



Adicciones

ISSN: 0214-4840

secretaria@adicciones.es

Sociedad Científica Española de Estudios  
sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las  
otras Toxicomanías  
España

Cunill, Ruth; Castells, Xavier

Tratamiento del TDAH Dual: una Gota en el Desierto

Adicciones, vol. 28, núm. 3, 2016, pp. 131-135

Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras  
Toxicomanías  
Palma de Mallorca, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289145913001>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

# Tratamiento del TDAH Dual: una Gota en el Desierto

## *The treatment of dual ADHD: a drop in the ocean*

RUTH CUNILL \*, XAVIER CASTELLS\*\*.

\*Parc Sanitari Sant Joan de Déu-Numancia, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

\*\* Departamento de ciencias médicas, Grupo de investigación TransLab, Universitat de Girona, Girona, España.

**E**l Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una de las enfermedades psiquiátricas más frecuentes en la infancia (Polanczyk et al., 2007). El TDAH puede persistir en la edad adulta en la mitad de los pacientes (Lara et al., 2009), con una prevalencia en esta población de entre 2,5 y 5% (Kessler et al., 2006; Simon et al., 2009). Algunos estudios sugieren que el TDAH incide negativamente a nivel académico, laboral, social, legal y familiar (Biederman et al. 2012; Klein et al. 2012; Manuzza et al. 2008). Además el TDAH en la infancia se ha asociado a un aumento del riesgo de consumo de sustancias en la adolescencia y en la edad adulta (Carach et al., 2011; Lee et al., 2011). El 15% de los pacientes adultos con TDAH pueden presentar un trastorno por uso de sustancias (TUS), según datos de estudios poblacionales (Kessler et al., 2006). La prevalencia de TUS encontrada en muestras clínicas es incluso más alta. Así, se ha descrito que a lo largo de la vida, hasta un 50% de los pacientes adultos con TDAH pueden presentar una dependencia de cannabis (Torgersen et al., 2006), un 45% un abuso o dependencia de alcohol (Biederman et al., 1998), un 40% una dependencia de nicotina (Pomerleau et al., 1995), un 21% una dependencia de cocaína (Lambert y Hartsough, 1998) y un 30% una dependencia de otras sustancias (Wilens, 2004). Así mismo, un 23% de los pacientes con TUS presentan un TDAH comórbido (van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012).

Los pacientes con TDAH y TUS suelen tener un peor pronóstico que aquellos que presentan solamente uno de

los dos diagnósticos. Así, la presencia de TDAH en pacientes con TUS se ha asociado a un inicio más precoz del consumo de sustancias, a un mayor consumo y a una peor respuesta terapéutica (Pérez de los Cobos et al., 2014). Así mismo, la presencia de un TUS en pacientes con TDAH se ha asociado a un incremento del riesgo de conductas delictivas y de muerte por accidentes (Mannuzza et al., 2008; Dalsgaard et al., 2015).

Varias teorías han tratado de elucidar la relación entre el TDAH y el desarrollo de TUS. Esta asociación podría explicarse por la dificultad propia de los pacientes con TDAH para controlar los impulsos que podría llevar a un aumento del consumo de sustancias y, consecuentemente, a un incremento del riesgo de desarrollar un TUS (Urcelay y Dally, 2012). También podría ser que los pacientes con TDAH utilicen las drogas de abuso para mitigar los síntomas de TDAH, y con el uso repetido de estas sustancias se desarrolle una dependencia a las mismas; es lo que se conoce como hipótesis de la automedicación (Khantzian, 1985; Wilens et al., 2007). En ambos casos, un tratamiento eficaz del TDAH podría disminuir el consumo de tóxicos y mejorar el TUS. Otros factores que se han implicado en la asociación entre TDAH y TUS son la presencia de un trastorno de conducta y el deterioro académico y social asociado al TDAH (Molina y Pelham, 2014).

Aunque la comorbilidad entre TDAH y TUS es habitual, poco se conoce acerca de la eficacia de la intervenciones farmacológicas y psicológicas tanto para el TDAH como para

Recibido: Abril 2016; Aceptado: Abril 2016

Enviar correspondencia a:

Ruth Cunill. Parc Sanitari Sant Joan de Déu-Numància, Calle Numància 7-9-13, 08029, Barcelona, España.  
E-mail: rcunill@pssjd.org

el TUS en pacientes duales (Koesters et al., 2009; Pérez de los Cobos 2014), por lo que no es extraño que en la práctica clínica estos pacientes no acostumbren a recibir tratamiento para el TDAH (Grella et al., 2001; Rowe et al., 2004).

En relación al tratamiento farmacológico del TDAH en pacientes duales, recientemente se ha publicado una revisión sistemática con meta-análisis de ensayos clínicos aprobados (ECA) de intervenciones farmacológicas para el TDAH realizados en pacientes con TDAH y dependencia de sustancias (Cunill et al., 2015). Se identificaron y incluyeron 13 estudios, con un total de 1.271 pacientes. La mayoría de los ECAs incluidos eran independientes y se realizaron en Estados Unidos. Las variables principales que se analizaron fueron la mejora de los síntomas del TDAH (evaluada por el investigador, autoevaluada por el paciente y evaluada globalmente), la abstinencia de sustancias (evaluada utilizando medidas objetivas tales como análisis de droga en orina o niveles de monóxido de carbono (CO) en aire espirado, autoreportada por el paciente y evaluada globalmente) y el abandono del tratamiento definido como la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por cualquier motivo. Estos análisis se hicieron de manera conjunta para todas las intervenciones farmacológicas y para los distintas sustancias abusadas y de manera estratificada en función de la intervención farmacológica y del tipo de TUS. Se investigaron cinco intervenciones farmacológicas: metilfenidato, atomoxetina, pemolina, bupropión y lisdexamfetamina con una duración del tratamiento de entre 3 y 16 semanas (promedio: 12 semanas). Los distintos tipos de TUS estudiados fueron: dependencia de nicotina, dependencia de cocaína, dependencia de anfetaminas, dependencia de cannabis, dependencia de alcohol, dependencia de opiáceos y TUS inespecífico. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue considerada baja ya que en casi la mitad de ellos se determinó que el riesgo que los resultados estuvieran sesgados era alto, principalmente porque la tasa de abandono del estudio era elevada lo que obligaba a trabajar con numerosos datos imputados. Además, teniendo en cuenta que las intervenciones farmacológicas utilizadas para el tratamiento del TDAH poseen marcados efectos conductuales no se puede descartar que el enmascaramiento doble ciego de las intervenciones investigadas se hubiera roto y por lo tanto que se hubiera producido un sesgo de intervención y de detección. En cuanto a los resultados del meta-análisis se encontró que las intervenciones farmacológicas para el TDAH eran eficaces en la mejora de la gravedad de los síntomas de TDAH en pacientes con TUS (OR= 1.93, intervalo de confianza del 95% (IC 95%): de 1.40 a 2.66;  $p<0,001$ ) tanto si el evaluador era el investigador como el paciente. Al estratificar los resultados de eficacia sobre los síntomas de TDAH por tipo de intervención farmacológica se encontró que el metilfenidato y la atomoxetina eran más eficaces que el placebo pero en cambio no se encontraron diferencias entre bupropion, pemolina o lisdexamfetamina y placebo.

Los resultados en función del tipo de TUS indicaron que el tratamiento farmacológico mejoraba los síntomas de TDAH en pacientes con dependencia de nicotina y de alcohol o en aquellos con un TUS inespecífico, pero no en los pacientes con una dependencia de cocaína, anfetaminas u opiáceos. En relación a la eficacia sobre el TUS, las intervenciones farmacológicas no demostraron mejorar la abstinencia de sustancias en comparación con el placebo (OR: 1,09; IC 95%: 0,84 a 1,40;  $p=0,529$ ) independientemente del tipo de intervención o de TUS. Estos resultados fueron congruentes para la abstinencia evaluada de manera objetiva y la abstinencia autoreportada por el paciente. Tampoco se encontraron diferencias entre las intervenciones farmacológicas y el placebo en el abandono del tratamiento (OR: 1,14, IC 95%: de 0,88 a 1,48,  $p=0,33$ ), independientemente del tipo de intervención o de TUS.

Existen al menos tres explicaciones posibles a estos resultados poco favorables y que podrían ser de ayuda en el diseño de futuros ECAs. La primera de ellas sería de tipo metodológico y estaría relacionada con la alta respuesta observada en los pacientes que recibieron placebo, lo que dificultaría la detección de un efecto terapéutico en el grupo que recibió tratamiento farmacológico. Esta alta respuesta en el grupo placebo podría obedecer al hecho que estos pacientes recibieron de forma concomitante tratamiento psicoterapéutico que podría tener un efecto positivo sobre los síntomas de TDAH y el consumo de sustancias (Pérez de los Cobos et al., 2014).

La segunda explicación podría ser que las dosis investigadas fueran insuficientes para el tratamiento de pacientes TDAH duales. En esta línea, recientemente, un ECA realizado en pacientes con TDAH y dependencia de cocaína que evaluó la eficacia de dos dosis de sales mixtas de anfetaminas (60 y 80 mg/d) en comparación con placebo durante 13 semanas encontró que la disminución del consumo de cocaína a lo largo del estudio y la proporción de pacientes que conseguían estar abstinentes durante las últimas 3 semanas del estudio era mayor en el grupo que recibió 80 mg/d de MAS en comparación con el grupo que recibió 60 mg/d y el que recibió placebo (Levin et al., 2015). Otro ECA que comparó la eficacia de dosis altas de metilfenidato OROS (180 mg/d) con placebo durante 24 semanas en pacientes varones con TDAH y dependencia de anfetaminas encontró que el metilfenidato era más eficaz que el placebo en la mejora de los síntomas de TDAH, el consumo de anfetaminas y el abandono del tratamiento (Konstenius et al., 2014).

La tercera y última explicación intentaría dar una respuesta específica a los resultados observados sobre la abstinencia de sustancias. A pesar de que el TUS sería consecuencia del TDAH, no sería suficiente con una pequeña mejora de los síntomas de TDAH para que ello incidiera positivamente en una disminución del consumo de sustancias. Dos datos recientes apoyarían esta posible explicación. En primer lugar, un análisis secundario de un ECA que evaluó la eficacia del

metilfenidato OROS en combinación con parches de nicotina en pacientes adultos con TDAH y dependencia de nicotina encontró que el metilfenidato lograba mayores tasas de abstinencia en los pacientes que presentaban una mayor mejora de los síntomas de TDAH (Nunes et al., 2013). En esta misma línea, el meta-análisis citado anteriormente también encontró una correlación positiva entre la abstinencia evaluada utilizando medidas objetivas y la eficacia sobre el TDAH, lo que apoyaría la hipótesis de que a mayor mejora de los síntomas de TDAH mayor abstinencia de sustancias de abuso (Cunill et al., 2015).

Aunque, como se ha comentado hasta ahora, la información acerca de la eficacia del tratamiento farmacológico para el TDAH en pacientes duales es escasa, con importantes limitaciones metodológicas y con unos resultados más bien pobres, podría decirse que es una suerte de oasis de evidencia científica si lo comparamos con la información disponible sobre la eficacia del tratamiento del TUS en pacientes con TDAH dual. A este respecto sólo disponemos de estudios observacionales y de inferencias indirectas derivadas de estudios realizados en otras poblaciones. En la medida que el TDAH influye negativamente sobre el consumo de drogas de abuso no se pueden extrapolar los resultados obtenidos en poblaciones sin este trastorno por lo que es del todo imprescindible realizar estudios específicos en pacientes con TDAH y TUS. La situación acerca de las evidencias científicas disponibles sobre el tratamiento psicológico en pacientes con TDAH duales es, si cabe, aún más desalentadora que para el tratamiento farmacológico, pues no se dispone de ningún ECA de calidad que haya investigado la eficacia de la psicoterapia en pacientes duales con TDAH.

A estas alturas cabe preguntarse por el porqué de la escasez de ECAs en pacientes TDAH duales. Una explicación podría ser la falta de interés por parte de la industria farmacéutica en realizar estudios en pacientes complejos como los que presentan comorbilidades una vez ya se ha obtenido la autorización para el tratamiento, lo que probablemente obedece a la falta de incentivo para hacerlo pues las agencias reguladoras no lo exigen. Es más, la propia *European Drug Agency* (EMA) recomienda la exclusión de los pacientes con TUS de los ECA pivotales de los nuevos medicamentos que se desarrollen para el tratamiento de pacientes con TDAH (EMA, 2010). No es de extrañar por lo tanto que abunden los ECA en pacientes con TDAH que en muchas ocasiones aportan información redundante y cuya verdadera razón de ser obedece fundamentalmente a cuestiones comerciales, al tiempo que carecemos de estudios en pacientes duales (Cunill et al., 2015; Storebo et al., 2015). En ausencia de financiación privada, los estudios con estos pacientes han de financiarse de manera independiente, con las dificultades que esto conlleva. Además, al tratarse de pacientes complejos, la alta probabilidad de obtener unos resultados poco favorables puede desalentar a los investigadores o las agencias públicas a realizar ECAs en esta población.

En resumen, los escasos estudios disponibles muestran que el tratamiento del TDAH en pacientes duales mejora modestamente los síntomas de TDAH, con un tamaño del efecto menor que el observado en pacientes que no presentan TUS (Cunill et al., 2016), sin mejorar el consumo de sustancias ni la retención en el tratamiento. La revisión de los estudios disponibles en pacientes con TDAH dual con motivo de la elaboración de la guía de práctica clínica para el tratamiento de la patología dual en población adulta (San y Arranz, 2016) ha permitido formular por primera vez recomendaciones terapéuticas para pacientes con TDAH y TUS. Basándonos en los resultados de esta revisión se ha llegado a la conclusión que se puede recomendar el tratamiento farmacológico para el TDAH para disminuir la gravedad de los síntomas de TDAH en pacientes con TDAH y TUS, aunque esta recomendación tendría un carácter débil por la baja calidad de los estudios disponibles. En cambio, no se puede recomendar el tratamiento con fármacos para el TDAH para disminuir el consumo de sustancias o el abandono del tratamiento. Tampoco se puede hacer ninguna recomendación en relación al tratamiento psicológico del TDAH ni del tratamiento del TUS en los pacientes con TDAH dual, ya que no existen ECAs que hayan investigado la eficacia de estas intervenciones en pacientes duales.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

## Referencias

- Biederman, J., Petty, C. R., Woodworth, K. Y., Lomedico, A., Hyder, L. L., Faraone, S. V. (2012). Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 941-50. doi: 10.4088/JCP.11m07529.
- Biederman, J., Wilens, T. E., Mick, E., Faraone, S. V., Spencer, T. (1998). Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biological Psychiatry*, 15, 269-273.
- Charach, A., Yeung, E., Climans, T., Lillie, E. (2011). Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50, 9-21. doi: 10.1016/j.jaac.2010.09.019.
- Cunill, R., Castells, X., Tobias, A., Capellà, D. (2016). Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology*, 233, 187-197. doi: 10.1007/s00213-015-4099-3.
- Cunill, R., Castells, X., Tobias, A., Capellà, D. (2015). Pharmacological treatment of attention deficit

- hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *Journal of Psychopharmacology*, 29, 15-23. doi: 10.1177/0269881114544777
- Dalsgaard, S., Østergaard, S. D., Leckman, J. F., Mortensen, P. B., Pedersen, M. G. (2015). Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*, 30, 2190-2196. doi:10.1016/S0140-6736(14)61684-6
- EMA (2010). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of attentional deficit hyperactivity disorder (adhd). Recuperado de: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/08/WC500095686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf)
- Grella, C. E., Hser, Y. I., Joshi, V., Rounds-Bryant, J. (2011). Drug treatment outcomes for adolescents with comorbid mental and substance use disorders. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 189, 384-389
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K. , Demler, O., Faraone, S. V.,... Zaslavsky, A. M. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, 163, 716-723.
- Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1259-1264.
- Klein, R.G., Mannuzza, S., Olazagasti, M. A., Roizen, E., Hutchison, J. A., Lashua, E. C., Castellanos, F. X. (2012). Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Archives of General Psychiatry*, 69, 1295-1303. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.271.
- Koesters, M., Becker, T., Kilian, R., Fegert, J. M., Weinmann (2009). Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Psychopharmacology*, 23, 733-744. doi: 10.1177/0269881108092338.
- Konstenius, M., Jayaram-Lindström, N., Guterstam, J., Beck, O., Philips, B., Franck, J. (2014). Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder and drug relapse in criminal offenders with substance dependence: a 24-week randomized placebo-controlled trial. *Addiction*, 109, 440-449. doi: 10.1111/add.12369.
- Lambert, N. M., Hartsough, C. S. (1998). Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *Journal of Learning Disabilities*, 31, 533-544.
- Lara, C., Fayyad, J., de Graaf, R., Kessler, R. C., Aguiar-Gaxiola, S., Angermeyer, M., Demyttereare, K.,... Sampson, N. (2009). Childhood predictors of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: results from the World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Biological Psychiatry*, 65, 46-54. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.005.
- Lee, S. S., Humphreys, K. L., Flory, K., Liu, R., Glass, K. (2011). Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 31, 328-341. doi: 10.1016/j.cpr.2011.01.006.
- Levin, F. R., Mariani, J. J., Specker, S., Mooney, M., Mahony, A., Brooks, D. J., Babb, D.,... Grabowski, J (2015). Extended-Release Mixed Amphetamine Salts vs Placebo for Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Cocaine Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 72, 593-602. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.41.
- Mannuzza, S., Klein, R.G., Moulton, J. L. 3rd. (2014). Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Research*, 160, 237-246. doi: 10.1016/j.psychres.2007.11.003.
- Molina, B. S. G., Pelham. (2014). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Risk of Substance Use Disorder: Developmental Considerations, Potential Pathways, and Opportunities for Research. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 607-639. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032813-153722.
- Nunes, E. V., Covey, L. S., Brigham, G., Hu, M. C., Levin, F. R., Somoza, E. C., Winhusen, T. M. (2013). Treating nicotine dependence by targeting attention-deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) with OROS methylphenidate: the role of baseline ADHD severity and treatment response. *Journal of Clinical Psychiatry*, 74, 983-990. doi: 10.4088/JCP.12m08155.
- Pérez de los Cobos, J., Siñol, N., Pérez, V., Trujols, J. (2014). Pharmacological and clinical dilemmas of prescribing in co-morbid adult attention-deficit/hyperactivity disorder and addiction. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 337-56. doi: 10.1111/bcp.12045
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L. , Biederman, J. , Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942-948.
- Pomerleau, O. F., Downey, K. K., Stelson, F. W., Pomerleau, C. S. (1995). Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Substance Abuse*, 7, 373-378.
- Rowe, C. L., Liddle, H. A., Greenbaum, P. E., Henderson, C. E. (2004). Impact of psychiatric comorbidity on treatment of adolescent drug abusers. *Journal of Substance Abuse*, 26, 129-140
- San, L., Arranz, B., Dual Pathology Clinical Practice Guide EG, Arrojo, M., Becoña, E., Bernardo, M., Caballero, L., Castells, X.,... Zorrilla, I. (2016). Clinical guideline for the treatment of dual pathology in the adult population. *Adicciones*, 28, 3-5. doi: 10.20882/adicciones.784.
- Simon, V., Czobor, P., Bálint, S., Mészáros, A., Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult atten-

tion-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 194, 204-211. doi: 10.1192/bj. bp.107.048827.

Storebo, O. J., Krogh, H. B., Ramstad, E., Moreira-Maia, C. R., Holmskov, M. , Skoog, M., Nilausen, T. D.,... Gluud, C. (2015). Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*, 351, h5203. doi: 10.1136/bmj.h5203. Review.

Torgersen, T., Gjervan, B., Rasmussen, K. (2006). ADHD in adults: a study of clinical characteristics, impairment and comorbidity. *Nordic Journal of Psychiatry*, 60, 38-43

Urcelay, G. P., Dalley, J. W. (2012). Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: a neuropsychological perspective. *Current Topics in Behavioral Neuroscience* 9, 173-197

Van Emmerik-van Oortmerssen, K., Van de Glind, G., Van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M., Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 122, 11-19. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.12.007

Wilens, T. E., Adamson, J., Sgambati, S., Whitley, J., Santry, A., Monuteaux, M. C., Biederman, J. (2007). Do individuals with ADHD self-medicate with cigarettes and substances of abuse? Results from a controlled family study of ADHD. *American Journal of Addiction*, 16 (Suppl 1), 14-21

Wilens, T. E. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatric Clinics of North America*, 27, 283-301.