

TRABAJO ORIGINAL

Colonización por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad y factores predisponentes en soldados ingresantes a una institución militar

Recibido: 14/8/19 Aceptado: 17/11/19

Pedro N. Chedrese, Silvia L. Mutti, Patricia A. Pelozo, Noelia B. Ayala, Natalia Micucci, Gabriela Blanco, Andrea Lorenzini, María Soubelet, Lucía Lamponi Tappatá, Diego Maurizi.

RESUMEN

Introducción: La colonización por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) ha ido en aumento desde su aparición. El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia de colonización por SAMR-AC en soldados, determinar los factores predisponentes y conocer la dinámica de colonización a los seis meses de convivencia.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, de corte transversal. Se incluyó una muestra de los soldados ingresantes a un establecimiento militar. Se tomó una muestra de hisopado nasal y, en caso de aislamiento de *Staphylococcus aureus*, se determinó la frecuencia de la cepa meticilino resistente de la comunidad. Se realizó una encuesta sobre los posibles factores predisponentes para la colonización. Luego de seis meses de convivencia se efectuó un nuevo hisopado y se analizó el cambio en la prevalencia y la dinámica de colonización.

Resultados: Se incluyeron 346 soldados provenientes de diferentes provincias de Argentina. La prevalencia inicial de colonización por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad fue 7,8% y, luego de seis meses, 9,5% (aumento del 21,8%). Los factores que mostraron asociación con la colonización por SAMR-AC fueron los antecedentes de un conviviente con forunculosis ($p=0,02$), forunculosis previa ($p=0,04$) y forunculosis en familiar de primer grado no conviviente ($p=0,03$). Se constató

Hospital Naval Puerto Belgrano, Punta Alta, Buenos Aires.

Autor para correspondencia: Diego Maurizi. Zapiola 856, Bahía Blanca (CP 8000).
diego.maurizi@gmail.com

El protocolo de trabajo fue aprobado por un comité de ética y de investigación y se obtuvo consentimiento informado de los pacientes incluidos.

Los autores declaran que no existieron fuentes de financiamiento ni conflictos de interés entorno a esta publicación.

persistencia de colonización en el 79% del grupo inicial.

Conclusiones: Se observó una prevalencia de colonización por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad del 7,8%, superior a la encontrada en la mayoría de los estudios publicados.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad, prevalencia, epidemiología.

Introducción

El *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) fue descrito por primera vez en 1962 (1), un año después de haberse introducido en el mercado la meticilina. Clásicamente era conocido como un patógeno adquirido en el ámbito hospitalario o asociado a los cuidados de la salud (2), y sus principales factores predisponentes eran hospitalización reciente, hemodiálisis, dispositivos percutáneos y contacto con enfermos (3). En 1982 aparecieron infecciones por SAMR en personas sin contacto con el ámbito hospitalario o sin los clásicos factores de riesgo, constatándose luego diferencias epidemiológicas, genéticas y moleculares con respecto a las cepas previamente conocidas (4). Estas cepas fueron identificadas como SAMR adquirido en la comunidad (SAMR-AC), y desde entonces se ha visto en todo el mundo un aumento exponencial en la incidencia de infecciones por este germen (5, 6, 7).

El SAMR-AC es resistente a betalactámicos con variable sensibilidad a macrólidos y clindamicina, mientras que el SAMR hospitalario (SAMR-H) tiene un perfil multirresistente o de resistencia en bloque (7). Se sabe que el SAMR-AC presenta mayor virulencia que el SAMR-H y que produce infecciones cutáneas y enfermedad invasiva con mayor frecuencia (8, 9). Esto se debe en parte a la presencia del gen que codifica la leucocidina de Panton-Valentine, que le confiere a las cepas de SAMR-AC mayor agresividad cuando se combina con otros factores de virulencia (10). Además, el SAMR-AC porta la información genética de resistencia a betalactámicos en los casetes cromosómicos IV y V, que son livianos y fáciles de replicar y conjugar, aumentando la eficiencia de crecimiento de las colonias (9).

La colonización por SAMR es el principal factor de riesgo para desarrollar infecciones por este germen, siendo su frecuencia dos a diez veces superior que en personas no colonizadas (11). El *Staphylococcus aureus* (SAU) es un comensal habitual de la piel y mucosas humanas y el reservorio más importante son las narinas anteriores, aunque también puede encontrarse en la piel, el recto, la vagina, el tracto gastrointestinal y las axilas. Las personas portadoras pueden transmitir el germen fácilmente a contactos convivientes, al compartir toallas o ropa de cama o realizar deportes de contacto (12).

Las condiciones habitacionales de los soldados probablemente aumenten la tasa de colonización e infecciones por SAU, según han demostrado diversos estudios (13-20). En la Base Naval Puerto Belgrano, donde se realizó este trabajo, anualmente se seleccionan aproximadamente 700 aspirantes para ingresar

a la escuela de suboficiales. Los ingresantes son hombres y mujeres provenientes de distintas provincias del país, con edades entre 18 y 25 años y con buen estado de salud de acuerdo a la evaluación médica exhaustiva que realiza un especialista en clínica médica. Los soldados de la Base Naval de Puerto Belgrano viven en barracas de 33 camas tipo literas de tres pisos, utilizan baños compartidos, con unas cinco duchas por barraca. Si bien cada uno es provisto de toalla y ropa de cama, la misma no está individualizada.

El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia de colonización por SAMR-AC en los soldados que ingresan a la Base Naval Puerto Belgrano, determinar los factores predisponentes y conocer la dinámica de colonización a los seis meses de convivencia.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo, observacional, con seguimiento prospectivo. La población de estudio fueron los soldados ingresantes a la escuela de formación naval durante 2018. Se realizó un muestreo de tipo probabilístico sistemático, mediante la selección de los ingresantes número par en el listado. A estos soldados se les realizó un cuestionario, un examen físico y la toma de un hisopado nasal al ingreso a la escuela. Se excluyeron aquellos con alguna infección cutánea en curso.

El cuestionario fue construido para evaluar la presencia de posibles factores de riesgo para colonización por SAMR-AC, de acuerdo a los reportados en la literatura (13, 20). El examen físico fue realizado por médicos clínicos y estuvo destinado a reconocer la presencia de alguna infección en piel y partes blandas al momento de la evaluación.

Las muestras de hisopado nasal fueron tomadas mediante hisopos estériles que fueron remitidos inmediatamente al laboratorio de microbiología, para luego ser inoculadas en placas de agar manitol salado (Britania) e incubadas a 37 °C durante 48 hs. Las colonias compatibles con *Staphylococcus spp* fueron sometidas a observación microscópica con tinción de Gram e identificadas mediante pruebas de catalasa, coagulasa, DNasa, Vogues-Proskauer, sensibilidad a la novobiocina y fermentación aeróbica a glucosa. Las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos fueron realizadas en agar Muller-Hinton según el método de difusión de discos de Kirby-Bauer siguiendo las recomendaciones y puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (21).

Las cepas de SAU se clasificaron en *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) cuando la misma resultó sensible a todos los antibióticos; en SAMR-AC cuando la cepa fue resistente a oxacilina o cefoxitina, con o sin resistencia a macrólidos o clindamicina y sensible al resto de los antibióticos; y en SAMR-H cuando fue resistente a oxacilina o cefoxitina y a gentamicina, cloranfenicol o eritromicina, con sensibilidad variable al resto de los antibióticos.

Durante el periodo entre hisopados se realizó un seguimiento de los participantes en cuanto al desarrollo de infecciones cutáneas, uso de antibióticos y necesidad de hospitalización. Luego de seis meses se efectuó nuevamente hisopado nasal a los soldados.

De acuerdo a los resultados de los hisopados se definió la frecuencia de colonización por SAMR-AC y la dinámica de colonización. Se consideró colonización persistente cuando un soldado tuvo ambos cultivos positivos para la misma cepa de SAMR-AC, colonización intermitente cuando solo uno de los cultivos fue positivo para SAMR-AC, y no colonizado cuando ambos cultivos resultaron negativos.

Con los resultados del primer hisopado nasal se comparó el grupo de soldados colonizados por SAMR-AC con el grupo no colonizado o portador de SAMS en términos de las variables recolectadas en el cuestionario (sexo, lugar de procedencia y posibles factores predisponentes). El lugar de procedencia fue clasificado según las zonas definidas por el Ministerio del Interior y Transporte de la Nación en: Región Norte Grande (Catamarca, Corrientes, Chaco, Formosa, Jujuy, Misiones, Tucumán, Salta, La Rioja y Santiago del Estero), Región Cuyo (Mendoza, San Juan y San Luis), Región Centro (Córdoba, Entre Ríos, Santa Fe), Región Buenos Aires y Región Patagónica (Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur, Santa Cruz, Chubut, Río Negro, Neuquén y La Pampa).

Los datos fueron analizados con el programa SPSS 21.0. Se utilizó la prueba t para muestras independientes para calcular la diferencia de medias de las variables numéricas y la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Se consideró que hubo significancia estadística cuando $p < 0,05$.

Resultados

De acuerdo al muestreo, se incluyeron 346 soldados (50% de la población elegible). El 59% fueron del sexo masculino y la media de edad fue de 19,4 años (DE 2). Los soldados

pertenecían a 17 provincias del país, siendo el 51% de Buenos Aires, Jujuy, Corrientes y Salta. El examen físico descartó infecciones de piel en la totalidad de los participantes, por lo que no hubo soldados excluidos.

En la primera evaluación con hisopados nasales, la colonización por SAU fue del 57%. De estos, el 86,3% fueron SAMS y el 13,7% SAMR-AC, no habiendo hallado cepas hospitalarias. De la muestra total de soldados estudiados, la colonización por SAMR-AC resultó del 7,8%.

En el análisis de variables entre el grupo colonizado por SAMR-AC y el grupo no colonizado o colonizado por SAMS se observó que en el primer grupo hubo mayor cantidad de soldados provenientes de la Región Norte Grande ($p=0,04$). Los factores que mostraron asociación con la colonización por SAMR-AC fueron el antecedente de un conviviente con forunculosis ($p=0,02$), el antecedente de forunculosis previa ($p=0,04$) y el antecedente de forunculosis en familiar de primer grado no conviviente ($p=0,03$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables.

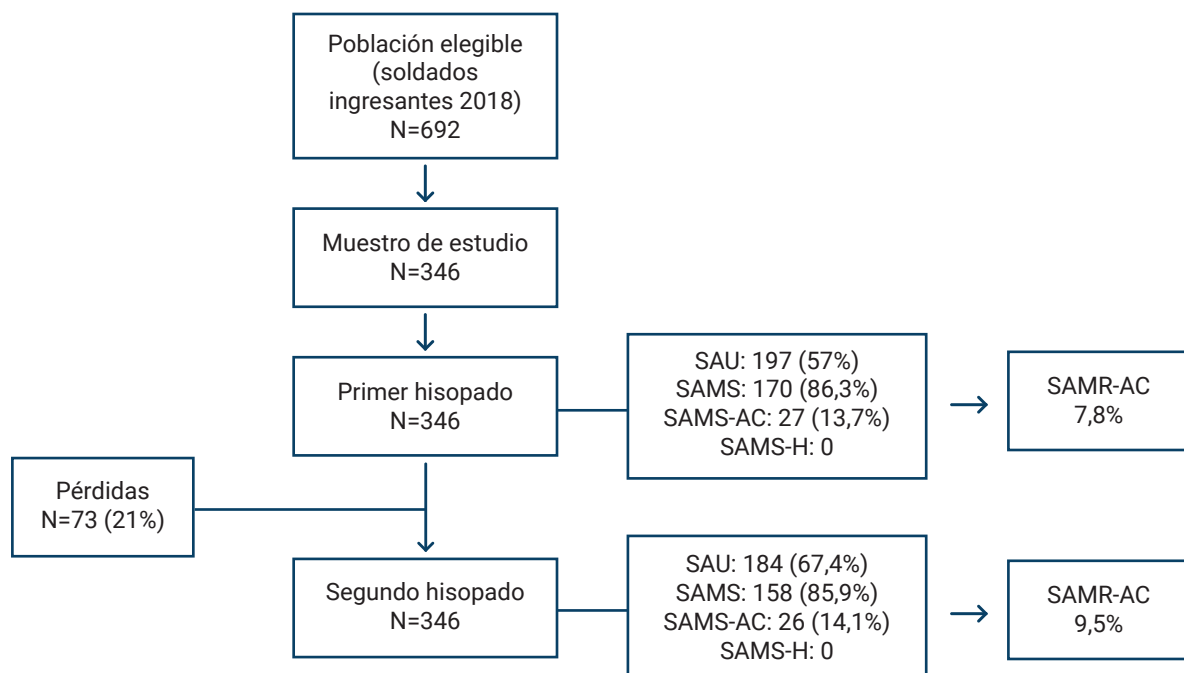
El segundo hisopado nasal a los seis meses se realizó en el 78,9% de los soldados hisopados en primera instancia. El 21,1% de pérdida fue a causa de bajas de soldados de la armada. El número de soldados colonizados por SAU en esta oportunidad fue del 67,4%, siendo SAMS el 85,9%, SAMR-AC el 14,1%, sin aislamientos de SAMR-H. La frecuencia de SAMR-AC en la población testeada correspondió al 9,5%, constatándose un 21,8% de aumento ($p=0,46$). Dentro del 21,1% de los participantes perdidos (73 soldados), solo 4,1% (3 soldados) habían presentado cultivos positivos para SAMR-AC en la primera evaluación.

Durante el seguimiento, el 0,7% de los soldados refirieron haber tenido forunculosis y el 7,3% haber utilizado algún antibiótico, no habiéndose registrado hospitalizaciones. El 90% de los soldados que utilizaron antibióticos tuvieron ambos cultivos negativos. El 10% restante tuvo colonización persistente o intermitente (un caso de cada uno) y refirieron haber tomado amoxicilina. Dentro de los casos de colonización intermitente, los que eran negativos y se positivizaron en el segundo hisopado fueron cuatro, siendo los que tenían una dinámica inversa de solo dos casos.

Entre los individuos colonizados por SAMR-AC que fueron hisopados dos veces, el 78,6% tuvieron una dinámica de colonización persistente, siendo intermitente en el resto.

Tabla 1. Comparación entre el grupo de soldados portadores de SAMR-AC en el primer hisopado vs. el resto de los soldados (portadores de SAMS y no portadores), en términos de variables

	GRUPO SAMR-AC N=27	GRUPO NEGATIVO o SAMS N=319	p
Sexo masculino	18 (66,7%)	187 (58,6%)	0,4
Procedencia de Región Norte Grande	18 (66,67%)	148 (46,4%)	0,04
Conviviente con forunculosis	6 (22,2%)	26 (8,2%)	0,02
Antecedentes familiares de forunculosis	7 (25,9%)	36 (11,3%)	0,03
Forunculosis previa	7 (25,9%)	39 (12,2%)	0,04
Depilación con rasuradora	11 (40,7%)	183 (57,4%)	0,09
Comparte toallas	8 (29,6%)	128 (40,1%)	0,28
Deportes de contacto	19 (70,4%)	205 (64,3%)	0,52
ATB últimos 6 meses	6 (22,2%)	70 (21,9%)	0,98
Antecedentes de eccema	0	12 (3,8%)	-

Figura 1. Flujograma de la población durante el estudio, con resultados de primer y segundo hisopado

Discusión

En este estudio se observó una prevalencia de SAMR-AC en soldados de 7,8%, superior a la encontrada en la mayoría de los estudios publicados (13-20). En un estudio prospectivo observacional donde fueron evaluados 812 soldados durante diez semanas, la colonización inicial de SAMR-AC fue menor a la de SAMS (3% vs. 28%), pero el desarrollo de infecciones fue mayor entre los colonizados con SAMR-AC (38% vs. 3%) (22), lo cual demuestra la mayor virulencia de las cepas resistentes de la comunidad anteriormente citada.

En un estudio noruego prospectivo realizado sobre 265 reclutas militares, la prevalencia de colonización por SAU al momento del reclutamiento fue del 65%, y la tipificación de SAMR-AC fue del 0% (15). Es conocido que en Noruega se prioriza el uso racional de antibióticos, y tal vez ello contribuya a la inexistencia de colonización por SAMR-AC. En este mismo estudio se observó un aumento en la prevalencia de SAU luego de la convivencia del 22% (63% a 85%) y no hubo colonización por SAMR-AC durante el periodo de seguimiento.

En este trabajo también encontramos un aumento en la prevalencia de portación de SAU luego de seis meses de convivencia, de 57% a 67,4%, y un incremento específicamente de SAMR-AC, de 7,8% a 9,5%, aunque la diferencia no alcanzó la significancia estadística. Posiblemente el tiempo de seguimiento corto haya sido una limitación.

Un meta análisis que incluyó diez estudios y 8350 personas mostró una prevalencia de colonización nasal por SAMR-AC de 1,3% (95% IC, 1,04%-1,53%; rango, 0,2%-7,4%). El amplio rango de prevalencia se explicó por las poblaciones heterogéneas analizadas, ya que en algunos estudios se excluyeron a las personas que habían estado en contacto con el sistema de salud o con enfermos, mientras que en otros este antecedente no se tomó en consideración. El estudio que reportó mayor prevalencia (7,4%) fue realizado en una comunidad semicerrada de estudiantes (4).

Es posible que la prevalencia real de SAMR-AC sea mayor a la obtenida en este estudio. Si bien el principal reservorio de SAU es la cavidad nasal y el hisopado es la muestra más utilizada en los estudios por ser de fácil realización y bajo costo, existen otros sitios de donde es posible encontrar este germen, como la faringe y el perineo. Asimismo, se sabe que hasta un 25% de las personas colonizadas en la faringe no presentan cultivos nasales positivos para SAMR, debido a que hay ciertos genotipos que tienen predilección por la faringe en lugar de la cavidad nasal (4). Por otro lado hay que considerar que

un 7,3% de los pacientes utilizaron al menos algún esquema antibiótico entre ambos hisopados, pudiendo haber generado negativización de algún eventual portador intermitente.

El presente estudio muestra la prevalencia de SAMR-AC en un grupo de adultos sanos y jóvenes, de diversas provincias, pudiendo ser estos resultados traspolables a personas con similares características epidemiológicas de nuestro país. En cuanto a la distribución geográfica, se halló mayor prevalencia de portación de SAMR-AC en soldados provenientes de la Región Norte Grande. Esto coincide con los datos de la literatura que reportan un gradiente de prevalencia de SAMR-AC que disminuye de norte a sur (23).

Los factores asociados a la colonización por SAMR-AC que alcanzaron la significancia estadística fueron la convivencia con personas con antecedente de forunculosis, el antecedente familiar de primer grado con forunculosis y antecedentes personales de forunculosis. El resto de las variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas posiblemente debido al tamaño muestral.

Como limitación del estudio, es posible que algunas respuestas de los soldados en el cuestionario estuvieran condicionadas por haber sido realizado durante el período de prueba en la institución militar, ya que los mismos probablemente temieron poder ser perjudicados por sus respuestas. Por otro lado, cabe destacar la pérdida de pacientes durante el seguimiento, que podría haber modificado los resultados de la prevalencia de colonización y de la dinámica de la misma.

Reconocimientos

Personal y autoridades del Laboratorio Central del Hospital Naval Puerto Belgrano.

Personal y autoridades de la Escuela de Suboficiales de la Armada.

Referencias

- Chambers HF1. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis*. 2001 Mar-Apr;7(2):178-82.
- NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control*. 1999 Dec;27(6):520-32.
- Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 15;36(2):131-9.
- Deverick J Anderson. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in adults: Epidemiology. Up to Date. Last update: Mar, 2019.
- Saravolatz LD, Markowitz N, Arking L, Pohlod D, Fisher E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Epidemiologic observations during a community-acquired outbreak. *Ann Intern Med*. 1982 Jan;96(1):11-6.
- Loewen K, Schreiber Y, Kirlew M, Bocking N, Kelly L. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician*. 2017 Jul;63(7):512-520.
- David MZ, Daum RS. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):616-87.
- De Vedia L, Lopez Furst MJ, Scapellato P, Lopardo G, Clara L, Lista N. Tratamiento de las infecciones invasivas por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. 2014; 22 (85):53-63.
- Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Apr;25(2):362-86.
- Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Sep 12;31(4).
- Hidron AI, Kourbatova EV, Halvosa JS, Terrell BJ, McDougal LK, Tenover FC, et al. Risk factors for colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in patients admitted to an urban hospital: emergence of community-associated MRSA nasal carriage. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 15;41(2):159-66.
- Sakr A, Brégeon F, Mège JL, Rolain JM, Blin O. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Front Microbiol*. 2018; 9: 2419
- Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):603-61.
- Tosas August O, Betley JR, Stabler RA, Patel A, Ioannou A, Marbach H, et al. Evidence for Community Transmission of Community-Associated but Not Health-Care-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Strains Linked to Social and Material Deprivation: Spatial Analysis of Cross-sectional Data. *PLoS Med*. 2016 Jan 26;13(1):e1001944.
- Aamot HV, Eskonsipo PKJ, Jørgensen SB, Blomfeldt A. *Staphylococcus aureus* colonization during military service: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jul;24(7):744-748.
- Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):971-9.
- Jiménez-Truque N, Saye EJ, Soper N, Saville BR, Thomsen I, Edwards KM, et al. Longitudinal Assessment of Colonization With *Staphylococcus aureus* in Healthy Collegiate Athletes. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 Jun;5(2):105-13.
- Vento TJ, Calvano TP, Cole DW, Mende K, Rini EA, Tully CC, et al. *Staphylococcus aureus* colonization of healthy military service members in the United States and Afghanistan. *BMC Infect Dis*. 2013 Jul 16;13:325.
- Lozano D, Díaz L, Echeverry M, Pineda S, Máttar S. *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) positivos para PVL aislados en individuos sanos de Montería-Córdoba. *Universitas Scientiarum* 2010, 15 (2).
- Curry JA, Maguire JD, Fraser J, Tribble DR, Deiss RG, Bryan C, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* Colonization and Risk Factors for Infection Among Military Personnel in a Shipboard Setting *Mil Med*. 2016 Jun;181(6):524-9.
- Kowalski TJ, Berbari EF, Osmon DR. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Mayo Clin Proc*. 1 de septiembre de 2005;80(9):1201-8.
- Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):971-9.
- Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS. "Dr. Carlos G. Malbrán". Mapas de Resistencia Antimicrobiana. Argentina 2017.

Abstract

Introduction: Colonization by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has been on the rise since its appearance. The objective of this study was to estimate the prevalence of colonization by community-acquired methicillin-resistant *staphylococcus aureus* in soldiers, determine the predisposing factors and know the dynamics of colonization during coexistence.

Materials and methods: descriptive, cross-sectional study. A sample of the incoming soldiers in a military establishment was included. A nasal swab was taken and, in case of isolation of *Staphylococcus aureus*, the frequency of the resistant methicillin strain in the community was determined. A survey was made on possible predisposing factors for colonization by this germ. After 6 months of cohabitation, a new swab was performed and the change in prevalence and colonization dynamics was analyzed.

Results: 346 soldiers from different provinces of the country were included. The initial prevalence of soldiers colonized by community-acquired methicillin-resistant was 7.8%, and after 6 months, 9.5% (21.8% increase). The factors associated with SAMR-AC colonization were the antecedent of a household members with forunculosis ($p=0.02$), history of forunculosis ($p=0.04$) and the antecedent of forunculosis in a non-cohabiting first-degree relative ($p=0.03$). Persistence of colonization was found in 79% of the initial group.

Conclusion: a prevalence of 7.8% community methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization was observed, superior to that found in the majority of published studies.

Key words: HIV dementia screening, AIDS encephalopathy diagnosis, AIDS-Related Dementia Complex