carrer Miquel Mumany 11, 08191 Rubí, Spain.

[5]CAP St. Llàtzer-Centre Universitari (CST), c/de la Riba 62, 08221 Terrassa, Spain.

[6]Hospital de Terrasa-Hospital Universitari (CST), Carretera de Torrebonica s/n, 08227 Terrassa, Spain.

[7]CAP Can Roca (CST), c/Fàtima 18, 08225 Terrassa, Spain.

Antecedentes

Los primeros indicios obtenidos en una residencia de ancianos de Yepes (Toledo, España) indicaron que la combinación de antihistamínicos con azitromicina prevenía las muertes y hospitalizaciones durante la primera ola de COVID-19 (1). Más adelante se observó ausencia de COVID persistente en los pacientes así tratados en atención primaria (2). Posteriormente, los datos del Consorci Sanitari de Terrassa (CST) mostraron que los pacientes que tomaban antihistamínicos de forma crónica presentaban una reducción significativa de los ingresos hospitalarios y de la mortalidad (3). Sin embargo, se detectó un preocupante aumento de la incidencia de COVID persistente (2-5 %) tras la tercera infección, así como una duplicación de las tasas de trombosis en pacientes mayores de 60 años (4).

Objetivo

Este estudio tuvo como objetivo determinar si la prescripción crónica de antihistamínicos se asociaba con una reducción del síndrome de COVID persistente y de los episodios trombóticos.

Se presentan resultados publicados en 2026 sobre COVID persistente y antihistamínicos (eventos hasta 2025) y resultados preliminares del incremento de los diferentes subtipos de eventos cardiovasculares hasta octubre de 2026.

Métodos

Se analizaron datos anonimizados de la población del CST (n = 196.515, a 26 de octubre de 2026). Las variables incluidas fueron la edad, el sexo, el uso crónico de antihistamínicos, el número de tratamientos crónicos (nT), el estado de vacunación frente a la COVID-19, los antecedentes de infección por SARS-CoV-2, la incidencia de COVID persistente (LC) y los episodios trombóticos agregados. Las odds ratios (OR) se calcularon mediante pruebas de chi-cuadrado.

Se han cuantificado los eventos cardiovasculares hasta octubre de 2026 (tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, cardiopatía isquémica, así como ictus isquémico y hemorrágico) y su relación con el sexo, edad, vacunación, infección previa, polifarmacia y tratamiento con antihistamínicos.

Resultados

Hasta 2025, La prevalencia de COVID persistente aumentó progresivamente con cada infección sucesiva en el grupo que no tomaba antihistamínicos (5). No se encontraron diferencias significativas en el grupo tratado con antihistamínicos, en el que no se registró ningún caso de COVID persistente entre los 52 pacientes con tres infecciones documentadas.

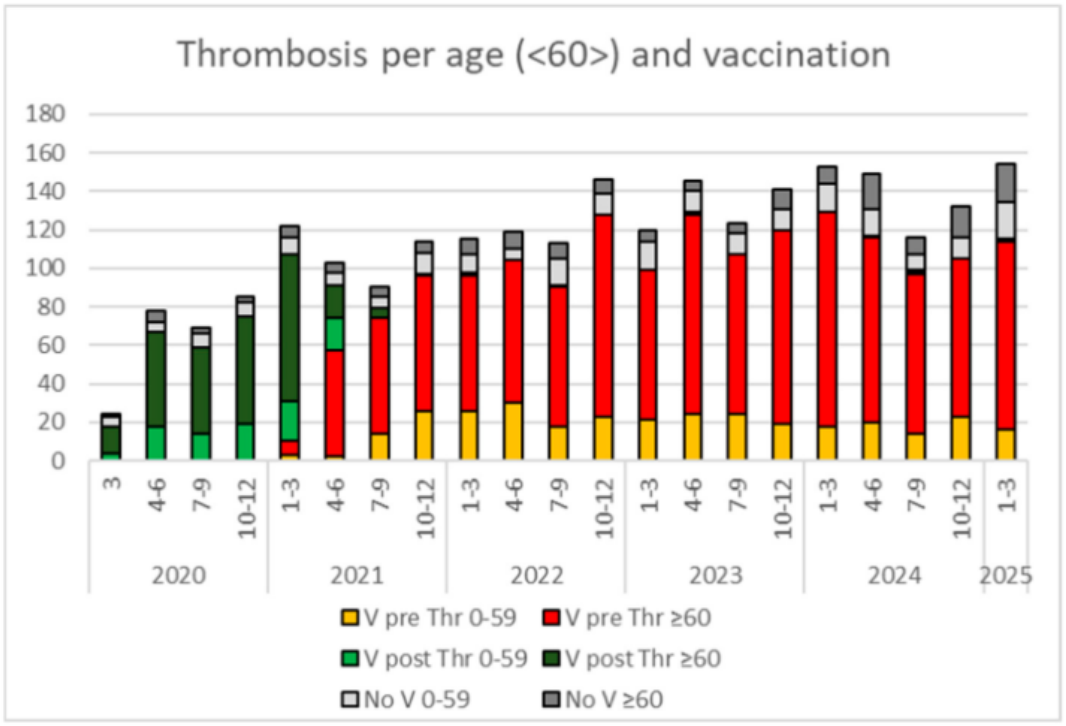
Table 1.

Analysis of Long COVID (LC) in relation to vaccination status and number of SARS-CoV-2 infections (n inf) among patients on chronic medication (nT > 1). The Odds ratio (OR) and confidence intervals (CI) of 95% for the percentage of patients presenting with Long COVID (%LC) are shown for parameters in the same row, comparing groups receiving antihistamine treatment (AntiHm) or not (No AntiHm), stratified by n inf and by whether vaccination was received before (V pre-inf) or after (V post-inf) the first infection. A more detailed analysis, stratified by increasing number of chronic medications, is provided in File S1.

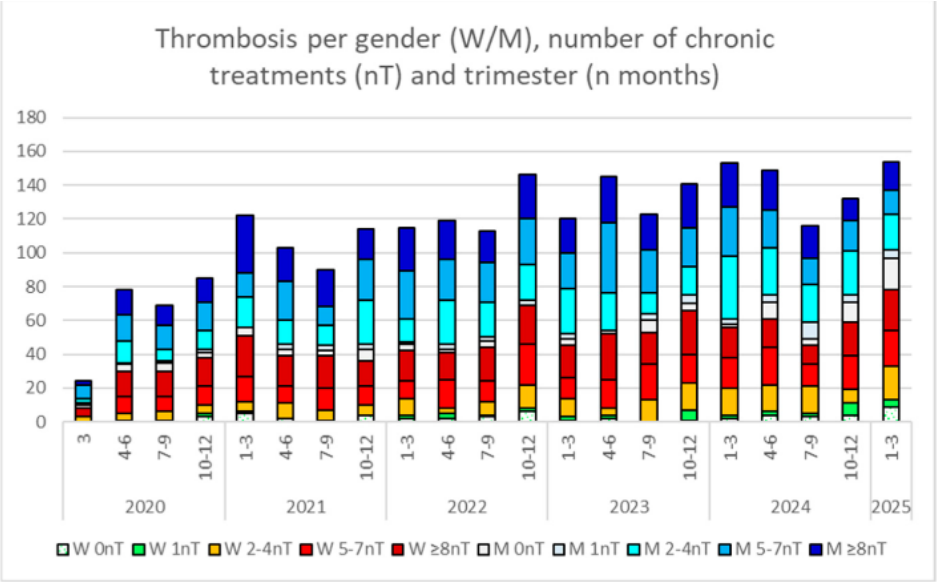
		No AntiHm			AntiHm			OR %LC No AntiHm/ /AntiHm (CI 95%)	*p*
V	n inf	inf no LC	LC	%LC/ /(LC + inf no LC)	inf no LC	LC	%LC/ /(LC + inf no LC)		
	1								
V pre-inf		9806	51	0.5%	1526	12	0.8%	0.66 (0.35–1.24)	0.09
V post-inf		3478	94	2.7%	556	13	2.3%	1.16 (0.64–2.08)	0.31
No V		4786	42	0.9%	794	6	0.8%	1.16 (0.49–2.75)	0.36
	2								
V pre-inf		839	7	0.8%	152	0	0.0%		
V post-inf		808	34	4.2%	158	9	5.7%	0.74 (0.35–1.57)	0.21
No V		485	8	1.6%	115	2	1.7%	0.95 (0.20–4.53)	0.48
	≥3								
V pre-inf		77	2	2.6%	18	0	0.0%		
V post-inf		144	9	6.3%	22	0	0.0%		
No V		49	5	10.2%	10	0	0.0%		

Los episodios trombóticos fueron significativamente menos frecuentes entre los usuarios de antihistamínicos con al menos una prescripción crónica ($p < 0,0001$).

Se presentaron en el mismo artículo resultados publicados sobre aumento de eventos trombóticos desde 2020, según edad, vacunación, sexo y polifarmacia, por trimestres.

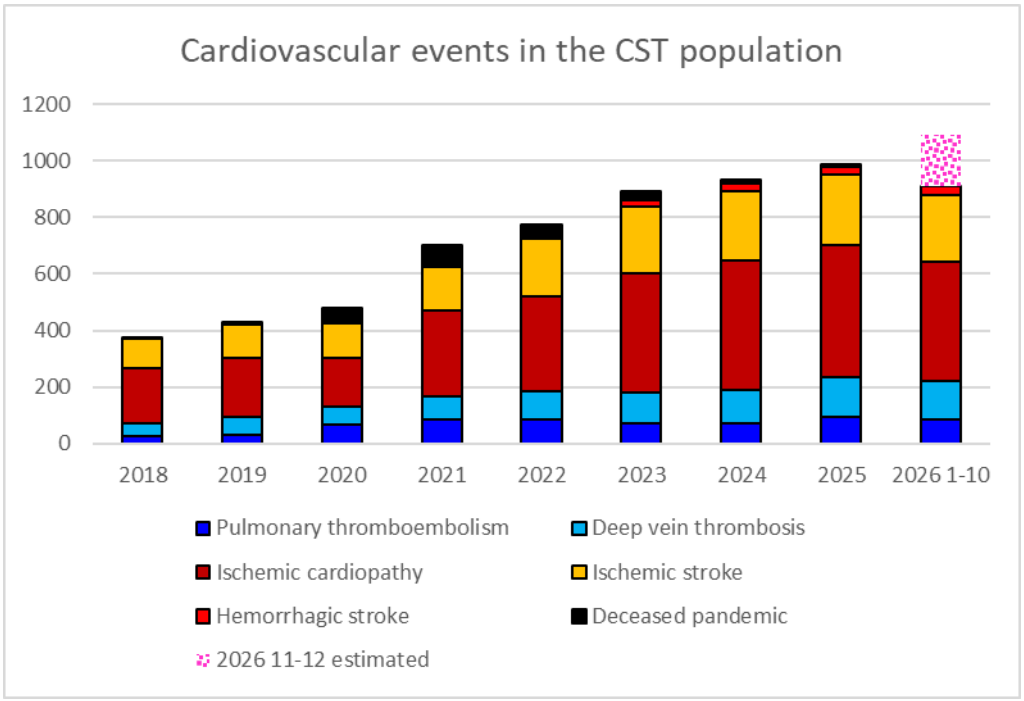


Total number of thrombotic events in relation to trimester (the specific number of months per year is indicated), age over or below 60 years old and vaccination prior (V pre Thr) or after (V post Thr) to the thrombosis, together with non- vaccinated patients (no V).



Total number of thrombotic events, stratified by gender (W, women; M, men), trimester (the specific number of months is indicated), and polypharmacy group (0, 1, 2–4, 5–7, or ≥8 number of chronic treatments [nT]), from the beginning of the pandemic in March 2020 (the first column represents only one month) to March 2025.

Se adjuntan resultados preliminares del aumento de eventos trombóticos por subtipo de evento hasta octubre de 2026. Los eventos cardiovasculares han aumentado tanto en vacunados como no vacunados, siendo más frecuentes en hombres que sufrieron COVID-10 previamente y polimedicados. El tratamiento con antihistamínicos se ha asociado a una disminución significativa de los eventos isquémicos arteriales -cardiopatía isquémica e ictus isquémico- ($p<0.001$) y no significativa de los venosos, siendo neutros en cuanto a la hemorragia cerebral.



Conclusiones

Los resultados sugieren un posible efecto protector de los antihistamínicos frente a los episodios trombóticos (4), atribuible a su efecto antagónico sobre el factor de agregación plaquetario (5). Es necesario un estudio multicéntrico para disponer de más datos sobre el efecto de los antihistamínicos en el síndrome de COVID persistente.

Aunque es necesaria su confirmación mediante ensayos multicéntricos aleatorizados, podría considerarse un enfoque pragmático en cuanto al uso de antihistamínicos en pacientes respiratorios sintomáticos durante las fases iniciales de la infección (6).

Agradecimientos:

Se agradece a la Dra. Mariana Castells, catedrática en la Facultat de Medicina de la Universidad de Harvard, su aportación bibliográfica sobre el efecto de los antihistamínicos en el factor de activación plaquetario.

Bibliografía:

1. Morán Blanco, J.I.; Alvarenga Bonilla, J.A.; Homma, S.; Suzuki, K.; Fremont-Smith, P.; Villar Gómez de Las Heras, K. Antihistamines and azithromycin as a treatment for COVID-19 on primary health care—A retrospective observational study in elderly patients. Pulm. Pharmacol. Ther. 2021, 67, 101989.
2. MoránBlanco, J.I.; Alvarenga Bonilla, J.A.; Fremont-Smith, P.; Villar Gómez de Las Heras, K. Antihistamines as an early treatment for COVID-19. Heliyon 2023, 9, e15772.
3. Puigdellívol-Sánchez, A.; Juanes-González, M.; Calderón-Valdiviezo, A.; Losa-Puig, H.; Valls-Foix, R.; González-Salvador, M.; Lozano-Paz, C.; Vidal-Alaball, J. COVID-19 in Relation to Chronic Antihistamine Prescription. Microorganisms 2024, 12, 2589
4. Arévalo-Genicio, A.; García-Arqué, M.C.; Gragea-Nocete, M.; Llistosella, M.; Moro-Casasola, V.; Pérez-Díaz, C.; Puigdellívol-Sánchez, A.; Roca-Puig, R. Long COVID Syndrome Prevalence in 2025 in an Integral Healthcare Consortium in the Metropolitan Area of Barcelona: Persistent and Transient Symptoms. Vaccines 2025, 13, 905
5. Puigdellívol-Sánchez A, Arévalo-Genicio A, García-Arqué MC, Gragea-Nocete M, Lozano-Paz C, Moro-Casasola V, Pérez-Díaz C, Valls-Foix R, Roca-Puig R, Llistosella M. Long COVID and Reduced Thrombosis in

Antihistamine-Treated Patients: An Observational Study in the Metropolitan Area of Barcelona. Viruses. 2026;18(2):197. doi: 10.3390/v18020197.

6. Sansom, J.E.; Brooks, J.; Burton, J.L.; Archer, C.B. Effects of H1- and H2-antihistamines on platelet-activating factor and bradykinin-induced inflammatory responses in human skin. Clin. Exp. Dermatol. 1996, 21, 33–37.
7. Puigdellívol-Sánchez A, Lozano-Paz C, Valls-Foix R, Morán-Blanco I, Calicó-Bosch I, Castells M. Respiratory Viruses, Self-Diagnosis, Early Treatment and Prophylaxis. Viruses. 2026 Jun 4;18(6):650. doi: 10.3390/v18060650.

8. Estudio inicial de 8 de abril de 2020 ref. 02-20-161-021, ampliado a los efectos de antihistamínicos en población general en 2022 e incluyendo COVID persistente y eventos trombóticos el 24 de febrero de 2025. Clinical trials: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05504057,