



**Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2023**

**ORIGINAL**

## **Cognitive impact of chronic opioid use: A systematic review**

### **Impacto cognitivo del uso crónico de opioides: Una revisión sistemática**

Lara Macedo Soares<sup>1</sup>  , Marcelo Adrián Estrin<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires, Argentina.

**Citar como:** Macedo Soares L, Estrin MA. Cognitive impact of chronic opioid use: A systematic review. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2023; 1:151. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2023151>

**Recibido:** 16-09-2023

**Revisado:** 24-09-2023

**Aceptado:** 01-10-2023

**Publicado:** 10-11-2024

**Editor:** Rafael Romero-Carazas 

#### **ABSTRACT**

**Background:** The impact of chronic opioid use has been linked to a wide range of cognitive disorders, ranging from minor deficits in cognitive abilities such as attention, learning, memory and executive functions. The objective of this work is to carry out a systematic review to investigate the cognitive impact in patients who chronically use opioids and to evaluate the severity of this impact. **Material and methods:** Randomized clinical trials, case-control studies, prospective and retrospective cohorts were evaluated in two databases: PubMed and Cochrane Central. The search in English, Spanish and Portuguese languages of studies carried out in adult humans on chronic use of opioids and their cognitive impact. **Results:** 7 studies were selected, 5 of which the patients used Tramadol and the negative cognitive impact was verified, 1 study with the use of Tapentadol with a positive impact on cognition and 1 study with the use of Hydrocodone with a positive impact on neurocognition of the patients. **Conclusion:** (In conclusion, despite the limitations found here, we consider that tramadol has a negative impact on neurocognition, which does not occur in relation to tapentadol and hydrocodone, which presents an improvement in the quality of life and cognition of patients.

**Keywords:** Analgesics, opioid; Cognition impairments; Cognition dysfunction; Chronic disease; Abuse, substance.

#### **RESUMEN**

**Introducción:** El impacto del uso crónico de opioides se ha relacionado con una amplia gama de desórdenes cognitivos, que abarcan desde deficiencias menores en habilidades cognitivas hasta habilidades como atención, aprendizaje, memoria y funciones ejecutivas. El objetivo del trabajo es realizar una revisión sistemática para investigar el impacto cognitivo en pacientes que usan crónicamente opioides y evaluar la gravedad de ese impacto. **Material y métodos:** Se evaluaron ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y controles, cohortes prospectivas y retrospectivas

en dos bases de datos: PubMed y Cochrane Central. La búsqueda en los idiomas inglés, español y portugués de estudios realizados en humanos adultos en uso crónico de opioides y su impacto cognitivo. Resultados: Se seleccionaron 7 estudios, 5 de los cuales los pacientes hicieron uso de tramadol y fue constatado el impacto cognitivo negativo, 1 estudio con el uso de Tapentadol con impacto positivo sobre la cognición y 1 estudio con el uso de Hydrocodona con impacto positivo en la neurocognición de los pacientes. Conclusión: Como conclusión a pesar de las limitaciones encontradas aquí consideramos que el tramadol tiene un impacto negativo en la neurocognición, lo que no ocurre en relación con el tapentadol y la hydrocodona que presentarán una mejoría en la calidad de vida y cognición de los pacientes.

**Palabras clave:** Analgésicos opiáceos; Alteraciones cognitivas; Disfunción cognitiva; Enfermedad crónica; Abuso de sustancias.

## INTRODUCCIÓN

El término opioide es utilizado para denominar un grupo de drogas con propiedades semejantes al opio. Denominase opiáceo a los derivados naturales y algunos congéneres semisintéticos de los alcaloides del opium, que actúan en receptores opioides. Existen variados agonistas opioides como heroína, morfina, y fentanilo que son considerados altamente adictivos.(1)

Los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  están ampliamente distribuidos en todo el sistema nervioso, los opioides provocan cambios complejos a nivel celular y molecular, disminuyen la percepción del dolor y aumentan la tolerancia a los estímulos dolorosos, otras acciones de los opioides incluyen euforia, sedación, desregulación endocrina, y somnolencia.(2,3) Los opiáceos alteran la regulación del sueño y se asocian con una mala calidad del mismo, las alteraciones observadas incluyen insomnio, depresión respiratoria, apnea del sueño y asimismo trastornos respiratorios. La dependencia fisiológica de los opiáceos puede desarrollarse rápidamente después del uso de estos compuestos, el aumento de la dosis de opioides con el tiempo es una preocupación común y significativa con este grupo de medicamentos.(4,5) Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que los usuarios crónicos de sustancias tienen tasas más altas de deterioro cognitivo que la población general. Numerosas investigaciones han tenido como objetivo investigar el desempeño neurocognitivo de las personas con diversos trastornos por uso de sustancias derivadas del opio.(6)

Se cree que los opioides empeoran el desempeño de las tareas psicomotoras debido a sus efectos sedantes y de embotamiento mental. Como resultado, algunas normas de seguridad actualmente restringen el uso de opioides al conducir o usar equipo pesado.(7)

El uso a largo plazo de opioides plantea preocupaciones sobre posibles efectos cognitivos y psicomotores adversos. El potencial de tales efectos sobre la función cognitiva se sugiere por la presencia de receptores opioides en muchas áreas del cerebro que están involucradas en la atención, la memoria y el aprendizaje y en las tareas cotidianas, como las tareas laborales de rutina y la conducción segura de un automóvil.(8)

Se han observado aumentos drásticos en el número de prescripciones de opiáceos en todo el mundo desde la década de 2000, además, existe la posibilidad de eventos adversos graves tal como define la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, son aquellos con resultado que amenazan la vida de paciente, hospitalización, discapacidad o daño permanente, intervención para prevenir el deterioro permanente, dependencia o abuso de drogas, muerte u otro evento que pone en peligro al paciente o requiere tratamiento para prevenir dichos desenlaces.(9,10)

Los opioides modulan el comportamiento de la microglía, células inmunitarias en el cerebro que median la inflamación, lo que puede contribuir en enfermedades neurodegenerativas, también estos promueven la apoptosis de la microglía y de las neuronas. Toda esa evidencia sugiere que el uso prolongado de

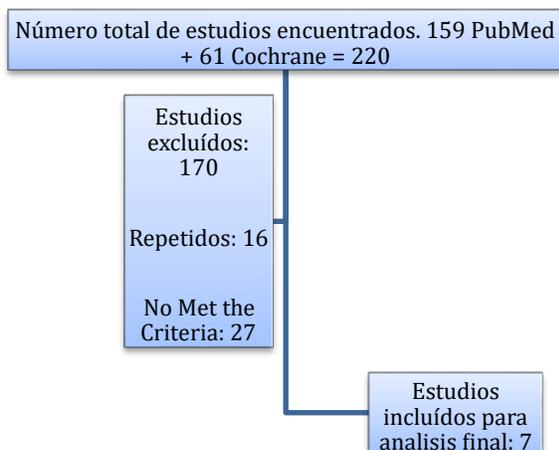
opioides contribuye al deterioro cognitivo.(11)El trastorno por uso de opioides se asocia con disfunción cognitiva y comprender cómo la farmacoterapia puede afectar la cognición es una consideración importante. Numerosas investigaciones han tenido como objetivo investigar el desempeño neurocognitivo de las personas con diversos trastornos por uso de sustancias y la evidencia sugiere que las poblaciones que consumen sustancias difieren con respecto a los deterioros cognitivos específicos.(6,12) En este contexto, la presente revisión sistemática buscará aclarar los efectos del uso crónico de opioides sobre la neuro cognición.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo es una revisión sistemática hecha con una pesquisa en las plataformas digitales, en los idiomas inglés, español y portugués. Fueron usados los siguientes términos Mesh "analgesic", "opioids", "cognitive dysfunction", " cognition impairments", "chronic disease" y " abuse, substance" en dos diferentes bases de datos: PUBMED y COCHANE.

Los criterios de inclusión fueron: Randomized controlled trials, clinical studies y cohortes en inglés, español y portugués, fueron seleccionados los estudios que presentaban uso crónico de opioides y data del impacto neurocognitivo en seres humanos. Los criterios de exclusión fueron: uso agudo del opioide, estudios que usaban otra substancia (cannabis, alcohol) que no fuera opioide, estudios en que los pacientes ya tenían alguna demencia previa al uso de opioides (alzheimer, parkinson o HIV), también fueron excluidos los estudios en que los pacientes tenían alguna enfermedad mental. Os estudios seleccionados deben reportar los elementos del uso crónico de opioides y el impacto cognitivo de su uso crónico.

Algoritmo de la estrategia de búsqueda:



## RESULTADOS

La presente revisión sistemática analizó finalmente 7 estudios sobre uso crónico de opioides y el impacto cognitivo. En algunos estudios el único opioide utilizado fue el tramadol(5,13), que fue el opioide más estudiado, otros estudios muestran una asociación de opioides como morfina, methadona, ketobemidone, buprenorphina y tramadol.(14)

En el estudio de Sjogren et al(14) fueron estudiados 40( cuarenta) pacientes, con edad media de 60 años que recibieron dosis de opioides en promedio de 60mg y fueron comparados en su performance neuropsicologica con 40 personas saludables que no usaban opioides por escalas VAS( visual analogue scales, por CRT( continuos reaction time y PASAT( paced auditory serial audition task, el FTT( finger tapping test. Las funciones testeadas en esas escalas son consideradas funciones cognitivas de orden alta.

En la CRT los pacientes con uso de opioides demostraron menores valores, es decir empeoramiento en ese testeo, en el FTT también obtuvieron resultados negativos, asimismo con la escala PASAT, también tuvieron como efecto adverso mareos, alucinaciones, sedación, prurito, constipación. En el estudio Mullican(15) fueron estudiados

462 pacientes usando tramadol/acetaminopheno y codeína/acetaminofeno, el principal efecto adverso observado fue somnolencia, así como Lee(16) que utilizó tramadol/acetaminofeno y estudió 245 pacientes con efectos adversos como mareo, somnolencia, dolor de cabeza .Bassiony et al(5), un estudio con 100 pacientes en uso de tramadol en que el impacto cognitivo fue avaliado por el MOCA test( Montreal cognitive assessment test, que resultó que todos los pacientes en uso crónico de tramadol, en ese estudio mostraron un uso abusivo(1.125mg/día) tuvieron en todos los dominios cognitivos un empeoramiento significativo, los más afectados fueron la memoria, habilidades visuales y espaciales y fluencia verbal, los pacientes que usaron tramadol tuvieron tres veces más disfunción neurocognitiva que los casos controles En el estudio de Hale et al(17) fueron estudiados 330 pacientes con hidrocodona ER que fueron testeados por el CAPF( clinician assessment of patient function, con el PAF( patient assessment of function, con el BPI-SF( Brief pain inventory short form), Sheehan disability scale(SDS), HPQ-

TABLA 1 ESTUDIOS DEL IMPACTO COGNITIVO EN EL USO CRÓNICO DE OPIOIDES

ESTUDIO, AÑO	Número de pacientes	Opioide	Dosaje	Uso	Impacto	Neurocognitivo
Tipo de neurocognitivo						
impacto/ Efecto adverso						
SJOGREN ET AL, 2000(14)	40	Morfina,	metadona,	ketobemidone,	buprenorphina,	
tramadol	15-300mg	crónico	sí	Mareo, alucinaciones, sedación	somnolencia	
MULLICAN ET AL, 2001(15)	462	Tramadol/acetaminofeno	Codeína/ acetaminofeno	37.5/325mg	crónico	
	sí	Somnolencia				
BABUL ET AL, 2004(13)	124	Tramadol	100-400mg	crónico	sí	Somnolencia
		Mareo				
		Dolor de cabeza				
LEE ET AL, 2013(16)	245	Tramadol/acetaminofeno	75/650mg	crónico	sí	Mareo
		Dolor de cabeza				
		Somnolencia				
BASSIONY ET AL, 2017(5)	100	Tramadol	1.125mg	crónico	sí	Memoria
		Habilidades visuales				
		Habilidades espaciales				
		Fluencia verbal				
HALE ET AL, 2017(17)	330	Hydrocodona ER	30-180mg	crónico	no	-
TARSITANO ET AL, 2019(18)	80	Tapentadol PR	25-500mg	crónico	no	-

SF( World health organization and work performance questionnaire short form), en ese estudio los pacientes tuvieron una mejora en todas las areas como en las actividades generales, habilidades para caminar, trabajar, relacionamientos , ejercitar, en las mediciones de CAPF y PAF no tuvieron diferencias .En el Sheehan disability scale indicó una mejora en el status funcional con el tratamiento con hidrocodona, el estudio demostró una mejora de los pacientes tratados con hidrocodona en el funcionamiento, discapacidad, en la vida y en la productividad, también una mejora en la productividad en el trabajo, vida afectiva y sexual.

El trabajo de Tarsitano et al(18) evaluó como opioide el tapentadol PR en 80( ochenta) pacientes y para evaluar la discapacidad cognitiva usó el MMSE. El testeo en esa escala mostró valores más estables en los pacientes que usaran el tapentadol, sin variabilidad significativa, con mejora para la ansiedad y

depresión, tanto en la evaluación física cuanto en la mental los pacientes tuvieron mejoría con la medicación. Los datos disponibles de esa revisión no permiten que se haga una meta análisis.

**TABLA 1 ESTUDIOS DEL IMPACTO COGNITIVO EN EL USO CRÓNICO DE OPIOIDES**

<i>ESTUDIO, AÑO</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Opioide</i>	<i>Dosaje</i>	<i>Uso</i>	<i>Impacto Neurocognitivo</i>	<i>Tipo de neurocognitivo impacto/ Efecto adverso</i>
<i>SJOGREN ET AL, 2000(14)</i>	40	<i>Morfina, metadona, ketobemidone, buprenorphina, tramadol</i>	<i>15-300mg</i>	<i>crónico</i>	<i>sí</i>	<i>Mareo, alucinaciones, sedación somnolencia</i>
<i>MULLICAN ET AL, 2001(15)</i>	462	<i>Tramadol/acetaminofeno Codeína/ acetaminofeno</i>	<i>37.5/325mg</i>	<i>crónico</i>	<i>sí</i>	<i>Somnolencia</i>
<i>BABUL ET AL, 2004(13)</i>	124	<i>Tramadol</i>	<i>100-400mg</i>	<i>crónico</i>	<i>sí</i>	<i>Somnolencia Mareo Dolor de cabeza</i>
<i>LEE ET AL, 2013(16)</i>	245	<i>Tramadol/acetaminofeno</i>	<i>75/650mg</i>	<i>crónico</i>	<i>sí</i>	<i>Mareo Dolor de cabeza Somnolencia</i>
<i>BASSIONY ET AL, 2017(5)</i>	100	<i>Tramadol</i>	<i>1.125mg</i>	<i>crónico</i>	<i>sí</i>	<i>Memoria Habilidades visuales Habilidades espaciales Fluencia verbal</i>
<i>HALE ET AL, 2017(17)</i>	330	<i>Hydrocodona ER</i>	<i>30-180mg</i>	<i>crónico</i>	<i>no</i>	<i>-</i>
<i>TARSITANO ET AL, 2019(18)</i>	80	<i>Tapentadol PR</i>	<i>25-500mg</i>	<i>crónico</i>	<i>no</i>	<i>-</i>

## DISCUSIÓN

Los opioides son a menudo considerados los grandes responsables de los impactos cognitivos en pacientes tanto en uso reglado como en el abuso de los mismos, por eso la necesidad de estudiar el tema y analizar su impacto. Los estudios con el Tramadol(5,13-16) indican el impacto cognitivo en los pacientes que hacen uso crónico de esa medicación, principalmente y con más impacto Bassiony et al(5) que utiliza para eso el MoCA test( Montreal Cognitive assessment test), trayendo objetivamente que tipo de impacto neurocognitivo presentaron sus pacientes., también hay que resaltar que en el trabajo de Bassiony el dosaje de tramadol diario era de 1.125 mg, un dosaje abusivo de la medicación y en el cual los resultados negativos fueron mucho más intensos que en los otros estudios como ejemplo el de Sjogren et al(14) donde el dosaje máximo fue de 300mg, en ese estudio se puede comprender como fue realizado.

En comparación el estudio de Lee et al(16) en que el abordaje fue un tanto más subjetivo y el tramadol venía asociado al acetaminofeno en un dosaje de 75/650 mg. Las limitaciones de ese trabajo son también en el aspecto de comparación entre testeos de cognición usando respectivamente el MoCA otros usando el MMSE(18) o el Sheehan Disability test(17).

Los distintos hallazgos en que los estudios con tramadol tienen como resultados un impacto neurocognitivo negativo y los estudios más recientes con Hydrocodone(17) y Tapentadol(18) tuvieron un impacto positivo en la neuro cognición, donde hay una mejora global de los pacientes.En el estudio del tapentadol hay que resaltar como limitación el rango etario de los pacientes que tienen un promedio de 80(ochenta) años. Como conclusión a pesar de las limitaciones encontradas aquí consideramos que el tramadol tiene un impacto negativo en la neuro cognición, lo que no ocurre en relación con el tapentadol y la hydrocodona que presentaron una mejoría en la calidad de vida y cognición de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Roberts D, Wolfarth A, Sanchez C, Pehrson AL. Frontal cortex dysfunction as a target for remediation in opiate use disorder: Role in cognitive dysfunction and disordered reward systems. *Prog Brain Res.* 2018;239:179-227.
2. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EKB, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* julio de 2008;101(1):17-24.
3. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* agosto de 2008;8(4):287-313.
4. Toledo-Fernández A, Brzezinski-Rittner A, Roncero C, Benjet C, Salvador-Cruz J, Marín-Navarrete R. Assessment of neurocognitive disorder in studies of cognitive impairment due to substance use disorder: A systematic review. *Journal of Substance Use.* 3 de septiembre de 2018;23(5):535-50.
5. Bassiony MM, Youssef UM, Hassan MS, Salah ElDeen GM, El-Gohari H, Abdelghani M, et al. Cognitive Impairment and Tramadol Dependence. *J Clin Psychopharmacol.* febrero de 2017;37(1):61-6.
6. Aharonovich E, Campbell ANC, Shulman M, Hu MC, Kyle T, Winhusen T, et al. Neurocognitive Profiling of Adult Treatment Seekers Enrolled in a Clinical Trial of a Web-delivered Intervention for Substance Use Disorders. *J Addict Med.* abril de 2018;12(2):99-106.
7. Kristek G, Radoš I, Kristek D, Kapural L, Nešković N, Škiljić S, et al. Influence of postoperative analgesia on systemic inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction after femoral fractures surgery: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* enero de 2019;44(1):59-68.
8. Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage.* octubre de 2003;26(4):913-21.
9. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 de octubre de 2017;10:CD012509.
10. Adams NJ, Plane MB, Fleming MF, Mundt MP, Saunders LA, Stauffacher EA. Opioids and the treatment of chronic pain in a primary care sample. *J Pain Symptom Manage.* septiembre de 2001;22(3):791-6.
11. Dublin S, Walker RL, Gray SL, Hubbard RA, Anderson ML, Yu O, et al. Prescription Opioids and Risk of Dementia or Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* agosto de 2015;63(8):1519-26.
12. Kosten T, Aharonovich E, Nangia N, Zavod A, Akerman SC, Lopez-Bresnahan M, et al. Cognitive performance of patients with opioid use disorder transitioned to extended-release injectable naltrexone from buprenorphine: Post hoc analysis of exploratory results of a phase 3 randomized controlled trial. *Addict Behav.* diciembre de 2020;111:106538.
13. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage.* julio de 2004;28(1):59-71.

14. Sjogren P, Thomsen AB, Olsen AK. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage.* febrero de 2000;19(2):100-8.
15. Mullican WS, Lacy JR, TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther.* septiembre de 2001;23(9):1429-45.
16. Lee JH, Lee CS, Ultracet ER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther.* noviembre de 2013;35(11):1830-40.
17. Hale ME, Zimmerman TR, Ma Y, Malamut R. Evaluation of Quality of Life, Functioning, Disability, and Work/School Productivity Following Treatment with an Extended-Release Hydrocodone Tablet Formulated with Abuse-Deterrence Technology: A 12-month Open-label Study in Patients with Chronic Pain. *Pain Pract.* febrero de 2017;17(2):229-38.
18. Tarsitano A, Cortese M, Barile M, Scarpelli P. Tapentadol prolonged release and the long-term management of chronic musculoskeletal pain in the elderly - focus on anxiety, depression, cognitive status and life quality: the TaPE study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* noviembre de 2019;23(4 Suppl):35-9.

#### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

#### **CONFLICTO DE INTERÉS**

Ninguno.