

ORIGINAL

La hiperlaxitud articular como marcador de ansiedad en niños



Andrea Bulbena-Cabre^{a,c,e,*}, Lourdes Duñó^b, Sara Almeda^b, Santiago Batlle^b,
Ester Camprodon-Rosanas^f, Luis Miguel Martín-Lopez^{a,b,d} y Antonio Bulbena^{a,b,d}

^a Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Psiquiatría y Medicina Forense (UAB), España

^b Mar Health Park, Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones (INAD), Barcelona, España

^c Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, EE. UU.

^d Centro de Investigación en red de Salud Mental (CIBERSAM), España

^e Department of Psychiatry, New York Medical College, Nueva York, EE. UU

^f Children and Adolescent Mental Health Research Group. Institut de Recerca Sant Joan de Déu Child and Adolescent Psychiatry and Psychology Department of Hospital Sant Joan de Déu of Barcelona, Spain

Recibido el 28 de septiembre de 2018; aceptado el 9 de enero de 2019

Disponible en Internet el 27 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Ansiedad;
Hiperactividad
articular;
Niños

Resumen

Antecedentes: Se ha encontrado que el síndrome de hiperlaxitud articular (SHLA) está asociado a trastornos de ansiedad en poblaciones clínicas y no clínicas, aunque hasta la fecha ningún estudio ha evaluado esta asociación en niños. El objetivo principal de este estudio es evaluar el SHLA junto con la ansiedad, las medidas somáticas y conductuales en niños, para clarificar si el SHLA está asociado a cualquiera de estas variables en este rango de edad.

Métodos: Se reclutó una muestra de 160 niños (74 chicas y 86 chicos) con edades comprendidas entre los 5 y los 17 años, procedentes de una clínica de salud mental de niños/adolescentes, para participar en el estudio. A todos los niños se les realizó una entrevista diagnóstica utilizando Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents. Los instrumentos utilizados incluyeron Child Behavior Checklist (CBCL), Screening Questionnaire to detect Hypermobility (SQ-CH) y Children Manifested Anxiety Scale (CMAS-R).

Resultados: La prevalencia de SHLA en esta muestra fue del 22%, siendo significativamente alta en chicas (31%) en comparación con los chicos (14%) ($\chi^2 = 6,83$; $p = 0,001$). El grupo SHLA obtuvo una puntuación considerablemente superior en la escala de ansiedad total CMAS-R ($F = 4,51$; $p = 0,035$), ansiedad fisiológica CMAS-R ($F = 7,19$; $p = 0,008$) y quejas somáticas CBCL ($F = 8,46$; $p = 0,004$), y los análisis de regresión reflejaron que estas 3 variables eran factores predictivos de SHLA ($\chi^2 = 36,77$; $p < 0,001$; $r^2 = 0,22$). El grupo SHLA obtuvo también puntuaciones superiores en determinadas medidas conductuales.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andreabulbena@gmail.com (A. Bulbena-Cabre).

Conclusión: Los niños con SHLA tienen mayor frecuencia de trastornos de ansiedad y mayor intensidad de ansiedad fisiológica, quejas somáticas y, por tanto, podría utilizarse el SHLA como marcador para este fenotipo de ansiedad en los jóvenes.

© 2019 SEP y SEP. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Anxiety;
Joint hypermobility;
Children

Joint hypermobility is a marker for anxiety in children

Abstract

Background: Joint hypermobility syndrome (JHS) has been found to be associated with anxiety disorders in clinical and nonclinical populations, but to date no studies have evaluated this association in children. The main goal of this study is to evaluate JHS along with anxiety, somatic and behavioral measures in children to clarify if JHS is associated with any of these variables in this age range.

Methods: A sample of 160 children (74 girls and 86 boys) ranging from 5 to 17 years were recruited from a Child-Adolescent Mental Health clinic to participate in the study. All children underwent a diagnostic interview using the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents. Instruments used include the Child Behavior Checklist (CBCL), the Screening Questionnaire to detect Hypermobility (SQ-CH) and the Children Manifested Anxiety Scale (CMAS-R).

Results: The prevalence of JHS in this sample was 22%, and this was significantly higher in girls (31%) than in boys (14%) ($\chi^2 = 6.83$; $P = .001$). The JHS group scored significantly higher in the CMAS-R total anxiety ($F = 4.51$; $P = .035$), CMAS-R Physiological anxiety ($F = 7.19$; $P = .008$) and the CBCL somatic complaints ($F = 8.46$; $P = 0.004$) and regression analyses showed that these 3 variables were predictors of JHS ($\chi^2 = 36.77$; $P < .001$; $r^2 = 0.22$). The JHS group also scored higher in some behavioral measures.

Conclusion: Children with JHS have higher frequency of anxiety disorders and higher intensity of physiological anxiety, somatic complaints, and therefore, JHS might be used as marker for this anxiety phenotype in youngsters.

© 2019 SEP y SEP. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Antecedentes

Los trastornos de ansiedad (TA) son los trastornos psiquiátricos con mayor prevalencia de afección a niños, según los estudios epidemiológicos¹. En la infancia se asocian a numerosas complicaciones evolutivas, psicosociales y psicopatológicas². Las tasas de prevalencia en niños varían sustancialmente entre los diferentes estudios³⁻⁶, con una prevalencia a lo largo de la vida que oscila entre el 15%² y el 31,9%³. Algunas muestras comunitarias han estimado que la ansiedad por separación es el trastorno de ansiedad individual más común en los niños, con una prevalencia que oscila entre el 2,8 y el 8%⁷, seguida de la fobia específica (10%) y la fobia social (7%)². Además, otros estudios han sugerido que existe una comorbilidad considerable entre los TA en este rango de edad⁸.

La literatura describe unas mayores tasas de ansiedad en chicas de todas las edades, aunque no se han encontrado diferencias significativas entre sexos en la edad media de inicio de la ansiedad^{2,6,9}. Además de esto, los TA en la juventud están asociados a un incremento del riesgo de depresión, abuso de sustancias y otros trastornos que se producen en la vida posterior¹⁰⁻¹². Sin embargo, con frecuencia se subdiagnostican y no se tratan los TA, lo cual representa una carga económica para la sociedad^{13,14}. En los últimos años, se ha

desarrollado un interés creciente en comprender los diferentes aspectos de la ansiedad y su psicopatología conexas, a fin de mejorar esta carga.

La psicopatología parental, la inhibición conductual o la adversidad en la vida temprana han sido identificadas como factores de riesgo potencial de TA, aunque diversos autores han destacado que son necesarios más trabajos para identificar los factores predictivos y biomarcadores más potentes^{2,9}. Una de las limitaciones del estudio de la ansiedad en niños es el uso de enfoques categóricos y existe investigación emergente que respalda la introducción del enfoque dimensional para diferenciar los grados de expresión de los síntomas en términos de duración, gravedad y etapas de la enfermedad^{15,16}. El enfoque dimensional puede aportar información más refinada acerca de la gravedad de la ansiedad, lo cual puede servir de guía a los nuevos enfoques terapéuticos y ayudar en el retraso diagnóstico. Sin embargo, los enfoques dimensionales conllevan menos especificidad y requieren más fortalezas biológicas. Otra limitación es el hecho de que la nosología actual de los TA considera principalmente los aspectos psicológico y cognitivo de la ansiedad¹⁷, y descuida otros síntomas importantes, como las manifestaciones somáticas y físicas de la enfermedad.

En este sentido, el síndrome de hiper movilidad articular se ha asociado a la ansiedad en poblaciones clínicas, no clínicas, adultas y mayores¹⁸⁻²². En niños, únicamente un estudio ha explorado esta asociación y los autores encontraron que el SHLA estaba asociado a una mayor gravedad de la ansiedad²³. El SHLA es una situación del colágeno altamente heredable, caracterizada por un incremento de la distensibilidad de las articulaciones en movimientos pasivos, así como la hiperlaxitud en el movimiento activo, en ausencia de enfermedad reumatológica²⁴. El SHLA es más frecuente en mujeres (3:1), y tiene una prevalencia estimada del 10-15% en la población general^{24,25} y, por grupos de edad, es más común en los jóvenes²⁶.

La asociación entre ansiedad y SHLA fue inicialmente descrita por Bulbena et al., en 1988, en una carta dirigida a *Lancet*¹⁸. Específicamente, el SHLA se ha asociado a una mayor frecuencia e intensidad de los miedos, y a una mayor gravedad de la ansiedad, mayores quejas somáticas y mayor frecuencia de los denominados TA endógena (pánico, agorafobia y fobia social). La literatura confirma una fuerte asociación entre estas 2 variables^{22,26,27} y existe una evidencia limitada, pero creciente, de que esta entidad «ansiedad/hiperlaxitud articular» constituye un fenotipo único que se aprecia en las diferentes áreas de la psicopatología²¹. Los mecanismos subyacentes a esta asociación incluyen riesgos genéticos²⁸, disfunción del sistema nervioso autónomo, incremento de los mecanismos exteroceptivo e interoceptivo y disminución de la propiocepción²⁹⁻³¹, y mayor reactividad afectiva³².

Como el SHLA ha sido poco estudiado con relación a la ansiedad en este rango de edad, sería muy interesante clarificar si este síndrome está también asociado a la ansiedad en los jóvenes. El objetivo principal de este estudio es evaluar si el SHLA en niños está asociado a un subtipo de ansiedad, para facilitar la identificación precoz de este trastorno. Nosotros creemos que el SHLA está fuertemente asociado a los TA en niños y también que podría utilizarse como factor predictivo de la ansiedad en esta edad.

Métodos

Estudio transversal realizado en Barcelona, España. Se seleccionó a un total de 180 niños y adolescentes que fueron consecutivamente derivados para evaluación de salud mental al Outpatient Child and Adolescence Mental Health Service (CAMHS), desde octubre del 2007 hasta febrero del 2013, como sujetos elegibles para el estudio. A todos los participantes se les realizó una entrevista diagnóstica completa utilizando Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI Kid)³³ como parte de la recogida de datos estructurada sistemática, para valorar los diagnósticos psiquiátricos primarios. Los diagnósticos fueron establecidos por un equipo multidisciplinar de psicólogos y psiquiatras, tras revisar toda la información disponible, incluyendo los datos de las historias médicas, las entrevistas estructuradas y las evaluaciones clínicas con los padres y el niño, las observaciones escolares y las listas de control conductual. Se invitó a participar en el estudio a todos los sujetos con diagnóstico clínico. Los criterios de exclusión incluyeron las discapacidades intelectuales, el autismo y los trastornos del espectro psicótico, la ausencia

de un diagnóstico clínico definido y la no respuesta a toda la batería de preguntas.

La muestra final incluyó a 160 niños, con edades comprendidas entre los 5 y los 17 años; 12 sujetos no tenían un diagnóstico psiquiátrico primario y 8 rechazaron participar. La participación en el estudio fue voluntaria, sin recompensa monetaria, y se obtuvo consentimiento informado de todos los padres una vez explicados todos los procedimientos del estudio. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro.

Instrumentos

- *MINI-Kid*³³: se trata de una entrevista diagnóstica clínica estructurada diseñada para valorar la presencia de trastornos psiquiátricos actuales DSM-IV y ICD-10 en niños y adolescentes con edades de 6 a 17 años, que aporta unos diagnósticos psiquiátricos fiables y válidos para este rango de edad³⁴. La entrevista fue administrada al niño/adolescente junto con los padres, en muchos casos, aunque puede administrarse a adolescentes sin la presencia de un padre.
- *Child Behavior Checklist (CBCL)*: se trata de una lista de control del cuidador, ampliamente utilizada, con 120 ítems que evalúan los problemas emocionales, conductuales y sociales basándose en el sistema Achenbach, utilizándose en este estudio la versión para niños en edad escolar (de 6 a 18 años). La Internalizing Problems Scale incluye las subescalas *ansiedad-depresión*, *retraimiento-depresión* y *quejas somáticas*. También existe una escala de externalización del problema que incluye rompimiento de normas y comportamiento agresivo, y la escala de problemas totales que incluye las subescalas problemas sociales, problemas de pensamientos y problemas de atención³⁵.
- *Screening Questionnaire to detect Hypermobility (SQ-CH)*: se trata de un cuestionario de 7 ítems que fue desarrollado por Bulbena et al.^{36,37}. Combina las puntuaciones de Beighton y el Hospital del Mar, evaluando, por tanto, no solo las características articulares, sino las características extraarticulares asociadas a la hiperlaxitud articular, y ha sido recientemente validada para niños²³. Los puntos de corte para determinar la presencia de SHLA en niños se establecieron para una puntuación de 4 o superior.
- *Children Manifested Anxiety Scale (CMAS-R)*: se trata de un inventario de autorreporte de 37 ítems utilizado para medir la ansiedad en niños³⁸. La puntuación de ansiedad total se basa en 28 ítems que incluyen 3 subescalas (ansiedad fisiológica, preocupaciones y ansiedad social) y la escala Lie, que consiste en una subescala de 9 ítems diseñada para detectar la aquiescencia, la deseabilidad social o la falsedad de la respuesta. Los resultados de la escala CMAS-R se reportan como resultados directos (Pd) y como puntuación escalar ajustada o percentil con control de edad (Pc).

Análisis estadístico

Las variables continuas se reportaron como medias y desviaciones estándar (DE) y las variables categóricas se

Tabla 1 Diferencias sociodemográficas entre los grupos de ansiedad y no ansiedad

	Con ansiedad	Sin ansiedad	Prueba estadística	Valor p
N.º total	80 (50%)	80 (50%)	-	-
Edad (años), media ± DE	10,6 ± 2,77	11,33 ± 3,33	F = 2,18 (gl 2)	0,141
Peso (kg), media ± DE	38,66 ± 11,71	46,29 ± 15,66	F = 11,39 (gl 2)	< 0,001
Altura (cm), media ± DE	143,53 ± 13,35	147,58 ± 16,01	F = 2,77 (gl 2)	0,097
Mujeres	44,7% 56,2%	55,3% 43,8%	$\chi^2 = 2,06$	0,15
Varones				
SHLA	29,11%	15,19%	$\chi^2 = 4,5$	0,034

gl: grados de libertad; SHLA: síndrome de hiperlaxitud articular.

reportaron como porcentaje (n). Se utilizaron ANOVA para comparar medias de datos continuos y la prueba de la chi al cuadrado (χ^2) para los datos categóricos. La significación estadística se determinó mediante $p < 0,05$ de 2 colas. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando la versión 22 del programa SPSS de IBM para Macintosh. Se realizaron análisis de regresión múltiple para identificar el grupo de variables significativamente relacionadas con la variable dependiente del modelo, en este caso, la pertenencia a los grupos de ansiedad y SHLA.

Resultados

Grupo con ansiedad vs. grupo sin ansiedad

La muestra final incluyó a 160 sujetos, 74 chicas (46,2%) y 86 chicos (53,8%). Inicialmente, se dividió la muestra en 2 grupos, sobre la base de la presencia de ansiedad como diagnóstico primario (grupo con ansiedad vs. grupo sin

ansiedad). Ochenta sujetos (50%) cumplieron los criterios de MINI Kid para cualquier trastorno de ansiedad (trastorno de ansiedad por separación 2,5%, trastorno de ansiedad social 3,75%, fobia específica 6,25%, trastorno de ansiedad generalizada 20%, trastorno obsesivo-compulsivo 1,25% y trastorno de ansiedad no especificado 16,25%). El 50% restante de la muestra cumplió los criterios para otros diagnósticos, incluyendo trastornos del ánimo/afectivos 9,87%, trastornos de ajuste 8,57%, trastornos alimentarios 3,66%, trastornos evolutivos 5,56%, trastornos hipercinéticos 8,86%, trastornos de la conducta 6,41%, otros trastornos emocionales/conductuales 5,7%, y otros 1,28%.

El grupo con ansiedad reflejó tasas significativamente altas de SHLA (29,11% vs. 15,19%; $\chi^2 = 4,5$; $p = 0,034$) y menores pesos corporales en comparación con el grupo sin ansiedad (39,6 kg vs. 46,29 kg; $F = 11,39$; $p = < 0,001$) (consultarse más detalles en la [tabla 1](#)). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, altura o distribución por sexos.

Tabla 2 Diferencias de puntuación entre los grupos de ansiedad y no ansiedad

		Con ansiedad	Sin ansiedad	Prueba estadística	Valor p
CBCL	Interiorización total CBCL	66,65 ± 8,62	66,26 ± 8,26	F = 0,02 (gl 2)	0,889
	Retraimiento CBCL	62,03 ± 8,45	62 ± 9,33	F = 0,007 (gl 2)	0,979
	Quejas somáticas CBCL	63,91 ± 9,47	63,91 ± 8,76	F = 0,00 (gl 2)	0,994
	Ansiedad-depresión CBCL	66,44 ± 9,56	65,97 ± 9,33	F = 0,09 (gl 2)	0,756
	Problemas sociales CBCL	57,75 ± 7,83	62,57 ± 8,89	F = 12,97 (gl 2)	< 0,001
	Problemas de pensamiento CBCL	60,96 ± 7,38	61,42 ± 8,28	F = 0,13 (gl 2)	0,713
	Problemas de atención CBCL	61,87 ± 8,25	67,14 ± 10,08	F = 12,83 (gl 2)	< 0,001
	Rompimiento de normas CBCL	58,12 ± 7,41	61,15 ± 8,12	F = 5,95 (gl 2)	0,016
	Comportamiento agresivo CBCL	57,68 ± 6,26	63,31 ± 10,91	F = 15,73 (gl 2)	< 0,001
CMAS-R	Pc ansiedad total	75,58 ± 25,43	66,74 ± 30,08	F = 3,95 (gl 2)	0,048
	Pc ansiedad fisiológica	79,84 ± 23,38	71,48 ± 28,89	F = 3,97 (gl 2)	0,048
	Pc preocupaciones	69,17 ± 25,77	61,43 ± 30,86	F = 2,91 (gl 2)	0,089
	Pc ansiedad social	68,55 ± 27,47	69,39 ± 27,48	F = 0,03 (gl 2)	0,848
	Pc Lies	56,17 ± 32,14	47,78 ± 30,99	F = 2,77 (gl 2)	0,098
	Pd ansiedad total	15,08 ± 5,17	13,73 ± 6,03	F = 2,29 (gl 2)	0,131
	Pd ansiedad fisiológica	5,39 ± 2,54	5,00 ± 2,82	F = 0,84 (gl 2)	0,36
	Pd preocupaciones	6,97 ± 2,46	6,03 ± 2,72	F = 5,11 (gl 2)	0,025
	Pd ansiedad social	2,86 ± 1,88	2,96 ± 2,01	F = 0,1 (gl 2)	0,74
	Pd Lie	4,12 ± 2,45	3,37 ± 2,63	F = 3,85 (gl 2)	0,051

CBCL: Child Behavior Checklist; CMAS-R: Children Manifested Anxiety Scale; gl: grados de libertad; Pc: puntuación de percentiles; Pd: resultados directos. Valores expresados como media ± desviación estándar. Los datos en negrita son los estadísticamente significativos.

Tabla 3 Diferencias entre los grupos SHLA y no SHLA

	Con SHLA	Sin SHLA	Prueba estadística	Valor p
N.º total	35 (21,8%)	125 (78,2%)	–	–
Edad (años), media ± DE	11,17 ± 3,26	10,98 ± 3,06	F = 0,11 (gl 2)	0,742
Peso (kg), media ± DE	40,79 ± 12,69	43 ± 14,7	F = 0,63 (gl 2)	0,429
Altura (cm), media ± DE	144,21 ± 12,68	146,18 ± 15,51	F = 0,45 (gl 2)	0,505
Varones	N = 12 (34,3%) N = 23 (65,7%)	N = 74 (60%) N = 51 (40%)	$\chi^2 = 6,83$	0,001
Mujeres				
Trastornos de ansiedad	N = 23 (65,7%) N = 12 (34,3%)	N = 55 (44,8%) N = 67 (53%)	$\chi^2 = 4,44$	0,035
Sin ansiedad				

gl: grados de libertad;

El grupo con ansiedad obtuvo puntuaciones significativamente menores en las subescalas de CBCL de problemas sociales ($F = 12,97$ [2 grados de libertad (gl)]; $p = 0,0004$), problemas de atención ($F = 12,83$ [2 gl]; $p < 0,001$), rompimiento de normas ($F = 5,95$ [2 gl]; $p = 0,016$) y comportamiento agresivo ($F = 15,73$ [2 gl]; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el resto de subescalas de CBCL (consúltense más detalles en la [tabla 2](#)). El grupo con ansiedad obtuvo puntuaciones significativamente más altas en cuanto al Pc de las subescalas de CMAS-R siguientes: ansiedad total ($F = 3,95$ [2 gl]; $p = 0,048$), Pc de la subescala de ansiedad fisiológica ($F = 3,97$ [2 gl]; $p = 0,048$) y Pd de la escala de preocupaciones ($F = 5,11$ [2 gl]; $p = 0,025$). No se encontraron diferencias significativas en el resto de subescalas de CMAS-R, incluyendo la Pc de la subescala de preocupación ($p = 0,089$), Pc de ansiedad social ($p = 0,848$) y Pd ($p = 0,74$), Pc de Lie ($p = 0,098$) y Pd ($p = 0,051$), Pd de la escala de ansiedad fisiológica ($p = 0,36$) y Pd de las subescalas de ansiedad total ($p = 0,131$) (consúltense más detalles en la [tabla 2](#)).

Grupo hiperlaxitud articular vs. grupo sin hiperlaxitud articular

Aproximadamente, el 22% de los sujetos de la muestra cumplió los criterios de SHLA, conforme a los criterios SQ-CH. Teniendo en cuenta estos resultados, la muestra se dividió en 2 grupos (SHLA [$n = 35$] vs. no SHLA [$n = 125$]) para estudiar adicionalmente los perfiles de ansiedad, somáticos y conductuales en ambos grupos. Las chicas fueron más hiperlaxas en comparación con los chicos (31% vs. 14%; $\chi^2 = 6,83$; $p = 0,001$), aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad ($p = 0,742$), peso ($p = 0,43$), altura ($p = 0,505$) en los grupos con SHLA y sin SHLA. Sin embargo, al comparar las frecuencias de los trastornos de ansiedadTA en ambos grupos, el grupo con SHLA reflejó tasas significativamente más altas de trastornos de ansiedadTA ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,035$). (consúltense más detalles en la [tabla 3](#))

El grupo con SHLA obtuvo puntuaciones significativamente más altas en la subescala de quejas somáticas de CBCL ($F = 8,46$ [gl 2]; $p = 0,004$) y, a pesar de que también fueron más altas las puntuaciones de la subescala de depresión por ansiedad de CBCL, las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (consúltense más detalles en la [tabla 4](#)). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en las subescalas siguientes de

CBCL: problemas sociales ($p = 0,602$), problemas de pensamiento ($p = 0,157$) y problemas de atención ($p = 0,679$). De manera interesante, el grupo con SHLA obtuvo puntuaciones significativamente altas en las subescalas de CBCL rompimiento de normas ($F = 10,61$ [gl 2]; $p = 0,001$) y comportamiento agresivo ($F = 6,85$ [gl 2]; $p = 0,009$). Al evaluar las diferencias de puntuación entre los grupos, en la escala CMAS-R, advertimos que el grupo con SHLA obtuvo puntuaciones significativamente altas en la escala de ansiedad total (puntuaciones Pd $F = 4,47$ [gl 2]; $p = 0,036$) y la subescala de ansiedad fisiológica (puntuaciones Pd $F = 7,88$ [gl 2]; $p = 0,01$). A pesar de que el grupo con SHLA obtuvo una puntuación más alta en las subescalas de preocupaciones de CMAS-R, la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,07$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el resto de subescalas (consúltense más detalles en la [tabla 4](#)).

Análisis de regresión

Se realizaron análisis de regresión múltiple para identificar el grupo de variables significativamente relacionadas con la pertenencia a los grupos de ansiedad y SHLA.

Ansiedad

En un modelo escalonado mixto, se incluyeron todas las variables significativas en la comparación entre los grupos con ansiedad y sin ansiedad (consúltense más detalles en las [tablas 1 y 2](#)), con un umbral de $p 0,25$ para la introducción o eliminación de las variables ($\chi^2 = 35,73$; $p < 0,001$; $r^2 = 0,16$). La presencia de SHLA ($\chi^2 = 7,1$; $p = 0,008$) y las puntuaciones de ansiedad fisiológica de CMAS-R ($\chi^2 = 4,45$; $p = 0,035$) obtuvieron un signo beta positivo, lo cual significa una asociación positiva con la variable dependiente. Por el contrario, el comportamiento agresivo de CBCL ($\chi^2 = 11,23$; $p < 0,001$) y los problemas sociales de CBCL ($\chi^2 = 4,38$; $p = 0,036$) fueron seleccionados con un signo beta negativo, lo cual significa una asociación negativa con la variable dependiente (véanse más detalles en la [figura 1](#)). Por tanto, la presencia de hiperlaxitud articular y ansiedad fisiológica, y la ausencia de comportamiento agresivo y conflictos sociales predijeron significativamente la pertenencia al grupo con ansiedad en esta muestra.

Tabla 4 Diferencias de puntuación entre los grupos SHLA y no SHLA

		Con SHLA	Sin SHLA	Prueba estadística	Valor p
CBCL	Interiorización total CBCL	68,8 ± 8,95	66,26 ± 8,26	F = 2,51 (gl 2)	0,116
	Retraimiento CBCL	61,14 ± 8,45	62,3 ± 9,33	F = 0,45 (gl 2)	0,508
	Quejas somáticas CBCL	67,83 ± 10,8	62,88 ± 8,3	F = 8,46 (gl 2)	0,004
	Ansiedad-depresión CBCL	68,6 ± 9,84	65,69 ± 9,5	F = 2,53 (gl 2)	0,114
	Problemas sociales CBCL	61,17 ± 9,68	60,26 ± 9,02	F = 0,27 (gl 2)	0,602
	Problemas de pensamientos CBCL	62,77 ± 8,83	60,66 ± 7,47	F = 2,02 (gl 2)	0,157
	Problemas de atención CBCL	65,37 ± 8,78	64,6 ± 9,99	F = 0,17 (gl 2)	0,679
	Rompimiento de reglas CBCL	63,43 ± 8,48	58,67 ± 7,4	F = 10,61 (gl 2)	0,001
	Comportamiento agresivo CBCL	64,14 ± 9,47	59,57 ± 9,5	F = 6,85 (gl 2)	0,009
CMAS-R	Pc ansiedad total	79,66 ± 20,84	68,27 ± 29,71	F = 4,51 (gl 2)	0,035
	Pc ansiedad fisiológica	85,74 ± 19,71	72,10 ± 28,19	F = 7,19 (gl 2)	0,008
	Pc preocupaciones	69,94 ± 21,63	63,55 ± 30,22	F = 1,37 (gl 2)	0,244
	Pc ansiedad social	71,51 ± 25,31	68,50 ± 27,86	F = 0,33 (gl 2)	0,564
	Pc Lie	49,51 ± 32,99	53,41 ± 31,51	F = 0,41 (gl 2)	0,523
	Pd ansiedad total	16,09 ± 4,57	13,82 ± 5,84	F = 4,47 (gl 2)	0,036
	Pd ansiedad fisiológica	6,26 ± 2,76	4,84 ± 2,61	F = 7,88 (gl 2)	0,01
	Pd preocupaciones	7,17 ± 2,23	6,26 ± 2,71	F = 3,30 (gl 2)	0,07
	Pd ansiedad social	3,11 ± 1,84	2,85 ± 1,96	F = 0,52 (gl 2)	0,47
	Pd Lie	3,4 ± 2,43	3,88 ± 2,43	F = 1,07 (gl 2)	0,303

CBCL: Child Behavior Checklist; CMAS-R: Children Manifested Anxiety Scale; gl: grados de libertad; Pc: puntuación de percentiles; Pd: resultados directos. Valores expresados como, media ± DE.

Análisis de regresión logística múltiple escalonada para predecir la presencia de ansiedad

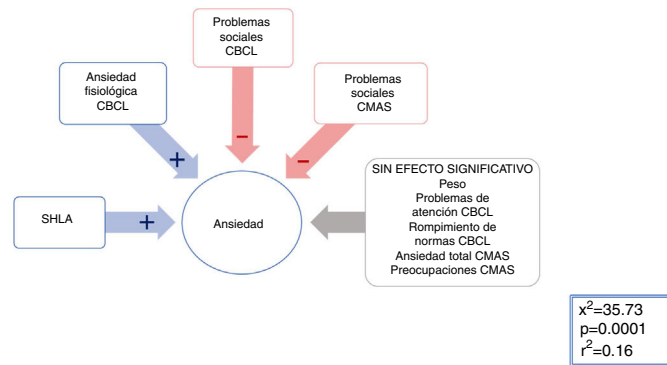


Figura 1 En este modelo de regresión múltiple se muestra como presencia de hiperlaxitud articular y ansiedad fisiológica, y la ausencia de comportamiento agresivo y conflictos sociales predijeron significativamente la pertenencia al grupo con ansiedad.

Hiperlaxitud articular

En un modelo escalonado mixto, se incluyeron todas las variables significativas en la comparación entre los grupos con hiperlaxitud y sin hiperlaxitud (consúltese más detalles en las tablas 3 y 4), con un umbral de p 0,25 para la introducción o eliminación de las variables. La ecuación resultante ($\chi^2 = 36,77$; $p < 0,001$; $r^2 = 0,22$) seleccionó las variables siguientes con signo beta positivo: diagnóstico de ansiedad ($\chi^2 = 8,77$; $p = 0,0031$), quejas somáticas de CBCL ($\chi^2 = 5,5$; $p = 0,019$) y Pd de ansiedad fisiológica de CMAS-R ($\chi^2 = 4,86$; $p = 0,0275$) (véanse más datos en la figura 2). Por tanto, la presencia de un trastorno de ansiedad, quejas somáticas y signos somáticos de ansiedad predijeron significativamente la pertenencia al grupo con SHLA.

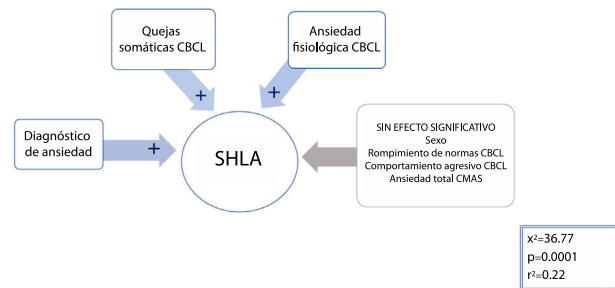


Figura 2 Modelo de regresión múltiple en el que se predice la pertenencia al grupo con el síndrome de la hiperlaxitud articular. El tener un diagnóstico de ansiedad, quejas somáticas y signos fisiológicos de ansiedad son predictivos del SHA.

Discusión

En este trabajo, estudiamos la ansiedad y los síntomas somáticos, junto con los problemas conductuales, con relación al SHLA en una muestra pediátrica, para comprobar si el SHLA puede utilizarse como marcador de la ansiedad en este rango de edad. Utilizamos ambos instrumentos categóricos y dimensionales para captar la ansiedad subumbral, y los síntomas somáticos y conductuales.

Los trastornos del espectro hiperlaxo son comunes en la población pediátrica, oscilando entre el 3 y el 30%³⁹⁻⁴¹, lo cual es similar a nuestros hallazgos. Este espectro incluye una variedad de trastornos, en los que la hiperlaxitud se entiende como un continuo, abarcando desde el síndrome de hiperlaxitud asintomática (hiperlaxitud articular) hasta el síndrome de Elher Danlos, con fenotipos intermedios tales como el SHLA. Una de las medidas más comúnmente utilizadas para evaluar la hiperlaxitud articular en niños es la puntuación de Beighton⁴², aunque dicha escala evalúa únicamente la laxitud articular y obvia los síntomas extraarticulares del SHLA. Algunos de estos síntomas extraarticulares en adultos incluyen disautonomía, hernias y prolapsos orgánicos, dolor crónico, contusión fácil y tendencia a la formación de queloides, por destacar algunos²⁵. También se han reportado numerosas manifestaciones extraarticulares del SHLA en niños, incluyendo a modo enunciativo, pero no limitativo, estreñimiento crónico y encopresis, enuresis e infecciones del tracto urinario, mayor extensibilidad de la piel, menor presión arterial sistémica, menores medidas ultrasónicas óseas cuantitativas, síndrome de fatiga crónica, trastornos de la articulación temporomandibular, fibromialgia y retraso en el desarrollo motor grueso⁴³. En el presente estudio, evaluamos el SHLA, la situación multisistémica con SQ-CH, un instrumento validado de autoevaluación que incluye ciertos síntomas extraarticulares, con buena fiabilidad y validez^{36,37}. El SHLA en adultos se diagnostica con puntuaciones superiores a 3, pero en este estudio se adaptaron los puntos de corte a ≥ 4 para considerar la hiperlaxitud articular mayor en poblaciones más jóvenes. Por tanto, para garantizar la valoración adecuada del SHLA, frente a la hiperlaxitud articular únicamente, recomendaríamos que los estudios futuros utilizaran este instrumento. Los síntomas extraarticulares del SHLA son una parte esencial del trastorno, que deberían evaluarse siempre.

Categóricamente, el grupo con ansiedad obtuvo tasas significativamente superiores de SHLA y, por otro lado, el grupo con SHLA obtuvo tasas significativamente superiores de TA. La literatura muestra que el SHLA está asociado a una expresión intensificada de los síntomas de ansiedad^{26,44,45} y representa un rasgo de factor de riesgo para desarrollar TA, según se refleja en un estudio prospectivo de 15 años de seguimiento⁴⁶. A pesar de ser diferentes los perfiles CBCL del grupo con ansiedad y el grupo con SHLA, es interesante advertir que ambos obtuvieron puntuaciones superiores en las subescalas de ansiedad total y ansiedad fisiológica de CMAS-R, lo cual subraya la importancia de los síntomas corporales tanto en la ansiedad como en el SHLA. Las puntuaciones del grupo con ansiedad y el grupo con SHLA no fueron significativamente superiores en otras subescalas de ansiedad, tales como ansiedad-depresión y ansiedad social

de CMAS-R. Sin embargo, el grupo con SHLA reflejó una tendencia hacia más quejas somáticas, según lo evidencian las puntuaciones significativamente superiores obtenidas en la subescala de quejas somáticas de CBCL. Los análisis de regresión reflejaron que los factores predictivos de pertenecer al grupo con SHLA incluían el diagnóstico de trastorno de ansiedad, tener quejas somáticas y ansiedad fisiológica, reforzando la hipótesis de que los sujetos con SHLA son tendientes a presentar ansiedad con mayores síntomas corporales y quejas somáticas. Una posible hipótesis para estos hallazgos es el hecho de que las personas con SHLA tienen un incremento de la percepción corporal y alteraciones autonómicas y, por tanto, presentan enfermedades y quejas causadas por el estrés y somáticas³⁰. Otra posible explicación es que las personas con SHLA tienen mayor fragilidad en los tejidos estructurales, lo cual se traduce en una mayor tendencia a los traumatismos y a quejas multisistémicas. Eccles et al. encontraron que los sujetos con SHLA tienen amígdalas de mayor volumen, en comparación con los sujetos sin SHLA⁴⁷ y, en dicho estudio, los sujetos con SHLA obtuvieron puntuaciones mayores en cuanto a conciencia corporal, lo cual refuerza la teoría de que la percepción corporal desempeña un papel en la interacción entre el SHLA y el volumen amigdalario. A pesar de no haberse realizado estudios para este fenotipo específico, las líneas de investigación futura deberán explorar las intervenciones que aborden no solo los síntomas psicológicos, sino también las quejas físicas y somáticas, incluyendo los enfoques integrados y las psicoterapias innovadoras, junto con la fisioterapia moderna.

Al comparar los grupos con SHLA y sin SHLA, no se encontraron diferencias en cuanto a peso corporal o altura entre los grupos, pero los estudios anteriores apuntan hacia una relación entre el somatotipo ectomorfo (lineal, delgado y normalmente alto) y el SHLA²¹. Los sujetos adultos con SHLA tienen mayores tasas de trastornos de la alimentación restrictivos o compensatorios, tales como anorexia o bulimia²². En este sentido, Baeza-Velasco et al. propusieron un modelo de trastornos de la alimentación en el SHLA que conjeturó que tanto las características articulares (disfunción de la articulación temporomandibular) como las extraarticulares (problemas gastrointestinales, intolerancias alimentarias) desempeñan un papel en el desarrollo y mantenimiento de estos patrones alimentarios⁴⁸. Sin embargo, todos esos estudios fueron realizados en poblaciones adultas y, por tanto, basándonos en nuestros hallazgos, estos datos no son aplicables a las poblaciones más jóvenes. Por otro lado, el grupo con ansiedad reflejó menores pesos corporales en comparación con el grupo sin ansiedad. Una revisión de la literatura muestra que a pesar de que la ansiedad puede asociarse a un mayor estatus del peso en niños y adolescentes⁴⁹, también se ha asociado a trastornos de la alimentación⁴⁹⁻⁵². En este estudio, no evaluamos los patrones o comportamientos alimentarios y, por tanto, no podemos extraer conclusiones sobre la influencia de la ansiedad en los trastornos de la alimentación y el peso. Los estudios futuros deberán caracterizar mejor la influencia de la ansiedad en el desarrollo y mantenimiento de los trastornos de la alimentación, y valorar si el SHLA desempeña un papel en esta asociación, en este rango de edad.

Contrariamente a los hallazgos previos, el grupo con SHLA no reflejó mayores problemas de atención, según lo evidenciado por la similitud de las puntuaciones entre los grupos y los problemas de atención de CBCL. Diversos estudios han encontrado que los individuos con SHLA tienen una mayor frecuencia de TDAH/TDA y ansiedad, en comparación con los individuos sin SHLA en niños⁵³⁻⁵⁵ y adultos^{56,57}. Una posible explicación para los hallazgos negativos podría ser el hecho de que medimos la atención con una lista de control conductual en lugar de utilizar una entrevista estructurada, o escalas específicas para medir las características dimensionales de la atención. Además, la puntuación del grupo con ansiedad fue menor en algunas de las medidas conductuales como atención, rompimiento de normas o comportamiento agresivo. De hecho, el análisis de regresión reflejó que la ausencia de comportamiento agresivo y problemas sociales predijo la pertenencia al grupo con ansiedad. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que el SHLA es un marcador de tipo homogéneo de la ansiedad únicamente y que los estudios futuros deberán clarificar el papel del comportamiento en el fenotipo del SHLA en niños. Como hemos establecido anteriormente, es importante avanzar hacia el enfoque dimensional de la enfermedad, para caracterizar las diferentes formas de la ansiedad, a fin de estudiar y definir la patofisiología subyacente a estas asociaciones.

En resumen, los niños con SHLA tienen mayor frecuencia de TA y tienden a presentar el tipo homogéneo de la ansiedad, que se caracteriza por mayor ansiedad fisiológica (síntomas corporales) y quejas somáticas. Basándonos en estos hallazgos, el SHLA podría utilizarse como marcador para este tipo de fenotipo de ansiedad, en este rango de edad. Esto coincide con otros estudios, que reflejaron que el SHLA puede utilizarse también como marcador para un subtipo de la ansiedad en adultos y en poblaciones mayores. Son necesarios más estudios para clarificar qué papel desempeña el SHLA en la relación entre los TA y los trastornos de la conducta en niños. Estos resultados pueden suponer un avance hacia la comprensión de la asociación entre la hiperlaxitud articular y la ansiedad, pero se precisan nuevos estudios para explorar esta asociación en profundidad.

Financiación

Este estudio no ha recibido financiación alguna.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses que declarar.

Bibliografía

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:593-602.
2. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: Developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32:483-524.
3. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication-Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49:980-9.
4. Merikangas KR, He JP, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001-2004 NHANES. *Pediatrics*. 2010;125:75-81.
5. Chavira DA, Stein MB, Bailey K, Stein MT. Child anxiety in primary care: Prevalent but untreated. *Depress Anxiety*. 2004;20:155-64.
6. Costello EJ, Egger HL, Angold A. The developmental epidemiology of anxiety disorders: Phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005;14:631-48, vii.
7. Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y. The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:56-64.
8. Wittchen HU, Lecrubier Y, Beesdo K, Nocon A. Relationships among anxiety disorders: Patterns and implications. *Anxiety disorders*. New York: Blackwell Science.; 2007. p. 23-37.
9. Wehry AM, Beesdo-Baum K, Hennelly MM, Connolly SD, Strawn JR. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17:52.
10. Lewinsohn PM, Zinbarg R, Seeley JR, Lewinsohn M, Sack WH. Lifetime comorbidity among anxiety disorders and between anxiety disorders and other mental disorders in adolescents. *J Anxiety Disord*. 1997;11:377-94.
11. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40:57-87.
12. Armstrong TD, Costello EJ. Community studies on adolescent substance use, abuse, or dependence and psychiatric comorbidity. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70:1224-39.
13. Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JR, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:427-35.
14. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17:327-35.
15. Brown TA, Barlow DH. A proposal for a dimensional classification system based on the shared features of the DSM-IV anxiety and mood disorders: Implications for assessment and treatment. *Psychol Assess*. 2009;21:256-71.
16. Hovenkamp-Hermelink JH, Riese H, van der Veen DC, Batelaan NM, Penninx BW, Schoevers RA. Low stability of diagnostic classifications of anxiety disorders over time: A six-year follow-up of the NESDA study. *J Affect Disord*. 2016;190:310-5.
17. Diagnostic and statistical manual of mental health disorders: DSM-5. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
18. Bulbena A, Duro JC, Mateo A, Porta M, Vallejo J. Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. *Lancet*. 1988;2:694.
19. Martin-Santos R. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1578-83.
20. Bulbena A, Agullo A, Pailhez G, Martin-Santos R, Porta M, Guitart J, et al. Is joint hypermobility related to anxiety in a nonclinical population also? *Psychosomatics*. 2004;45:432-7.
21. Bulbena A, Pailhez G, Bulbena-Cabre A, Mallorqui-Bague N, Baeza-Velasco C. Joint hypermobility, anxiety and psychosomatics: Two and a half decades of progress toward a new phenotype. *Adv Psychosom Med*. 2015;34:143-57.
22. Bulbena A, Baeza-Velasco C, Bulbena-Cabre A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017.
23. Ezpeleta L, Navarro JB, Osa N, Penelo E, Bulbena A. Joint hypermobility classes in 9-year-old children from the general population and anxiety symptoms. *J Dev Behav Pediatr*. 2018;39:481-8.

24. Hakim A, Grahame R. Joint hypermobility. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:989–1004.
25. Hakim AJ, Grahame R. Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction? *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:1194–5.
26. Bulbena-Cabré A, Baeza-Velasco C, Pailhez G, Martín-López LM, Mallorquí-Bagué N, Vilarrasa AB. Psicopatología de la hiperlaxitud articular. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology.* 2016;10.
27. Smith TO, Easton V, Bacon H, Jerman E, Armon K, Poland F, et al. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:114–22.
28. Gratacos M, Nadal M, Martín-Santos R, Pujana MA, Gago J, Peral B, et al. A polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell.* 2001;106:367–79.
29. Mallorquí-Bagué N, Bulbena A, Roe-Vellve N, Hoekzema E, Carmona S, Barba-Muller E, et al. Emotion processing in joint hypermobility: A potential link to the neural bases of anxiety and related somatic symptoms in collagen anomalies. *Eur Psychiatry.* 2015;30:454–8.
30. Mallorquí-Bagué N, Bulbena A, Pailhez G, Garfinkel SN, Critchley HD. Mind-body interactions in anxiety and somatic symptoms. *Harv Rev Psychiatry.* 2016;24:53–60.
31. Bulbena A, Pailhez G, Gago J. “Connective tissue” between panic disorder and dysautonomia. *Am J Med.* 2004;116:783 [author reply 783-4].
32. Mallorquí-Bagué N, Garfinkel SN, Engels M, Eccles JA, Pailhez G, Bulbena A, et al. Neuroimaging and psychophysiological investigation of the link between anxiety, enhanced affective reactivity and interoception in people with joint hypermobility. *Front Psychol.* 2014;5:1162.
33. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22–33, quiz 34–57.
34. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE, et al. Reliability and validity of the mini international neuropsychiatric interview for children and adolescents (MINI-Kid). *J Clin Psychiatry.* 2010;71:313–26.
35. Achenbach TM, Edelbrock CS. Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile. Department of Psychiatry of the University of Vermont. 1983.
36. Bulbena A, Duro JC, Porta M, Faus S, Vallescar R, Martín-Santos R. Clinical assessment of hypermobility of joints: Assembling criteria. *J Rheumatol.* 1992;19:115–22.
37. Bulbena A, Mallorquí-Bagué N, Pailhez G, Rosado S, González I, Blanch-Rubió J, et al. Self-reported screening questionnaire for the assessment of Joint Hypermobility Syndrome (SQ-CH), a collagen condition, in Spanish population. *Eur J Psychiatry.* 2014;28:17–26.
38. Reynolds C, Richmond B. Revised Children’s Manifest Anxiety Scale manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 1994.
39. Gunderson HM, Nordlie RC. Carbamyl phosphate: Glucose phosphotransferase and glucose-6-phosphate phosphohydrolase of nuclear membrane. Interrelationships between membrane integrity, enzymic latency, and catalytic behavior. *J Biol Chem.* 1975;250:3552–9.
40. Bird HA. Joint hypermobility in children. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:703–4.
41. Lamari NM, Chueire AG, Cordeiro JA. Analysis of joint mobility patterns among preschool children. *Sao Paulo Med J.* 2005;123:119–23.
42. Romeo DM, Lucibello S, Musto E, Brogna C, Ferrantini G, Velli C, et al. Assessing joint hypermobility in preschool-aged children. *J Pediatr.* 2016;176:162–6.
43. Adib N, Davies K, Grahame R, Woo P, Murray KJ. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:744–50.
44. Garcia-Campayo J, Asso E, Alda M. Joint hypermobility and anxiety: The state of the art. *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13:18–25.
45. Sanches SH, Osorio Fde L, Udina M, Martín-Santos R, Crippa JA. Anxiety and joint hypermobility association: A systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34 Suppl 1:553–60.
46. Bulbena A, Gago J, Pailhez G, Sperry L, Fullana MA, Vilarroya O. Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: A 15-year follow-up cohort study. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011;33:363–70.
47. Eccles JA, Beacher FD, Gray MA, Jones CL, Minati L, Harrison NA, et al. Brain structure and joint hypermobility: Relevance to the expression of psychiatric symptoms. *Br J Psychiatry.* 2012;200:508–9.
48. Baeza-Velasco C, Van den Bossche T, Grossin D, Hamonet C. Difficulty eating and significant weight loss in joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Eat Weight Disord.* 2016;21:175–83.
49. Anderson SE, Cohen P, Naumova EN, Must A. Association of depression and anxiety disorders with weight change in a prospective community-based study of children followed up into adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:285–91.
50. Bruch H. Eating disorders in adolescence. *Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc.* 1970;59:181–202.
51. Hughes EK, Goldschmidt AB, Labuschagne Z, Loeb KL, Sawyer SM, Le Grange D. Eating disorders with and without comorbid depression and anxiety: Similarities and differences in a clinical sample of children and adolescents. *Eur Eat Disord Rev.* 2013;21:386–94.
52. Watson HJ, Hoiles KJ, Egan SJ, Limburg K. Normative data for female adolescents with eating disorders on the Multidimensional Anxiety Scale for Children. *Int J Eat Disord.* 2014;47:471–4.
53. Harris MJ. ADD/ADHD and hypermobile joints. *J Paediatr Child Health.* 1998;34:400–1.
54. Dogan SK, Taner Y, Evcik D. Benign joint hypermobility syndrome in patients with attention deficit/hyperactivity disorders. *Turkish Journal of Rheumatology.* 2011;26:187–93.
55. Shiari R, Saeidifard F, Zahed G. Evaluation of the prevalence of joint laxity in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Ann Paediatr Rheum.* 2013;2:78–80.
56. Hollertz O. Searching for a biological marker common for both ADHD and EDS. *Lakartidningen.* 2011;109(1-2):41–2.
57. Eccles J, Iodice V, Dowell N, Owens A, Hughes L, Skipper S, et al. Joint hypermobility and autonomic hyperactivity: Relevance to neurodevelopmental disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85. p. e3-e3.