

Polimorfismos del gen *COMT* y fibromialgia

Sr. Director: Hemos leído con interés el artículo de García Fructuoso et al¹ sobre la posible implicación de polimorfismos del gen *COMT* en la susceptibilidad y la gravedad de la fibromialgia (FM). Algunos aspectos de la metodología empleada y de la relación entre los hallazgos y las interpretaciones de los autores no los compartimos, por lo que desearíamos realizar los siguientes comentarios.

La supuesta relación de los polimorfismos del gen *COMT* con múltiples procesos es un hecho tan ampliamente estudiado como discutido. En parte, el origen de la ausencia de hallazgos objetivos es simple: para establecer una relación unívoca entre un genotipo determinado y un fenotipo, este último debe ser concreto, bien establecido y con la menor cantidad posible de interferencias ambientales. Obviamente, la FM y una serie de enfermedades psiquiátricas²⁻⁴, en las que se ha observado una posible relación con polimorfismos Val158Met, no se caracterizan por ser procesos concretos, objetivos y sin interferencias ambientales. Incluso se han descrito polimorfismos de este gen en el síndrome de fatiga crónica⁵ (con un porcentaje superior al 70% de pacientes que refieren dolor generalizado y presentan más de 11 puntos ACR positivos) y, cómo no, en personas “sanas” con procesamiento anormal del dolor⁶, tabaquismo⁷ y alcoholismo⁸. Éstas son algunas de las razones por las que, antes de investigar las posibles asociaciones genéticas con ciertos procesos, debemos profundizar en establecer con seguridad que estamos ante una enfermedad única y no ante un conjunto variable de síntomas que pueden obedecer a diferentes causas. En este sentido, el análisis de las comorbilidades que presentaban los pacientes estudiados (presencia de depresión o ansiedad, acontecimientos estresantes, consumo de alcohol y fármacos, como antidepresivos, etc.) podría haber explicado parte de los hallazgos observados. La FM es una de las causas principales de dolor crónico generalizado, pese a lo cual un reciente estudio⁹, realizado en una amplia muestra de pacientes con este síntoma (los autores no analizaron las posibles etiologías del dolor, lo que constituye también una seria limitación), no mostró asociación entre el genotipo Met/Met y la susceptibilidad al dolor. Es más, en los varones de la muestra, los resultados sugerían que podría tener un discreto papel “protector” frente al dolor (Met/Met presente, 29,4% frente a Met/Met ausente, 34,7%; $p = 0,04$), un resultado contrario al observado en el artículo de García Fructuoso et al.

La muestra control empleada en el estudio, definida como “110 personas sanas, de la misma proporción de

edad y sexo (45-55 años), sin dolor y sin fatiga” no deja de ser sorprendente, ya que se ha estimado que un tercio de la población española de ese sector poblacional manifiesta presentar dolor crónico¹⁰ y, probablemente, un porcentaje algo inferior referiría tener cansancio. En el supuesto de que la selección de estas personas se hubiera realizado con rigor, la muestra no podría considerarse representativa de la población “normal sana”, sino más bien del sector concreto de población “sin dolor y sin fatiga”, lo que implicaría un evidente sesgo de selección.

En cuanto al establecimiento de la gravedad de la FM mediante el FIQ, cuyo objetivo parece ser exclusivamente judicial, según se comenta en el artículo, consideramos que puede inducir a error, ya que se utilizan variables subjetivas y, como es lógico, la suma de subjetividades no convierte la evaluación en objetiva y, por consiguiente, anula su valor como prueba pericial para establecer o demostrar un determinado grado de incapacidad.

En resumen, aunque los estudios de asociación genética suponen una herramienta imprescindible para el conocimiento de la patogenia de ciertas enfermedades con fenotipos claramente establecidos, en procesos tan complejos como la FM es fundamental el estudio de muestras amplias que permitan realizar un análisis de subgrupos en el que se incluyan las múltiples comorbilidades que, con tanta frecuencia, presentan estos pacientes, así como un exhaustivo examen de su historial, en el que se documente la existencia de episodios estresantes presentes o pasados, el consumo de fármacos, las conductas adictivas, la situación laboral, etc. De otra forma, no se podrá concluir que estamos ante asociaciones genéticas que, de ser ciertas, podrían abrir nuevos e interesantes caminos en la investigación.

Luis Arboleya

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Reumatología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

Bibliografía

- García Fructuoso FJ, Lao Villadóniga JI, Beyer K, Santos C. Relación entre genotipos del gen *COMT* y la gravedad de la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2:168-72.
- Craddock N, O'Donovan M, Owen M. Genes for schizophrenia and bipolar disorder: implications for psychiatric nosology. *Schizophrenia Bull.* 2006;32:9-16.
- Mandelli L, Serretti A, Marino E, Pirovano A, Calati R, Colombo C. Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;7:1-11.
- Freitag CM, Domschke K, Rothe C, Lee YJ, Hohoff C, Gutknecht L, et al. Interaction of serotonergic and noradrenergic gene variants in panic disorder. *Psychiatric Gen.* 2006;16:59-65.
- Goertzel BN, Pennachin C, De Souza Coelho L, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics.* 2006;7:475-83.
- Diatchenko L, Nackley-Neely AG, Slade GD, Bhalang K, Belfer I, Max MB, et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are asso-

- ciated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*. 2006; online [acceso 2 Ago 2006].
7. Li MD. The genetics of nicotine dependence. *Curr Psychiatr Rep*. 2006;8:158-64.
 8. Sery O, Didden W, Mikes V, Pitelova R, Znojil V, Zvolsky P. The association between high-activity COMT allele and alcoholism. *Neuroendocrinology Lett*. 2006;27:231-5.
 9. Hagen K, Pettersen E, Stovner LJ, Skorpen E, Zwart JA. No association between chronic musculoskeletal complaints and Val158Met polymorphism in the Catechol-O-methyltransferase gene. The HUNT study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;4:7-40.
 10. Catalá E, Reig E, Artés M, Aliaga L, López JS, Segú JL. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain*. 2002;6:133-40.