

# **Relación entre genotipos del gen COMT y la severidad de la fibromialgia.**

Garcia-Fructuoso FJ<sup>1\*</sup>, Lao-Villadóniga JI<sup>2</sup>, Beyer K<sup>3</sup>, Santos, C<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología, Clínica CIMA, Barcelona.

<sup>2</sup>Departamento de Genética Molecular, Laboratorios Dr.Echevarne, Barcelona.

<sup>3</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona  
Department de Patologia, Barcelona.

<sup>4</sup>CIRN / Departamento de Biología, Universidade dos Açores, S. Miguel (Açores),  
Portugal

Correspondencia:

Dr.Ferran J.García

Servicio de Reumatología

Clínica CIMA

Paseo Manuel Girona, 33. 08034 Barcelona (España).

Correo electrónico: [ferran.garcia@cimaclinic.com](mailto:ferran.garcia@cimaclinic.com)

## Resumen

### Fundamento y objetivo

Determinar la posible relación entre los genotipos Val158Met del gen COMT y la severidad del síndrome de fibromialgia (FM).

### Pacientes y método

El estudio incluyó 110 pacientes de edades comprendidas entre 45 y 55 diagnosticados de FM (ACR 1990) y 110 muestras de controles sanos sin dolor ni fatiga anormal (Banco Nacional de ADN). Como medida de gravedad de la fibromialgia se utilizó el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ), estableciéndose el valor  $FIQ \geq 70$  para determinar FM severa, criterio que cumplieron el 35,5% de pacientes. Los polimorfismos se analizaron mediante técnicas de PCR estándar. Todos los grupos cumplían el equilibrio de Hardy-Weinberg.

### Resultados

La frecuencia del genotipo Met/Met es más baja en controles (20,9 %) que en casos (34,5 %) mientras que la de Val/Val es más alta en controles (30,9 %) que en casos (20,0 %), siendo las diferencias observadas significativas ( $p=0.048$ ). Los valores medios de FIQ son más altos en los genotipos Met/Met (71.67) y Val/Met (68.27) y más bajos en el genotipo Val/Val (58.93). El test de Tukey de comparaciones múltiples indica que los valores de FIQ presentan diferencias significativas cuando se compara Met/Met / Val/Val (Tukey,  $p<0.001$ ) y Val/Val / Val/Met (Tukey,  $p=0.003$ ).

### Conclusiones

Nuestros resultados parecen indicar que el genotipo Met/Met está asociado a cuadros clínicos de FM más graves.

Palabras clave: fibromialgia, genética, Catecol O-Metiltransferasa (COMT), índice de severidad de la enfermedad, polimorfismo.

# Relationship between genotypes of the COMT gene and the severity of fibromyalgia.

## Abstract

### Introduction

We determine the possible relationship between the Val158Met genotypes of the COMT gene and the severity in fibromyalgia (FM) syndrome.

### Patients and methods

The study included 110 patients aged between 45 and 55 diagnosed with FM (ACR 1990) and 110 control samples with no pain and no abnormal fatigue (National DNA Bank –Spain-). In order to measure the severity of the fibromyalgia, the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was used, establishing the value  $FIQ \geq 70$  in order to determine severe FM, a criteria met by 35.5% of patients. The polymorphisms were analysed using standard PCR techniques. All the groups met the Hardy-Weinberg equilibrium.

### Results

The frequency of the Met/Met genotype is lower in controls (20.9 %) than in cases (34.5 %) whereas the Val/Val genotype is higher in controls (30.9 %) than in cases (20,0 %), with significant observable differences ( $p=0.048$ ). The average FIQ values are higher in the Met/Met genotypes (71.67) and Val/Met genotypes (68.27) and lower in the Val/Val genotype (58.93). Tukey's multiple comparison test indicates that the FIQ values present significant differences when a comparison is made of Met/Met / Val/Val (Tukey,  $p<0.001$ ) and Val/Val / Val/Met (Tukey,  $p=0.003$ ).

### Conclusions

Our results appear to indicate that the Met/Met genotype is associated with more serious FM symptoms.

Keywords: fibromyalgia, genetics, Catechol O-Methyltransferase (COMT), Illness Index Severity, polymorphism.

## Introducción

Los estudios realizados en los últimos años han confirmado la observación clínica de que existen grandes diferencias individuales en la sensibilidad y tolerancia a la sensación dolorosa. Hoy la evidencia apunta a que estas variaciones fenotípicas son el reflejo de diferencias a nivel genético<sup>1</sup>.

La fibromialgia (FM) se define, según los criterios de clasificación de caso del American College of Rheumatology de 1990, como un síndrome de dolor generalizado de más de tres meses de evolución y que, a la palpación digital con una fuerza de 4 Kg., revela unos puntos dolorosos característicos<sup>2</sup>. Se asocia frecuentemente a otros procesos como el síndrome de intestino irritable, vejiga irritable, dolor pélvico crónico, cefalea, disfunción temporomandibular, síndrome de piernas inquietas y sensibilidad química múltiple<sup>3</sup>. En España afectaba en el año 2000 al menos a un 2,4% de la población general de forma casi exclusiva a mujeres<sup>4</sup>.

Aunque la causa es desconocida, está ampliamente aceptada la presencia de una alteración en la percepción del dolor siguiendo un modelo complejo de "sensibilización central"<sup>5</sup> en el que participarían diversas alteraciones en la respuesta del eje Hipotálamo-Hipofisario-Suprarrenal<sup>6</sup> y una regulación anormal del Sistema Nervioso Simpático<sup>7</sup>. El enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) interviene de forma significativa en la inactivación de las catecolaminas, a través de la transferencia de un grupo metilo de la S-Adenosilmetionina a la dopamina, noradrenalina y adrenalina y secundariamente la síntesis de neuropéptidos como las dinorfinas, betaEndorfinas y encefalinas<sup>8</sup>. El gen codificador del enzima tiene el mismo nombre (COMT) y se ubica en el cromosoma 22, en concreto en la región 22q11.1-22q11.2. Este gen (GenBank Nº: Z26491) contiene un polimorfismo en el codón 158 con la sustitución de la base purínica Guanina por Adenosina. Esta transición de un solo nucleótido condiciona el reemplazo del aminoácido Valina (Val) por Metionina (Met) en el enzima que codifica el gen, dando lugar al llamado Val158Met (rs4680). Es ampliamente aceptado que la variación genética en el codón 158 del gen COMT es la principal causa de alteración de la función enzimática en humanos. Los genotipos y los alelos COMT se relacionan con los niveles de actividad enzimática del enzima COMT, de tal forma que el genotipo Val/Val condiciona la máxima actividad (COMT H-H), Val/Met la intermedia (COMT H-L) y Met/Met la más baja (COMT L-L, de 3 a 4 veces menor actividad)<sup>9</sup>. La distribución de estos genotipos ha sido analizada en diversas poblaciones (OMIM [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)).

Tanto los genotipos del gen COMT como los alelos y determinados haplotipos han sido relacionados con diversas enfermedades y circunstancias clínicas, como los trastornos de ansiedad, la migraña, la adicción a la nicotina y las respuestas alteradas en la metabolización de algunos fármacos antidepresivos, entre otras, así como con la sensibilidad al dolor en personas sanas<sup>1 8</sup> y con la FM<sup>10-12</sup>, en cambio no parecen tener relación con modelos reconocidos de dolor neuropático<sup>13</sup>.

La agregación familiar de la FM ha sido puesta de manifiesto a través de muchos estudios y sugiere que dicha agregación es debida esencialmente a factores genéticos<sup>14-16</sup>.

La estratificación de la severidad de la FM, su pronóstico y el intento de clasificación en subgrupos han adquirido especial relevancia<sup>17</sup> ante la habitual utilización de criterios de clasificación de casos como criterios de diagnóstico clínico<sup>18</sup> y la alta prevalencia del síndrome en un contexto de masiva reivindicación jurídico-social.

El Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (Fibromyalgia Impact Questionnaire - FIQ) es un cuestionario autoadministrado de muy rápida realización (3-5 minutos) que constituye el "patrón de oro" en la valoración de la severidad del impacto del síndrome en un enfermo concreto en un momento dado<sup>19;20</sup>, valorándose características como: dolor, fatiga, capacidad de trabajo (externo o doméstico), discapacidades, sensación de bienestar, rigidez, ansiedad y depresión, a través de 10 escalas que se valoran independientemente o en conjunto de forma homogénea del 0 al 100 (máxima afectación), mediante una fórmula actualizada en 2002 que lo permite incluso si el paciente no responde a todas las cuestiones<sup>21</sup>.

El presente trabajo analiza la relación entre FM y genotipos COMT desarrollando la hipótesis de que determinados genotipos que condicionan baja actividad enzimática pueden tener relación con la severidad de la FM medida con el valor absoluto del FIQ.

## Pacientes y Métodos

### **Casos / controles**

Para este trabajo de casos y controles, que cumple las normas éticas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, incluyendo las de Edimburgo de 2000, se seleccionaron 110 pacientes (103 mujeres y 7 varones), de edades comprendidas entre 45 y 55 años, diagnosticados en base a los criterios de 1990 del American College of Rheumatology<sup>2</sup> que acudieron a nuestro servicio de reumatología (Clínica CIMA) de forma sucesiva y prestaran su consentimiento informado por escrito para el estudio.

Como controles se solicitaron muestras de ADN de 110 personas sanas, sin dolor y sin fatiga (en base a los cuestionarios del Banco Nacional de ADN), de la misma franja de edad y proporción de género al Banco Nacional de ADN (Universidad de Salamanca –España- [www.bancoadn.org](http://www.bancoadn.org)).

El Comité Ético del Banco Nacional de ADN aprobó el estudio en fecha 25/11/2005 con el número 0002 de su protocolo.

### **Genotipado**

El ADN se extrajo de las células de sangre periférica de los enfermos utilizando un kit Quiamp (Quiagen-Alemania) y se recibió ya extraído en los controles sanos procedentes del Banco Nacional de ADN.

Los genotipos COMT Val158Met se determinaron mediante amplificación por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) utilizando métodos ya exhaustivamente<sup>22</sup>. La PCR se realizó sobre un volumen total de reacción de 25 µl conteniendo 1 TAQ buffer (Boehringer Mannheim) , 2 µCi ( $\alpha^{33}\text{P}$ ) dCPT (New England Biolabs), 200 uM dNTPs (250 µM dATP, dGTP y dTTP y 25 µM dCPT), 1µM de iniciadores (5'-GCC CGC CTG CTG TCA CC-3' y 5'-CTG AGG GGC CTG GTG ATA GTG-3') directo e inverso respectivamente, 2 unidades de Taq ADN polimerasa (Boehringer Mannheim) y 100 ng de ADN genómico. La PCR se realizó siguiendo ciclos estándar para desnaturalización, alineación y amplificación (5' a 94°C seguido de 35 ciclos de 30' a 95°C, 30' a 55°C y 40' a 72°C). Para la digestión del fragmento resultante de 238 pares de bases se utilizó NlaIII como enzima de restricción (New England Biolabs) durante un mínimo de 3 horas a 37°C de los productos amplificados. Los fragmentos de restricción se diluyeron y se separaron por electroforesis en gel de agarosa al 3% a temperatura ambiente, se visualizaron bajo luz ultravioleta y se codificaron de acuerdo con la longitud del producto de la PCR. Todas las detecciones se realizaron por duplicado para asegurar su reproductibilidad y minimizar posibles errores y se incluyó un control negativo en cada prueba.

Se solicitó a los pacientes que cumplimentasen el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ) en su versión validada en castellano<sup>23</sup> y se cuantificó por dos evaluadores para minimizar cualquier posible error, el resultado total del mismo con la corrección del 2002, en base a una escala 0-100, siendo 100 la máxima afectación. Todos los pacientes seleccionados cumplimentaron el cuestionario y permitieron la realización de la extracción de sangre. Todas las muestras de sangre pudieron ser procesadas y se extrajo suficiente ADN para el estudio.

Se tabularon los genotipos COMT en los controles y genotipos y valor total FIQ en los casos. Se utilizó el valor recomendado de corte de FIQ  $\geq 70$  para calificar al paciente como “severamente afectado”<sup>21</sup>.

### **Análisis Estadístico**

Las frecuencias genotípicas de los grupos considerados Control, Casos, Casos FIQ<70 y Casos FIQ $\geq 70$  fueron utilizadas en los tests exactos<sup>24</sup>, que permiten evaluar la conformidad con las premisas del equilibrio de Hardy-Weinberg y también en la realización de los tests exactos de diferenciación entre grupos<sup>25</sup>. Estos análisis fueron efectuados utilizando el programa Arlequín V.3<sup>26</sup>.

Para el estudio y comparación de los valores de FIQ entre genotipos, se ha evaluado, en primer lugar, si la variable FIQ sigue una distribución normal. Posteriormente se han utilizado medidas descriptivas, acompañadas de comparaciones entre grupos. Dichas comparaciones se han efectuado por intermedio del ANOVA seguido del test de Tukey para comparaciones múltiples. Para la realización de estos análisis se ha utilizado el programa estadístico SPSS V. 12.01 (SPSS inc., 2003).

En todos los análisis fue considerado un nivel de significación del 5%.

## **Resultados**

### **Caracterización del polimorfismo COMT Val158Met en controles y casos**

La tabla 1 muestra las frecuencias de los genotipos del polimorfismo COMT Val158Met en controles y casos, considerando el total de individuos y separados por grupo FIQ<70 y FIQ $\geq 70$ . En todos los grupos y subgrupos considerados las frecuencias están de acuerdo con el teórico previsto por el equilibrio de Hardy-Weinberg (Control:  $p=0.848$ ; Casos:  $p=0.442$ ; Casos FIQ<70:  $p=0.477$ ; Casos FIQ $\geq 70$ :  $p=0.690$ ).

Como se observa en la tabla 1, la frecuencia de Met/Met es más baja en controles (20,91 %) que en casos (34,55 %) mientras que la de Val/Val es más alta en controles (30,91 %) que en casos (20,00 %), siendo las diferencias observadas significativas (Tabla 2). Asimismo, puede observarse que hay diferencias entre casos FIQ<70 y FIQ $\geq 70$  que también son significativas (Tabla 2), siendo la frecuencia de Met/Met casi el doble en caso con FIQ $\geq 70$ . La comparación Control/Casos FIQ<70 evidencia la

semejanza de las frecuencias de los dos grupos (Tabla 2), al revés de la comparación Control/Casos FIQ $\geq$ 70 que demuestra la existencia de diferencias significativas en las frecuencias de los dos grupos (Tabla 2).

### **Relación entre genotipo COMT y valor de FIQ**

El valor de FIQ sigue una distribución normal tanto si se analiza globalmente como para cada genotipo (Kolmogorov-Smirnov, total: Z=1.242, p=0.091; Met/Met: Z=0.816, p=0.519; Val/Met: Z=1.053, p=0.217; Val/Val: Z=0.642, p=0.804).

En la tabla 3 se presentan las estadísticas descriptivas para la variable FIQ teniendo en cuenta los diferentes genotipos. Como se puede observar los valores medios de FIQ son más altos en los genotipos Met/Met (71,67) y Val/Met (68,27) y más bajos en el genotipo Val/Val (58,00). La comparación de éstos entre los genotipos indica que hay diferencias en los valores de FIQ por lo menos entre dos de los genotipos (ANOVA, F=9.807; p<0.001) y la utilización del test de Tukey de comparaciones múltiples indica que los valores de FIQ presentan diferencias significativas cuando se compara Met/Met / Val/Val (Tukey, p<0.001) y Val/Val / Val/Met (Tukey, p=0.003).

Como se desprende del análisis de los intervalos de confianza (Fig. 1), es improbable que la media de FIQ del genotipo Val/Val tenga un valor superior a 70, mientras que para los genotipos Val/Met y particularmente Met/Met esta probabilidad es más elevada. Una impresión gráfica más amplia puede obtenerse con la observación de la figura 2 que relaciona la distribución de los valores del FIQ con los diferentes genotipos detectados.

## **Discusión**

La alta prevalencia de la FM hace de este síndrome un problema socio-sanitario complejo<sup>27</sup> sobre el que, independientemente del gran interés que ha suscitado en los últimos años en muchos grupos investigadores, existen grandes lagunas de conocimiento. Se formulan hipótesis que intentan explicar en todo o en parte los mecanismos fisiopatogénicos del síndrome que, según todo parece apuntar, sigue un modelo de enfermedad compleja<sup>28</sup>. En este contexto, diversas comorbilidades, signos y síntomas han sido propuestos dado el interés en estratificar el impacto y la severidad del síndrome para cada paciente.



Nuestro trabajo consolida publicaciones previas<sup>11</sup> en el sentido de que el genotipo homocigoto Met/Met, es significativamente más frecuente en enfermos con FM que en controles, siendo la magnitud de la asociación muy sólida ( $p=0,048$ ).

En segundo lugar, se relaciona de forma significativa ( $p=0,004$ ) el polimorfismo homocigoto Met/Met con altos valores en el FIQ, dato de potencial relevancia clínica.

El mecanismo de incremento de la percepción del dolor por la reducción de la actividad enzimática de la COMT no se conoce, aunque se sugieren esencialmente dos posibilidades, en primer lugar a través de la disminución en la producción de encefalinas en algunas regiones del cerebro, con disminución de la respuesta al estímulo directo de la sustancia P y en segundo lugar mediante la estimulación de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos como resultado de niveles elevados de catecolaminas a nivel del SNC como ocurre en los modelos animales.

En todo caso serán necesarios futuros trabajos para precisar el mecanismo en los humanos, aunque se postula que determinados haplotipos que incluyen SNP's de efecto sinónimo pueden tener efectos sobre las proteínas que vayan más allá de los ahora conocidos a través de un mecanismo de sinergia<sup>1</sup>.

Como limitaciones a nuestro estudio citaremos que hubiese sido de interés valorar diferencias entre géneros, cosa que no ha sido posible por la distribución de la muestra. La valoración de la significación estadística de las diferentes escalas del FIQ en relación a los polimorfismos detectados y el diseño de un estudio lineal y prospectivo para determinar el valor pronóstico del genotipo Met/Met respecto a la severidad de la FM serían también, en nuestra opinión, interesantes planteamientos.

## **Conclusiones**

Nuestros resultados parecen indicar que el genotipo Met/Met está asociado a valores de FIQ más elevados.

## **Fondos**

El citado trabajo se ha realizado con recursos económicos de la Fundación para la Fibromialgia y el Síndrome de Fatiga Crónica (<http://www.fundacionfatiga.org>) y de la Fundación Echevarne (<http://www.echevarne.com>).

## **Conflictos de Interés**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación a este estudio o sus resultados.

## **Contribución de los autores**

FJFG tuvo la idea original, actuó como investigador principal durante la ejecución del estudio y en la redacción del manuscrito.

JILV colaboró en el diseño del estudio y junto a KB realizó los análisis de los genotipos.

CS tuvo la responsabilidad del estudio estadístico y su interpretación y colaboró en la redacción del manuscrito en las secciones de estadística.

La redacción final fue aprobada por todos los autores.

## Referencias

1. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum.Mol.Genet.* 2005;14:135-43.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
3. Andreu JL, Sanz J. La fibromialgia y su diagnóstico. *Rev.Clin.Esp.* 2005;205:333-6.
4. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann.Rheum.Dis.* 2001;60:1040-5.
5. Staud R. New evidence for central sensitization in patients with fibromyalgia. *Curr.Rheumatol.Rep.* 2004;6:259.
6. Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum.Dis.Clin.North Am.* 2005;31:187-202.
7. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Curr.Pain Headache Rep.* 2004;8:385-9.

8. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003;299:1240-3.
9. Mannisto PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol.Rev.* 1999;51:593-628.
10. Garcia-Fructuoso, FJ.Procedimiento para la utilización del polimorfismo del gen COMT (catecol-oxi-metiltransferasa) en el pronóstico de la gravedad de la fibromialgia. Boletín Oficial de la Propiedad Industrial 2005; 2:16.Spain.Patent Pend.:ESP200500249.
11. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol.Int.* 2003;23:104-7.
12. Martinez-Lavin M, Ramos Kuri M, Hernandez F. Exploring a genomic basis for fibromyalgia's dysautonomic nature: Catechol-O-methyl transferase (COMT) val-158-met polymorphism. *Arthritis Rheum.* 2004;50:S548.
13. Armero P, Muriel C, Santos J, Sanchez-Montero FJ, Rodriguez RE, Gonzalez-Sarmiento R. COMT (Val158Met) polymorphism is not associated to neuropathic pain in a Spanish population. *Eur.J.Pain* 2005;9:229-32.
14. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50:944-52.

15. Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z.Rheumatol.* 1998;57 Suppl 2:61-2.
16. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J.Rheumatol.* 1999;26:408-12.
17. Staud R. Predictors of clinical pain intensity in patients with fibromyalgia syndrome. *Curr.Pain Headache Rep.* 2005;9:316-21.
18. Wolfe F. Stop using the American College of Rheumatology criteria in the clinic. *J.Rheumatol.* 2003;30:1671-2.
19. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2005;23:S154-S162.
20. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J.Rheumatol.* 1991;18:728-33.
21. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2005;23:S154-S162.
22. Daniels JK, Williams NM, Williams J, Jones LA, Cardno AG, Murphy KC et al. No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol O-methyltransferase activity. *Am.J.Psychiatry* 1996;153:268-70.

23. Rivera J, Gonzalez T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2004;22:554-60.
24. Guo S, Thompson E. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics* 1992;48:361-72.
25. Raymond M, Rousset F. An exact test for population differentiation. *Evolution* 1995;49:1280-3.
26. Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin ver. 3.0: An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online* 2005;1:47-50.
27. Villanueva V, Valia J, Cerda G. Fibromialgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión. *Rev.Soc.Esp.Dolor* 2004;11:50-63.
28. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.

## **TABLAS**

Tabla 1 - Frecuencias de los genotipos del polimorfismo COMT Val158Met en controles y casos, considerando el total de individuos y separados por grupo FIQ<70 y FIQ≥70.

Genotipos	Control		Casos		Casos FIQ<70		Casos FIQ≥70	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Val/Val	34	30,91	22	20,00	20	28,17	2	5,13
Val/Met	53	48,18	50	45,45	32	45,07	18	46,15
Met/Met	23	20,91	38	34,55	19	26,76	19	48,72

Tabla 2 – Resultados de los tests exactos de diferenciación (valores de p), aplicados para comparar las frecuencias genotípicas entre grupos.

	Control	Casos	Casos FIQ≥70	Casos FIQ<70
Control	-			
Casos	0.04841	-		
Casos FIQ≥70	0.00020	0.05393	-	
Casos FIQ<70	0.68095	0.36208	0.00421	-

## FIGURAS

Figura 1 – Representación gráfica de los intervalos de confianza de la media de FIQ para cada uno de los genotipos de COMT.

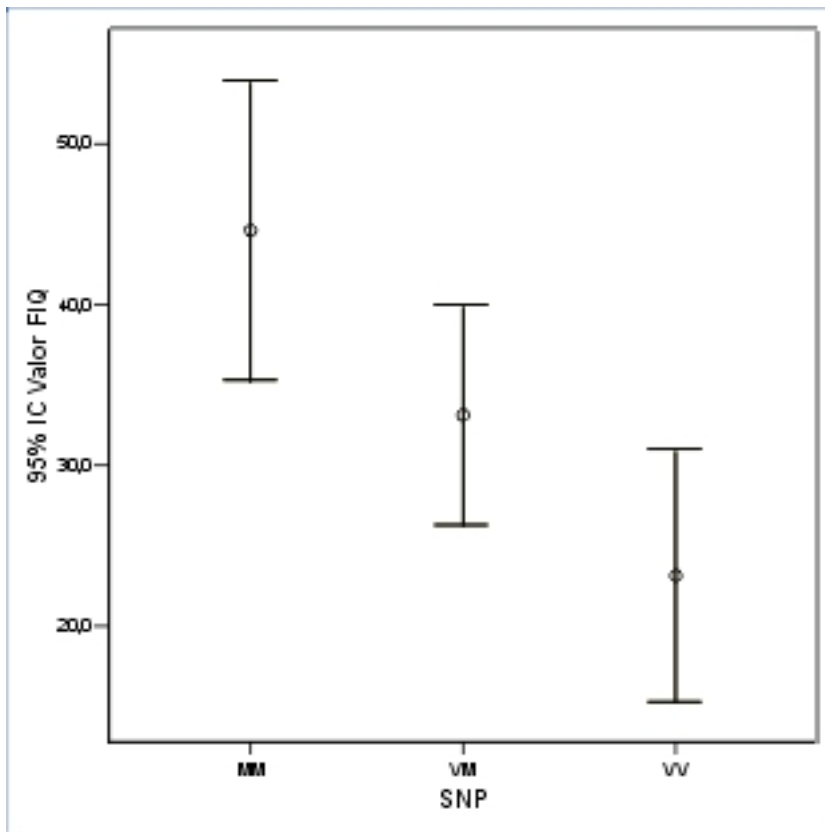


Figura 2 - Distribución de los valores del FIQ y genotipos detectados.



