



ORIGINAL

Estudio de casos y controles sobre hiperlaxitud articular generalizada en escolares con trastornos digestivos funcionales según los criterios de roma IV en español



Carlos Alberto Velasco-Benítez^{a,*}, Ángeles Ruiz-Extremera^b y Miguel Saps^c

^a Universidad del Valle. Cali, Colombia. Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública. Universidad de Granada, Granada, España

^b Universidad de Granada, Granada, España

^c University of Miami, Miami, USA

Recibido el 25 de enero de 2019; aceptado el 8 de abril de 2019

Disponible en Internet el 17 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Trastornos digestivos funcionales;
Hiperlaxitud articular generalizada;
Niños

Resumen

Introducción: En niños, los resultados que muestran asociación entre la presencia de hiperlaxitud articular generalizada (HAG) y trastornos digestivos funcionales (TDF) son limitados y polémicos.

Objetivo: Determinar la asociación entre HAG y TDF y la búsqueda de factores de riesgo para la HAG en niñas de una Institución Educativa Pública de Tuluá, Colombia.

Pacientes y métodos: Las escolares completaron el Cuestionario de Roma IV para identificar TDF. Cada niña con diagnóstico de algún TDF fue apareado con control sano de la misma edad. La laxitud articular se evaluó según el puntaje de Beighton y se consideró HAG cuando fue ≥ 4 . Se comparó la prevalencia de HAG en niñas con y sin TDF.

Resultados: En el estudio participaron 921 niñas entre los 10 y 18 años de edad. Doscientas diecinueve (23,8%) niñas presentaron algún TDF. Fueron analizadas 169 niñas con TDF y 169 niñas controles sanas. No hubo diferencias significativas en la HAG entre las niñas con y sin diagnóstico de algún TDF (OR=1,12 IC95%=0,71-1,77 p=0,5838) ni se presentaron factores de riesgo.

Conclusión: En este estudio no se logró determinar asociación entre HAG y la presencia de TDF, ni ningún factor de riesgo.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosavelasco@correo.ugr.es (C.A. Velasco-Benítez).

KEYWORDS

Functional gastrointestinal disorders;
Generalised joint hypermobility;
Children

Case-Control Study On Generalised Joint Hypermobility In Schoolchildren With Functional Gastrointestinal Disorders According To Rome IV Criteria In Spanish

Abstract

Introduction: Although results show an association between the presence of generalised joint hypermobility (GJH) and functional gastrointestinal disorders (FGIDs) in children, they are limited and controversial.

Objective: To determine the association between GJH and FGIDs and the search for risk factors for GJH in girls from a Public Educational Institution of Tuluá, Colombia.

Patients and methods: The students completed the Rome IV Questionnaire to identify FGIDs. Each girl with a diagnosis of some FGIDs was matched with a healthy control of the same age. Joint laxity was assessed according to the Beighton score and was considered as GJH when it was ≥ 4 . The prevalence of GJH was compared in girls with and without FGIDs.

Results: Out of a total of 921 girls between 10 and 18 years of age that participated in the study, 219 (23.8%) of them had some FGIDs. The analysis was performed on a total of 169 girls with FGIDs and 169 healthy control girls. There were no significant differences in GJH between girls with and without a diagnosis of some FGIDs (OR=1.12; 95% CI; 0.71-1.77, P=.5838), nor were there any risk factors.

Conclusion: In this study, no relationship or any risk factor was found between GJH and the presence of FGIDs.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hiperlaxitud articular generalizada (HAG) es definida como un aumento de la movilidad en varias articulaciones, determinada por aumento de la elasticidad del tejido conectivo¹. Epidemiológicamente se utiliza la prueba de Beighton para identificar la HAG², la cual ha demostrado una reproducibilidad de moderada a alta^{3,4}, además, proporciona como auto-informe una evaluación válida y confiable⁵. La prevalencia de HAG en niños, con un puntaje de Beighton $\geq 4/9$ está entre un 19,2% y 58,9%⁶⁻¹⁰, estando asociada al sexo femenino⁹⁻¹¹ a la menor edad^{2,8,10,12-14}, a la raza no caucásica¹⁰, a malnutrición^{6,9,13} a mayor actividad física^{6,9} a mayor estado socioeconómico⁶ y a mayor grado universitario materno⁹. La prevalencia de trastornos digestivos funcionales (TDF) en niños entre los 4 y 18 años de edad, según los actuales criterios de Roma IV, está entre un 21.2% y 25.0%, siendo los más frecuentes el estreñimiento funcional y la dispepsia funcional^{15,16}.

En adultos, se ha demostrado que los síntomas digestivos funcionales están asociados a HAG, a síndrome de HAG (SHAG) y a síndrome de Ehlers-Danlos del tipo HAG (SED-HAG)¹⁷⁻²⁴. La mayoría de los adultos con SED-HAG reportan síntomas digestivos, entre los más comunes se encuentran dolor epigástrico y estreñimiento²². En niños, los resultados que muestran asociación entre la presencia de TDF y SHAG, son limitados y polémicos^{25,26}. La mayoría de los estudios realizados buscando esta asociación entre TDF y SHAG en niños y adultos, fueron realizados en pacientes que consultaron por síntomas digestivos^{18,19,21-24}. Solo una investigación analizó la asociación entre TDF y SHAG a nivel poblacional²⁴. Este trabajo no encontró asociación entre SHAG y TDF. Esos resultados aún no han sido replicados y hasta el momento,

ninguna investigación analiza esta asociación usando los Criterios de Roma IV. En vista de los recientes trabajos que muestran una asociación entre ciertas glicoproteínas tales como glicoproteína-tenascina-X y las alteraciones de la función gástrica²⁷, se considera importante realizar estudios que permitan demostrar si los TDF y la HAG están asociadas en niños a nivel poblacional, lo que podría explicar una fisiopatología común entre los trastornos del tejido conectivo y los TDF, lo que ayudará a entender la patogenia de los TDF que aún no está totalmente elucidada. Las posibles implicaciones de esta asociación excederían la edad pediátrica ya que un porcentaje de niños con TDF se convierten en adultos con TDF. El objetivo de esta investigación es identificar la asociación entre HAG y TDF y la búsqueda de factores de riesgo para la HAG en niñas de una Institución Educativa Pública de Tuluá, Colombia.

Pacientes y métodos

Estudio de casos y controles pareados llevado a cabo entre el 27 de febrero y el 16 de mayo de 2018, en una Institución Educativa Pública Femenina del municipio de Tuluá, que se encuentra en la región central del Valle del Cauca, Colombia (219.138 habitantes). Inicialmente a niñas entre 10 y 18 años de edad les fue realizado el Cuestionario para Síntomas Digestivos Pediátricos Roma IV en español (QPGS-IV), que ha sido validado previamente por nuestro grupo de investigación²⁸. Fueron excluidas las niñas que presentaron por encuesta trastornos orgánicos. Posteriormente fueron incluidas las niñas que presentaron algún TDF (casos), las cuales fueron apareadas con otras niñas de similar edad y grado escolar, que no reunieron los criterios para presentar algún TDF (controles). A ambos grupos de niñas, les fue

realizada la prueba de Beighton para diagnosticar HAG². Fueron recogidos datos sociodemográficos como raza, edad teniendo en cuenta si eran escolares o adolescentes, antecedentes de TDF en la familia y variables antropométricas como peso, talla y circunferencia de la cintura.

Según los Criterios de Roma IV fueron clasificadas en síndrome de vómito cíclico, náuseas y vómito funcional, síndrome de rumiación, aerofagia, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, migraña abdominal, dolor abdominal no especificado de otra manera, estreñimiento funcional e incontinencia fecal funcional no retentiva. Según la prueba de Beighton las niñas con un puntaje $\geq 4/9$ fueron diagnosticadas como HAG. Las niñas fueron divididas según grupos de edad, en escolares (10-12 años) y en adolescentes (13-18 años); según raza, en mestizas, afrodescendientes, blancas e indígenas; según la OMS en obesas, con sobrepeso, eutróficas, desnutridas moderadas o desnutridas graves, y según Vargas²⁹ en obesas abdominales.

Los resultados son presentados como frecuencia (porcentaje) y promedio (desviación estándar). Los datos fueron analizados en Stata 15, usando el chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher cuando fueron requeridas. Un análisis univariado, bivariado y multivariado por regresión múltiple fue realizado para investigar los posibles efectos sobre las variables de interés y el diagnóstico de HAG. Las asociaciones fueron calculadas por la proporción de probabilidades (OR) con su intervalo de confianza (IC) al 95%. Fue considerada una $p < 0,05$ como significativa estadísticamente.

Los representantes legales de los niños participantes firmaron un consentimiento informado y todos los niños

participantes firmaron un asentimiento informado. Esta investigación tuvo la aprobación del Comité de ética de la Universidad del Valle y la Rectoría de la Institución Educativa Pública Femenina.

Resultados

Generalidades. Fueron invitadas 964 niñas de $12,1 \pm 1,4$ años de edad (rango 10-18 años) entre cuarto y octavo grado y a quienes firmaron el consentimiento informado de sus representantes legales junto con el asentimiento informado de las niñas, les fue realizado el Cuestionario para Síntomas Digestivos Pediátricos Roma IV en español (QPGS-IV). Fueron excluidas 43 niñas que presentaron por encuesta patologías como estreñimiento orgánico, gastritis por *Helicobacter pylori*, síndrome convulsivo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, reflujo vesicoureteral y malformaciones osteoarticulares. Fueron reclutadas 219 niñas que presentaron algún TDF, que fueron apareadas con otras niñas de similar edad, sexo y grado escolar, que no reunieron los criterios para presentar algún TDF. A ambos grupos de niñas, les fueron tomadas las medidas de laxitud articular por medio de la prueba de Beighton. 50 niñas de cada grupo no asistieron a dichas medidas, quedando para el análisis final 169 niñas con TDF (casos) y 169 niñas sin TDF (controles) (fig. 1).

Características generales. Fueron incluidas 169 niñas con TDF ($12,2 \pm 1,3$ años) y 169 niñas sin TDF ($12,4 \pm 1,5$ años) entre los 10 y 17 años de edad, con predominio en ambos grupos de los niños entre los 10 y 12 años de edad, de raza

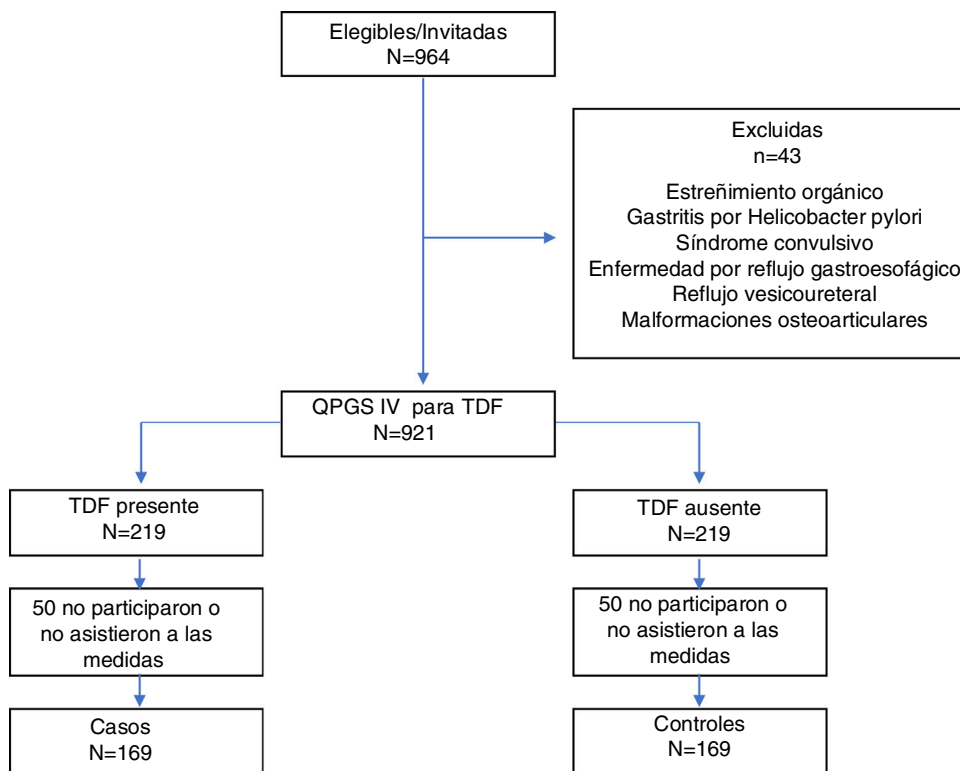


Figura 1 Flujograma del estudio

QPGS-IV=Cuestionario para Síntomas Digestivos Pediátricos Roma IV en español; TDF=trastornos digestivos funcionales.

Tabla 1 Características generales de los casos y controles

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	TDF n = 169	Controles n = 169	p
Edad (años)		12,3 ± 1,4	
<i>Grupos de edad (años)</i>			
Escolares (10-12)		92 (54,4)	
Adolescentes (13-18)		77 (45,6)	
Raza			
Mestiza	80 (47,3)	81 (47,9)	0,50
Afrodescendiente	70 (41,4)	71 (42,0)	
Blanco	12 (7,2)	13 (7,7)	
Indígena	7 (4,1)	4 (2,4)	
VARIABLES NUTRICIONALES			
<i>Según IMC</i>			
Con malnutrición	66 (39,0)	57 (33,7)	0,18
Sin malnutrición	103 (61,0)	112 (66,3)	
<i>Según TE</i>			
Con talla alterada	2 (1,2)	0 (0,0)	0,25
Sin talla alterada	167 (98,8)	169 (100,0)	
<i>Según circunferencia de la cintura</i>			
Con obesidad abdominal	7 (4,1)	5 (3,0)	0,39
Sin obesidad abdominal	162 (95,9)	164 (97,0)	
VARIABLES FAMILIARES			
<i>TDF intrafamiliar</i>			
Sí	3 (1,8)	4 (2,4)	0,5
No	166 (98,2)	165 (97,6)	

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como n (%).

IMC: índice de masa corporal; TDF: trastornos digestivos funcionales; TE: talla para la edad.

mestiza, eutróficos y sin TDF intrafamiliares. En la [tabla 1](#) se recogen las variables analizadas en ambos grupos, sin evidenciarse diferencias significativas. En las 338 niñas, los TDF más comunes en orden de frecuencia fueron el estreñimiento funcional (EF), el síndrome de vómito cíclico y la dispepsia funcional (DF) ([tabla 2](#)). Veintiun niñas presentaron 2 TDF, siendo las principales superposiciones, el EF y la aerofagia (1,8%), el EF y el síndrome de rumación (1,5%) y el EF y la DF (1,2%).

Asociaciones con HAG y factores de riesgo. El 44,1% de todas las niñas presentaron HAG por medio de la prueba de Beigthon; 45,6% en el grupo con TDF (casos) y 42,6% en el grupo sin TDF (controles) (OR=1,12 IC95%=0,71-1,77 p=0,5838). En el análisis multivariante no se encontraron diferencias significativas entre las niñas con y sin HAG ([tabla 3](#)).

Discusión

Este estudio en niñas entre 10 y 17 años de edad no encontró asociación entre la presencia de TDF según los Criterios de Roma IV en español e HAG. Estos resultados son contrarios a lo descrito por Kovacic et al.²⁵, quienes en un grupo de niños y adolescentes de una Clínica de TDF, principalmente con síndrome de intestino irritable y dispepsia funcional, encuentran 10,03 veces más oportunidad (IC95%=5,26-19,13 p=0,001) para presentar HAG que los adolescentes sanos de la población general y proponen, que una matriz alterada

del tejido conectivo pudiere estar asociada a la fisiopatología de los TDF. Estos datos son consistentes a los previamente reportados por nosotros, pero en niños escolares de ambos géneros y con diagnóstico de TDF de acuerdo a los Criterios de Roma III⁹. Nuestros resultados no pueden ser comparados con lo descrito por Chelimsky et al.²¹, quienes en niñas con Síndrome Benigno de Hiperlaxitud Articular, no encontraron disfunción del sistema nervioso autónomo. La combinación de los hallazgos del estudio de Kovacic et al.²⁵ y los estudios realizados en adultos que consultan por trastornos digestivos^{19,20,22-24}, sugieren que cuando está presente la asociación HAG y TDF, se limita a pacientes que consultan debido a que la severidad de sus comorbilidades explica el desarrollo de los TDF; así mismo, sugieren la ausencia de una anomalía orgánica que pudiera explicar esta asociación.

Nuestros resultados de prevalencia para presentar HAG en este grupo de niñas con y sin TDF fue del 44,1%; datos superiores al 32,9% de las niñas de nuestro otro trabajo de investigación de casos y controles de Cali, Colombia (2.445.281 habitantes)⁹; e inferiores a los descritos por Kovacic et al.²⁵ en Estados Unidos, del 56,0%. Estas diferencias en las prevalencias las podríamos entender debido no solamente a las características poblacionales, étnicas y regionales, sino también al sexo, edad y cuestionario utilizado para identificar los TDF. Esta prevalencia global para HAG, está dentro del rango de otros estudios a nivel internacional que es relatada entre un 19,2% y 60,7%⁶⁻¹⁰.

Nosotros en este estudio, no encontramos asociación entre HAG y ninguna de las variables analizadas. En el

Tabla 2 Diagnósticos de los trastornos digestivos funcionales

<i>Total</i>	338 (100,0)
Sin TDF	169 (50,0)
Con TDF	169 (50,0)
<i>TDF asociados a náuseas y vómito</i>	40 (11,8)
Aerofagia	9 (2,7)
Náuseas y vómito funcional	13 (3,9)
Náuseas funcionales	2 (0,6)
Vómito funcional	11 (3,3)
Síndrome de rumiación	3 (0,8)
Síndrome de vómito cíclico	15 (4,4)
<i>TDF asociados a dolor abdominal</i>	31 (9,2)
Dispepsia funcional	14 (4,1)
Síndrome de distrés posprandial	13 (3,9)
Síndrome de dolor epigástrico	1 (0,3)
Síndrome de intestino irritable	9 (2,7)
SII con estreñimiento	1 (0,3)
SII con diarrea	0 (0,0)
SII mixto	6 (1,8)
SII sin clasificar	2 (0,6)
Migraña abdominal	4 (1,2)
Dolor abdominal funcional no especificado de otra manera	4 (1,2)
<i>TDF asociados a la defecación</i>	98 (29,0)
Estreñimiento funcional	98 (29,0)
Incontinencia fecal no retentiva	0 (0,0)
<i>Con 2 TDF</i>	21 (6,2)

Los datos se expresan como n (%).

SII: síndrome de intestino irritable; TDF: trastornos digestivos funcionales.

caso de HAG y EF, que fue la principal causa de TDF en este grupo de niñas con una prevalencia del 29,0%; Reilly et al.²⁰, demuestran que la HAG es mucho más alta en niños del género masculino con estreñimiento de tránsito lento (ETL), sugiriendo que una alteración en la síntesis del tejido conectivo puede jugar papel en la etiología del ETL. Sin embargo, hay que recordar que el ETL, es una condición orgánica y no funcional. Igualmente, Kajbafzadeh et al.²⁶, en niños con otra patología orgánica, en este caso urológica, la disfunción para miccionar, reportan que el estreñimiento es más frecuente en pacientes masculinos con HAG que sin HAG. En nuestro estudio previo de casos y controles en niños de Cali, Colombia⁹, encontramos que asociación entre el género femenino y la menor edad se asociaron con la HAG. En la población general, se han encontrado asociaciones entre HAG y mayor nivel socioeconómico⁶, así como al sexo femenino^{9,10}, a la menor edad^{2,8,10,12-14}, a la raza no caucásica⁸, a malnutrición^{6,9,13}, a mayor actividad física⁶, y a mayor grado universitario materno¹⁰.

Algunas de las fortalezas de este estudio incluyen el haber utilizado la misma metodología propuesta para *FIN-DERS (Functional International Digestive Epidemiological Research Survey Group)* de nuestro estudio previo realizado con la versión anterior de los Criterios de Roma¹¹, el que

las niñas fueron evaluadas por personal entrenado para la realización de la prueba de Beighton, el uso de cuestionarios validados para diagnosticar TDF en español y el contexto de nuestra investigación que nos permitió obtener datos de niños de la comunidad sin el sesgo de selección inherente a los patrones de consulta. Entre las debilidades del estudio están que solo se incluyeron niñas, de solo una Institución Educativa Pública más no junto con una Institución Educativa Privada, a las que no se les preguntaron sobre otras posibles comorbilidades que pudieran ser útiles para revisar el impacto de la HAG y los TDF; y que son niñas que asisten al colegio y no a consulta médica.

En conclusión, en este estudio de niñas entre 10 y 17 años de edad de una Institución Pública Educativa no se encontró asociación entre HAG y la presencia de TDF según los Criterios de Roma IV en español. Tampoco hemos podido identificar ningún factor de riesgo en las variables estudiadas para padecer HAG, por lo que parece necesario otro tipo de estudios que involucren niños que asistan a consultorios médicos especializados que pudieran sugerir si la laxitud del tejido conectivo se relaciona con los TDF de intensidad severa, así como la existencia de comorbilidades, que los lleva a asistir a una consulta médica.

Tabla 3 Análisis multivariante de las niñas con y sin HAG

	HAG		p
	Presente 149 (44,1) OR	Ausente 189 (55,9) IC95%	
Variabes Sociodemográficas			
Grupos de edad	0,71	0,45-1,12	0,1297
Raza	1,20	0,76-1,90	0,3959
Variabes Nutricionales			
Malnutrición según IMC	0,8	0,49-1,28	0,3364
Talla alterada según TE		n/a	
Obesidad abdominal según circunferencia de la cintura	1,49	0,67-3,33	0,2789
Variabes Familiares			
TDF intra-familiares	0,95	0,13-5,71	0,9474
TDF	1,12	0,71-1,77	0,5838
TDF asociados a náuseas y vómito	0,89	0,41-1,89	0,7543
Aerofagia	2,69	0,55-17,10	0,1563
Náuseas y vomito funcional	1,15	0,30-4,20	0,8032
Náusea funcional		n/a	
Vómito funcional	0,76	0,15-3,16	0,6847
Síndrome de rumiación	2,69	0,13-160,55	0,4040
Síndrome de vómito cíclico	2,02	0,60-7,20	0,1933
TDF asociados a dolor abdominal	0,64	0,25-1,53	0,2817
Dispepsia funcional	0,74	0,18-2,61	0,6158
Síndrome de distress postprandial	0,84	0,20-3,06	0,7708
Síndrome de dolor epigástrico		n/a	
Síndrome de intestino irritable	0,38	0,03-2,11	0,2267
SII con estreñimiento		n/a	
SII con diarrea		n/a	
SII mixto	0,67	0,05-4,85	0,6515
SII sin clasificar		n/a	
Migraña abdominal	1,34	0,09-18,95	0,7676
Dolor abdominal funcional no especificado de otra manera	0,44	0,008-5,74	0,4811
TDF asociados a la defecación	1,09	0,64-1,86	0,7154
Estreñimiento funcional	1,09	0,64-1,86	0,7154

HAG=hiperlaxitud articular generalizada; IMC=índice de masa corporal; TE=talla para la edad; TDF=trastornos digestivos funcionales;

SII=síndrome de intestino irritable; n/a=no aplica

Los datos ausencia o presencia de HAG se expresan como n (%)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Agradecimientos

Este artículo hace parte de una Tesis del Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública de la Universidad de Granada, España. Línea de investigación: Fisiopatología de las enfermedades médico-quirúrgicas.

Bibliografía

1. Remvig L, Flycht L, Christensen KB, Juul-Kristensen B. Lack of consensus on tests and criteria for generalized joint hypermobility Ehlers-Danlos syndrome: Hypermobile type and joint hypermobility syndrome. *Am J Med Genet.* 2014;164:591-6.
2. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973;32:413-8.
3. Junge T, Jespersen E, Wedderkopp N, Juul-Kristensen B. Inter-tester reproducibility and inter-method agreement of two variations of the Beighton test for determining generalised joint hypermobility in primary school children. *BMC Pediatr.* 2013;13:214.
4. Boyle KL, Witt P, Riegger-Krugh C. Evaluation of interrater and intrarater reliability of beighton and horan joint mobility index. *J Athl Train.* 2003;38:281-5.
5. Cooper DJ, Scammell BE, Batt ME, Palmer D. Development and validation of self-reported line drawings of the modified Beighton score for the assessment of generalised joint hypermobility. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18:1-8.
6. Morris SL, O'Sullivan PB, Murray KJ, Bear N, Hands B, Smith AJ. Hypermobility and Musculoskeletal Pain in Adolescents. *J Pediatr.* 2017;181:213-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.060>.
7. Zurita Ortega F, Ruiz Rodríguez L, Martínez Martínez A, Fernández Sánchez M, Rodríguez Paiz C, López Liria R. Hiperlaxitud ligamentosa (test de Beighton) en la población escolar de 8 a 12 años de la provincia de Granada. *Reumatol Clin.* 2010;6:5-10.
8. Clinch J, Deere K, Sayers A, Palmer S, Riddoch C, Tobias JH, et al. Epidemiology of generalized joint laxity (hypermobility)

- in fourteen-year-old children from the UK: A population-based evaluation. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2819–27.
9. Saps M, Blom PJJ, Velasco-Benitez CA, Benninga MA. Functional Gastrointestinal Disorders and Joint Hypermobility. A School-based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:387–90.
 10. Kwon JW, Lee WJ, Park SB, Kim MJ, Jang SH, Choi CK. Generalized joint hypermobility in healthy female Koreans: Prevalence and age-related differences. *Ann Rehabil Med.* 2013;37:832–8.
 11. Menéndez Alejo FM, Díaz Lazaga D, Torrez Cárdenas V, Martínez Rodríguez V. The joint hypermobility syndrome in a Cuban juvenile population. *Reumatol Clin.* 2009;5:244–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5743\(09\)70132-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2173-5743(09)70132-7).
 12. Seçkin Ü, Tur BS, Yılmaz Ö, Yağcı I, Bodur H, Arasil T. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int.* 2005;25:260–3.
 13. Hasija RP, Khubchandani RP, Sheno S. Pediatric rheumatology Joint hypermobility in Indian children. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:146–50.
 14. Klemp P, Chalton D. Articular mobility in ballet dancers. *Am J Sports Med.* 1989;17:72–5.
 15. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr.* 2018;195:134–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.012>.
 16. Saps M, Velasco-Benitez CA, Langshaw AH, Ramirez CR. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: comparison between Rome III and Rome IV Criteria. *J Pediatr.* 2018;199:212–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.037>.
 17. Zarate N, Farmer AD, Grahame R, Mohammed SD, Knowles CH, Scott SM, et al. Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: Is connective tissue the missing link? *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:252–78.
 18. Fikree A, Grahame R, Aktar R, Farmer AD, Hakim AJ, Morris JK, et al. A Prospective Evaluation of Undiagnosed Joint Hypermobility Syndrome in Patients With Gastrointestinal Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1680–7.
 19. Beckers AB, Keszthelyi D, Fikree A, Vork L, Masclee A, Farmer AD, et al. Gastrointestinal disorders in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type: A review for the gastroenterologist. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:1–10.
 20. Reilly DJ, Chase JW, Hutson JM, Clarke MC, Gibb S, Stillman B, et al. Connective tissue disorder—a new subgroup of boys with slow transit constipation? *J Pediatr Surg.* 2008;43:1111–4.
 21. Chelimsky G, Kovacic K, Simpson P, Nugent M, Basel D, Banda J, et al. Benign joint hypermobility minimally impacts autonomic abnormalities in pediatric subjects with chronic functional pain disorders. *J Pediatr.* 2016;177:49–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.06.091>.
 22. Nelson AD, Mouchli MA, Valentin N, Deyle D, Pichurin P, Acosta A, et al. Ehlers Danlos syndrome and gastrointestinal manifestations: A 20-year experience at Mayo Clinic. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:1657–66.
 23. Zweig A, Schindler V, Becker AS, van Maren A, Pohl D. Higher prevalence of joint hypermobility in constipation predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:1–8.
 24. Fikree A, Aktar R, Morris JK, Grahame R, Knowles CH, Aziz Q. The association between Ehlers-Danlos syndrome—hypermobility type and gastrointestinal symptoms in university students: a cross-sectional study. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:1–9.
 25. Kovacic K, Chelimsky T, Sood M, Simpson P, Nugent M, Chelimsky G. Joint hypermobility: A common association with complex functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr.* 2014;165:973–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.021>.
 26. Kajbafzadeh AM, Sharifi-Rad L, Ladi Seyedian SS, Mozafarpour S, Paydary K. Generalized joint hypermobility and voiding dysfunction in children: Is there any relationship? *Eur J Pediatr.* 2014;173:197–201.
 27. Aktar R, Peiris M, Fikree A, Eaton S, Kritas S, Kentish S, et al. A novel role for the extracellular matrix glycoprotein-tenascin X in gut function. *J Physiol.* 2019, 10.1113/JP 95 2771 (in press).
 28. Velasco-Benitez CA, Ramirez-Hernández CR, Consistencia interna, estabilidad, equivalencia de los Criterios de Roma IV. en español para Trastornos Gastrointestinales Funcionales en niños entre 10 y 18 años. *Rev Esp Pediatr.* 2018;74 Supl 1, 47 (Resumen).
 29. Vargas ME, Souki A, Ruiz G, García D, González CC, Chavez M, et al. Percentiles de circunferencia de cintura en niños y adolescentes del municipio Maracaibo del estado Zulia Venezuela. *An Venez Nutr.* 2011;24:13–20.