



Francesca Susini (foto)
Marco Mattia Larghi
Alice Schianchi
Miriam Grassi
Francesca Moioli
Alfonso Manzotti

UO Ortopedia e Traumatologia Ospedale
"Luigi Sacco", ASST – Fatebenefratelli
Sacco, Milano

Complicanze postoperatorie a breve termine delle fratture di femore prossimale nei pazienti HIV-positivi: studio clinico di 10 anni con dati appaiati

Short-term postoperative complications following proximal femur fractures in HIV-positive patients: 10 years matched paired study

Riassunto

Introduzione. L'invecchiamento della popolazione HIV-positiva e gli effetti della terapia antiretrovirale sulla massa ossea potrebbero incrementare il rischio delle fratture di femore prossimale nei pazienti sieropositivi. Scopo di questo studio è stabilire se tali fratture siano più soggette a complicanze postoperatorie a breve termine rispetto a fratture analoghe che si verificano in pazienti HIV-negativi.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati nello studio 25 pazienti sieropositivi con fratture di femore prossimale. Ciascun paziente è stato appaiato ad un paziente HIV-negativo con analoga frattura, in base a genere, età, CCI modificato, classificazione della frattura, trattamento chirurgico e intervallo di tempo tra frattura ed intervento. Per ciascun gruppo sono stati confrontati durata di degenza, tempo chirurgico, risultati clinici e complicanze chirurgiche e mediche a breve termine, per determinare l'eventuale influenza della sieropositività sui risultati.

Risultati. Al follow-up di tre mesi non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di studio in termini di tempi di degenza, punteggio HHS e numero totale di complicanze precoci. Ciononostante, nel gruppo dei pazienti HIV-positivi è stato osservato un aumento statisticamente significativo delle IVU e dei tempi chirurgici per l'osteosintesi con placca e viti. I peggiori risultati postoperatori sono stati riscontrati nei pazienti che non hanno aderito adeguatamente al protocollo terapeutico per l'HIV.

Conclusioni. Questo studio non ha evidenziato alcun incremento statisticamente significativo delle complicanze a breve termine o risultati clinici peggiori per le fratture di femore prossimale nei pazienti HIV-positivi. Tuttavia gli Autori sottolineano l'importanza della stretta aderenza alla terapia antiretrovirale nel postoperatorio.

Parole chiave: HIV, fratture di femore, osteoporosi, complicanze

Summary

Purpose. Aging of HIV population and effect of Antiretroviral therapy on bone mass could increase risk of proximal femoral fractures (PFF) in HIV patient. The aim of this study is to determine whether PFF in HIV-positive patients are more prone to short-term postoperative complications than similar fractures occurring in HIV-negative patients.

Materials and methods. 25 HIV-positive patients with a PFF were enrolled in the study. Each HIV-positive patient was matched to HIV-negative patient with similar fractures according to gender, age, a modified Charlson Comorbidity Index (CCI) fracture classification, surgical treatment and time interval between fracture event and surgery. For each group, length of stay, surgical time, early clinical outcomes and short-term surgical and medical complications were compared to determine the impact on the early outcome.

Results. At three-month follow-up, there were no statistically significant differences between the 2

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesca Susini

UO Ortopedia e Traumatologia Ospedale
"Luigi Sacco", ASST – Fatebenefratelli
Sacco, Milano

E-mail: francesca.susini@hotmail.it

study groups in length of stay, Harris hip score and total number of early complications. However, a statistically significant increase in urinary tract infections and longer surgical time using plate and screw fixation were seen in HIV-positive group. The poorest post-operative result was seen in patients who failed to adequately adhere to the HIV therapy protocol.

Conclusions. *This study did not show any statistically significant increase in short-term complications or worse clinical outcomes for PFF in HIV-positive patients compared to HIV-negative patients. However, the Authors underline the importance of strict adherence by the patient to antiretroviral therapy during the post-operative period.*

Key words: HIV, femoral fracture, osteoporosis, complications

Introduzione

Le fratture di femore prossimale rappresentano un problema in crescita. Il miglioramento degli standard di vita e la maggiore efficacia dei trattamenti delle malattie croniche ha comportato un aumento dell'età media della popolazione e una più alta incidenza di fratture di femore^{1,2}. Anche l'aspettativa di vita nei pazienti HIV-positivi è drasticamente aumentata, grazie al successo della gestione medica con la terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART). Sebbene terapia HAART sia efficace nel trattamento dell'infezione da HIV, svolge anche un ruolo importante nel sopprimere l'osteoclastogenesi, inibendo la differenziazione degli osteoblasti e provocando una riduzione significativa dell'indice di massa ossea (BMI)³⁻⁸. Inoltre, l'infezione da HIV è più comune nei pazienti con dipendenza da metadone/oppioidi e nei pazienti HCV-positivi, condizioni che influenzano negativamente la qualità ossea⁹. Sono stati pubblicati numerosi articoli che documentano i risultati clinici di interventi chirurgici ortopedici in pazienti sieropositivi, spesso con risultati controversi. Alcuni Autori suggeriscono che i pazienti sieropositivi abbiano tassi più elevati di infezione delle ferite chirurgiche e di pseudoartrosi dopo fissazione interna rispetto ai pazienti HIV-negativi^{10,11}. Randelli et al. hanno riscontrato che nei pazienti sieropositivi si verificano più frequentemente infezioni degli impianti chirurgici e hanno raccomandato la rimozione precoce degli impianti¹². Altri studi hanno suggerito che l'infezione da HIV non sia correlata a un tasso più elevato di infezione postoperatoria e di non consolidazione delle fratture¹³⁻¹⁵.

Lo scopo di questo studio è determinare se le fratture di femore prossimale nei pazienti sieropositivi siano più inclini a complicanze postoperatorie a breve termine rispetto a fratture simili che si verificano in pazienti sieronegativi. Se i pazienti HIV-positivi presentassero un rischio più elevato di complicanze post-operatorie precoci, il trattamento di queste fratture potrebbe essere indirizzato di routine in un ospedale multispecialistico dotato di un'unità dedicata alle malattie infettive.

Materiali e metodi

Dal 2007 al 2017, sono state identificate 1409 fratture di femore prossimale trattate in un singolo ospedale urbano affiliato all'Università, utilizzando una ricerca elettroni-

ca basata sui codici di Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD) e della Terminologia Procedurale Corrente (CPT): ICD 820.00, ICD 820.01, ICD 820.02, ICD 820.03, ICD 820.09, ICD 820.11, ICD 820.12, ICD 820.20, ICD 820.21, ICD 820.22. L'ospedale era dotato sia di un centro di riferimento per le malattie infettive sia di un dipartimento di emergenza di II livello. Delle 1409 fratture, 50 (3,7%) si sono verificate in pazienti sieropositivi e 25 di questi pazienti sono stati arruolati nello studio (Gruppo A). I criteri di esclusione per i pazienti dello studio sono stati la mancanza di dati riguardanti sia lo stato immunologico che qualsiasi dato clinico/chirurgico nei primi 3 mesi di follow-up post-operatorio.

Ogni paziente HIV-positivo è stato successivamente abbinato a un paziente HIV-negativo affetto da analoga frattura del femore prossimale trattato chirurgicamente nell'ospedale degli Autori (gruppo B). I criteri di appaiamento sono stati: sesso, età (± 6 anni), indice di comorbidità di Charlson modificato (CCI) (± 5 punti), tipo di frattura femorale secondo la classificazione AO (mediale o laterale), procedura chirurgica e intervallo di tempo tra frattura e intervento chirurgico (*cut-out* 48 ore).

Il *Charlson Comorbidity Index* (CCI) classifica le comorbidità che predicano il rischio di mortalità con un punteggio compreso tra 1 e 6 per 19 condizioni patologiche (inclusa la positività all'HIV). Il CCI è un metodo facilmente applicabile per la valutazione preoperatoria delle comorbidità anche in pazienti che subiscano interventi di chirurgia ortopedica¹⁶. Nel nostro processo di appaiamento, il punteggio di positività all'HIV (massimo 6 punti) nell'indice CCI non è stato incluso per ottenere una distribuzione omogenea delle comorbidità tra i due gruppi.

Nel gruppo degli HIV-positivi, i pazienti sono stati valutati per: carica virale, conta delle cellule CD4 e utilizzo di HAART entro 3 mesi dall'intervento. Una carica virale inferiore a 50 copie/ml è stata considerata non rilevabile e una conta dei CD4 inferiore a 200 cellule/l definita come immunodeficienza grave¹⁷.

In entrambi i gruppi sono stati valutati la durata del ricovero, la percentuale di pazienti operati entro 48 ore dalla frattura, il tempo post-operatorio, il punteggio *Harris Hip Score* a 3 mesi post-operatori e la presenza di complicanze a

breve termine. Questi dati sono stati regolarmente raccolti durante la visita ortopedica e follow-up riabilitativo a 3 mesi, come da protocollo ospedaliero.

Complicanze a breve termine (entro 3 mesi dall'intervento chirurgico) sono state suddivise in gruppi di complicanze chirurgiche e mediche secondo Carpintero et al.¹⁸. Abbiamo considerato come complicanze mediche l'anemizzazione post-operatoria, definita come necessità per il paziente di una trasfusione di sangue post-operatoria, e infezioni del tratto urinario, definite dalla conta colturale urinaria di colonie > 100.000 unità formanti colonie per millilitro (CFU/mL). Il valore di emoglobina < 8 g/dl è stato usato come soglia decisionale in tutti i pazienti sottoposti a trasfusione di emazie. Tra le complicanze chirurgiche sono state incluse la mortalità post-operatoria entro 3 mesi dall'intervento, la chirurgia di revisione, il dolore (valore della scala di valutazione numerica (NRS): da 0 a 10), la zoppia (segno di Trendelenburg positivo) e la dismetria degli arti (superiore a 1,5 cm). Sono state considerate complicanze chirurgiche anche tutti i problemi delle ferite chirurgiche, tra cui deiscenza asettica, ipoestesia e infezioni superficiali o profonde.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando l'Odds Ratio con un intervallo di confidenza del 95% per le complicanze post-operatorie sistemiche e locali immediatamente dopo l'intervento chirurgico e a 3 mesi. Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando MedCalc per Windows, versione 15.0 (MedCalc Software, Ostenda, Belgio). Per i confronti sono stati eseguiti il test t per dati appaiati e il test chi-quadro; il livello di significatività è stato stabilito con $p < 0,05$ per tutti i valori.

Risultati

In entrambi i gruppi ci sono state 17 (68%) fratture di femore prossimale mediali e 8 (32%) fratture laterali secondo la classificazione AO. Nel gruppo A, la conta media di CD4+ al momento dell'intervento era 536 (STD \pm 246) con una viremia non rilevabile in 18 (72%) pazienti (media < 37 copie/ml). Venti (82%) pazienti in entrambi i gruppi sono stati trattati entro 48 ore dal verificarsi della frattura. La durata media del ricovero è stata di 11,6 giorni (STD \pm 8,8) per i pazienti del gruppo A e di 10,30 giorni (STD \pm 6,12) per quelli del gruppo B (Tab. I).

Nel gruppo A, il tempo chirurgico medio (in minuti) è stato di 96 (STD \pm 31) per le endoprotesi, 112 (STD \pm 20) per le protesi totali d'anca, 90 (STD \pm 8) per la fissazione con placca e viti, 44 (STD \pm 23) per la fissazione con viti cannulate e 47 (STD \pm 20) per l'osteosintesi con chiodo endomidollare. Nel gruppo B, i tempi chirurgici medi sono stati: 100 (STD \pm 29) per l'emiartroplastica, 110 (STD \pm 23) per l'artroplastica totale dell'anca, 70 (STD \pm 7) per la fissazio-

Tabella I. Dati demografici.

Dati demografici	HIV+ (GRUPPO A) Media \pm STD	HIV- (GRUPPO B) Media \pm STD
Età	57,4 (\pm 12,8)	63 (\pm 13)
Genere	60% M	60% M
Punteggio CCI modificato	1,9 (\pm 1,6)	1,9 (\pm 1,6)
Conta CD4+	536 (\pm 246)	---
Viremia	72% < 37 NR	---
Intervento eseguito entro 48 ore	82%	82%
Durata ricovero (giorni)	11,6 (\pm 8,8)	10,31 (\pm 6,12)

ne con placca e viti, 45 (STD \pm 15) per la fissazione con viti cannulate e 41 (STD \pm 23) per l'osteosintesi con chiodo endomidollare. Non ci sono state differenze statisticamente significative nei tempi chirurgici per 4 delle 5 procedure chirurgiche eseguite. Tuttavia, la procedura di osteosintesi con placca e viti ha avuto un tempo chirurgico significativamente più lungo nel gruppo A ($p < 0,01$) (Tab. II).

Per le endoprotesi e le protesi totali d'anca è stato eseguito l'accesso antero-laterale in tutti i pazienti.

Il tasso di complicanze chirurgiche è stato lo stesso nei due gruppi senza differenze statisticamente significative. Il decesso entro i tre mesi dopo l'intervento si è verificato in 3 pazienti, di questi 2 pazienti erano HIV-positivi e 1 HIV-negativo. In ciascuno dei casi la causa sembrava essere secondaria a comorbidità preesistenti non correlate alla frattura di femore ($p = 0,55$). Tre pazienti (12%) nel gruppo A e 1 paziente (4%) nel gruppo B hanno subito un intervento di revisione a causa di problematiche degli impianti ($p = 0,30$). A 3 mesi post-operatori, 5 (20%) dei

Tabella II. Tempi chirurgici.

Tempi chirurgici	HIV+ (GRUPPO A) Media \pm STD	HIV- (GRUPPO B) Media \pm STD	p-value
Endoprotesi	96 min (\pm 32)	100 min (\pm 29)	0,85
Protesi totale anca	112 min (\pm 20)	110 min (\pm 23)	0,89
Placca e viti	90 min (\pm 8)	70 min (\pm 3)	< 0,01
Viti cannulate	44 min (\pm 23)	45 min (\pm 15)	0,94
Chiodo endomidollare	48 min (\pm 20)	41 min (\pm 23)	0,71

pazienti sieropositivi hanno riferito dolore inguinale/crurale (valore NRS medio > 5), rispetto al 6 (24%) dei pazienti sieronegativi ($p = 0,73$). Un segno di Trendelenburg positivo era presente in 4 (16%) dei pazienti sieropositivi e in 2 (8%) dei pazienti HIV-negativi ($p = 0,38$). Una dismetria post-operatoria superiore a 1,5 cm è stata osservata in 3 (12%) pazienti del gruppo sieropositivo e in 4 (16%) del gruppo sieronegativo ($p = 0,68$). L'infezione del sito chirurgico si è verificata in 3 (12%) pazienti, tutti HIV-positivi ($p = 0,07$). L'infezione del sito chirurgico non ha avuto effetti negativi sull'esito post-operatorio a 3 mesi. Nel gruppo B sono stati documentati una deiscenza a settica della ferita a seguito del riassorbimento della sutura e un caso di ipoestesia periferica post-operatoria vicino al sito chirurgico ($p = 0,31$). Il punteggio medio HHS a 3 mesi post-operatori nei pazienti sieropositivi e nel gruppo di controllo era rispettivamente di 74,52 (STD \pm 17,51) e 78,62 (STD \pm 13,33). Questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,16$). Nessuna differenza statistica ($p = 0,08$) è stata riscontrata nel verificarsi di anemizzazione post-operatoria tra i due gruppi, tuttavia il numero di pazienti che hanno necessitato di trasfusioni di sangue è stato maggiore nel gruppo A (12) rispetto al gruppo B (6). C'è stato un aumento significativo del numero di pazienti HIV-positivi che hanno sviluppato un'infezione del tratto urinario post-operatoria (7,28%) rispetto ai pazienti HIV-negativi (1,4%) ($p = 0,021$) (Tab. III).

Discussione

Esistono pochi studi che esaminano i risultati precoci dell'osteosintesi delle fratture nei pazienti HIV-positivi nei paesi sviluppati. La letteratura pubblicata contiene solo uno studio riguardante la chirurgia sul femore in pazienti sieropositivi¹⁹. Gli Autori hanno riscontrato un basso tasso di infezione del sito chirurgico e nessuna complicanza correlata allo stato immunitario. Hanno sostenuto la necessità di effettuare il trattamento in emergenza dei pazienti HIV-positivi in centri di II livello con competenze nell'ambito delle malattie infettive²⁰. Tuttavia, questa relazione includeva solo una frattura di femore in acuto. Nello studio sono stati inclusi anche pazienti sieropositivi con altre condizioni patologiche tra cui osteonecrosi, fallimento degli impianti e osteomielite. Altre limitazioni dello studio erano la piccola dimensione del campione e l'assenza di un gruppo di controllo.

Nel nostro studio abbiamo notato che la maggior parte delle fratture di femore prossimale nei pazienti sieropositivi si è verificata nei maschi con un rapporto di 1,5:1. Ciò è in contrasto con i dati della popolazione generale in cui la maggior parte di queste fratture si verifica nelle femmine (rapporto medio maschio:femmina = 1:2)²¹, ma è in completa conformità con il più alto tasso di infezione da HIV nei pazienti maschi²⁰⁻²³. Le fratture del femore prossimale nel gruppo HIV-positivi si sono verificate in una popolazio-

Tabella III. Complicanze chirurgiche, mediche e complicanze totali.

Complicanze		HIV + Gruppo A % (n)	HIV - Gruppo B % (n)	Odd Ratio	IC 95%	p-value
Chirurgiche	Mortalità	4% (1)	8% (2)	0,47	0,04-5,65	0,56
	Reintervento	12% (3)	4% (1)	3,27	0,32-33,84	0,31
	Dolore (NRS > 5) a 3 mesi	20% (5)	24% (6)	0,79	0,21-3,03	0,73
	Segno di Trendelenburg positivo	16% (4)	8% (2)	2,19	0,36-13,22	0,39
	Dismetria arti	12% (3)	16% (4)	0,72	0,14-3,59	0,69
	Infezione del sito chirurgico	12% (3)	0% (0)	7,93	0,39-62,07	0,08
	Altri problemi della ferita	0% (0)	8% (2)	0,18	0,01-4,04	0,16
Mediche	Anemia post-operatoria	48% (12)	24% (6)	2,92	0,87-9,78	0,08
	Infezioni delle vie urinarie	28% (7)	4% (1)	9,33	1,05-82,7	0,04
Totali		72% (18)	60% (15)	1,71	0,52-5,60	0,37

ne più giovane (età media: 57 anni) rispetto al gruppo di controllo. Ciò è coerente con i dati epidemiologici riportati in letteratura²⁴. Solo 2 (8%) casi correlati a traumi ad alta energia sono stati osservati nel gruppo HIV-positivi rispetto agli 8 (32%) casi nel gruppo di controllo. Riteniamo che una possibile spiegazione del riscontro di questi dati sia attribuibile ad una qualità ossea più scadente nei pazienti sieropositivi. Diversi Autori hanno dimostrato uno sviluppo più precoce di osteopenia nei pazienti sieropositivi, secondaria ad un potenziale stato di infiammazione cronica e agli effetti collaterali delle terapie antiretrovirali sul metabolismo osseo²²⁻²³. Valori sierici più elevati del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e di Osteoprotegerina (OPG) in pazienti sieropositivi sono ritenuti in grado di favorire il riassorbimento osseo. 14 (56%) dei pazienti HIV-positivi erano in trattamento con HAART prima dell'intervento con conseguente maggiore rischio di frattura⁴⁻⁸ e 3 (12%) hanno iniziato la terapia antiretrovirale nel periodo perioperatorio. Inoltre, i pazienti sieropositivi presentano abbastanza spesso uno stato nutrizionale carente, che può anche avere un'influenza negativa sul metabolismo osseo¹⁸.

Così come altri Autori¹¹⁻¹³, non siamo stati in grado di rilevare alcuna differenza statisticamente significativa nel tasso totale di complicanze sia chirurgiche che mediche tra i pazienti HIV-positivi e quelli HIV-negativi. Nel gruppo dei sieropositivi, un paziente è stato sottoposto a due interventi chirurgici di revisione a causa della rottura dell'impianto e di una successiva infezione nel sito chirurgico. Questo paziente era scarsamente aderente alla terapia antiretrovirale con sia la conta dei CD4 sia la viremia non adeguatamente controllate. In altri due casi che hanno richiesto un intervento di revisione, uno secondario ad un trauma ad alta energia e l'altro secondario ad intolleranza ai mezzi di sintesi, non abbiamo trovato alcuna correlazione ragionevole tra i reinterventi e l'infezione da HIV. Abbiamo notato una durata di intervento chirurgico significativamente più lunga per i pazienti del gruppo A quando l'osteosintesi veniva praticata con placca e viti. Ciò suggerisce al chirurgo di adoperare maggiore cautela per evitare il contagio intraoperatorio da HIV in un intervento relativamente più sanguinolento con esposizione chirurgica più ampia.

Abbiamo osservato un'incidenza significativamente più elevata di infezioni post-operatorie delle vie urinarie nei pazienti sieropositivi e abbiamo ipotizzato che ciò potrebbe essere dovuto sia ad uno stato di immunodeficienza sia alla mancanza di controllo delle patologie sottostanti¹⁹⁻²⁵⁻²⁹. Di conseguenza, abbiamo valutato specificatamente lo stato immunologico di questi 7 pazienti HIV-positivi con infezione del tratto urinario. Un paziente era naïf al trattamento dell'HIV con una viremia > 20000 e una conta di CD4 + inferiore a 200/mcl, 4 pazienti avevano una conta linfocitaria

T-Helper < 350/mcl con una carica virale non rilevabile e l'ultimo paziente aveva una CD4 + < 500/mcl e una carica virale > 50. Pertanto, non è stato possibile rilevare alcuna correlazione tra lo stato immunologico dei pazienti e tassi più elevati di infezioni delle vie urinarie. Non abbiamo potuto dimostrare alcuna differenza nell'incidenza dell'infezione nel sito chirurgico tra i 2 gruppi³⁰. Resta da dimostrare se la scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale sia uno dei fattori di rischio modificabili per l'infezione nei pazienti con HIV sottoposti a chirurgia per le fratture di femore.

Nessuna differenza statisticamente significativa a 3 mesi è stata osservata tra i due gruppi nel dolore post-operatorio, nei punteggi HHS, nella dismetria degli arti e nella guarigione delle ferite.

I limiti del nostro studio includono che sia un'analisi retrospettiva con una dimensione del campione relativamente piccola e con un follow-up a breve termine. Gli Autori hanno incontrato difficoltà nel reclutare un numero adeguato di pazienti sieropositivi perché in diversi casi non erano complianti sia alle terapie sia all'organizzazione del follow-up. Per superare queste difficoltà, nel processo di appaiamento gli Autori hanno modificato l'Indice di Comorbidità di Charlson omettendo il punteggio fisso di 6 punti assegnato ai pazienti HIV-positivi.

I punti di forza di questa ricerca includono che sia l'unico studio in letteratura che analizzi le fratture di femore prossimale in pazienti sieropositivi abbinati a un gruppo di controllo HIV-negativo, che la chirurgia sia stata eseguita in un singolo centro e da un singolo team chirurgico.

Conclusioni

Questo studio non ha dimostrato alcun aumento statisticamente significativo delle complicanze precoci in seguito a intervento chirurgico per le fratture di femore prossimale nei pazienti HIV-positivi rispetto ai pazienti HIV-negativi. Tuttavia, i pazienti con scarsa aderenza alla terapia antiretrovirale e con parametri incontrollati, tra cui viremia, conta dei CD4 e conta dei linfociti T-helper, possono avere maggiori probabilità di essere soggetti a complicanze post-operatorie precoci. Pertanto, gli Autori sottolineano l'importanza della stretta aderenza del paziente alla terapia antiretrovirale durante il periodo post-operatorio.

Come risultato delle difficoltà incontrate nell'appaiare accuratamente i pazienti sieropositivi a una popolazione HIV-negativa, gli Autori raccomandano futuri studi multicentrici più ampi.

Bibliografia

- 1 Menzies IB, Mendelson DA, Kates SL, et al. *The impact of comorbidity on perioperative outcomes*

- of hip fractures in a geriatric fracture model. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2012;3:129-34. <https://doi.org/10.1177/2151458512463392>
- 2 Tsuda T. *Epidemiology of fragility fractures and fall prevention in the elderly: a systematic review of the literature*. *Curr Orthop Pract* 2017;28:580-5. <https://doi.org/10.1097/BCO.0000000000000563>
 - 3 Lin CA, Takemoto S, Kandemir U, et al. *Mid-term outcomes in HIV-positive patients after primary total hip or knee arthroplasty*. *J Arthroplasty* 2014;29:277-82. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.06.015>
 - 4 Higino de Carvalho E, Gelenske T, et al. *Bone mineral density in HIV-infected women taking antiretroviral therapy: a systematic review*. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54/2:133-42. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000200008>
 - 5 Pan G, Yang Z, Ballinger SW, et al. *Pathogenesis of osteopenia/osteoporosis induced by highly active anti-retroviral therapy for AIDS*. *Ann NY Acad Sci* 2006;1068:297-308. <https://doi.org/10.1196/annals.1346.057>
 - 6 Wang MW, Wei S, Faccio R, et al. *The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signalling*. *J Clin Invest* 2004;114:206-13. <https://doi.org/10.1172/JCI15797>
 - 7 Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, et al. *Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment?* *AIDS* 2001;15:807-8. <https://doi.org/10.1097/00002030-200104130-00022>
 - 8 Anastos K, Lu D, Shi O, et al. *The association of bone mineral density with HIV infection and antiretroviral treatment in women*. *Antivir Ther* 2007;12:1049-58.
 - 9 Sharma A, Flom PL, Weedon J, et al. *Prospective study of bone mineral density changes in aging men with or at risk for HIV infection*. *AIDS* 2010;24:2337-45. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32833d7da7>
 - 10 Hoekman P, van de Perre P, Nelissen J, et al. *Increased frequency of infection after open reduction of fractures in patients who are seropositive for human immunodeficiency virus*. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:675-9.
 - 11 Richardson J, Hill AM, Johnston CJ, et al. *Fracture healing in HIV-positive populations*. *J Bone Joint Surg Br* 2008A;90:988-94. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.90B8.20861>
 - 12 Randelli F, Pulici L, Favilla S, et al. *Complications related to fracture treatment in HIV patients: a case report*. *Injury*. 2014;45:379-82. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2013.09.026>
 - 13 Hao J, Herbert B, Quispe JC, et al. *An observational case series of HIV-positive patients treated with open reduction internal fixation for a closed lower extremity fracture*. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25:815-9. <https://doi.org/10.1007/s00590-015-1595-4>
 - 14 Li X, Zhang Q, Zhao C, et al. *Healing status of surgical incisions in human immunodeficiency virus-positive patients with fractures*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2014;94:2589-92.
 - 15 Graham SM, Bates J, Mkandawire N, et al. *Late implant sepsis after fracture surgery in HIV positive patients*. *Injury* 2015;46:580-4. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.12.015>
 - 16 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
 - 17 CDC revises HIV classification system, AIDS definition. *WV Med J* 1993;89:74.
 - 18 Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, et al. *Complications of hip fractures: a review*. *World J Orthop* 2014;5:402-11. doi:10.5312/wjo.v5.i4.402
 - 19 Cummins F, Ramasubbu B, McCarthy T, et al. *Surgery of the femur in HIV positive patients: a retrospective review from 2005 to 2011*. *Ir J Med Sci* 2015;184:505-10. <https://doi.org/10.1007/s11845-014-1156-6>
 - 20 ISSN. *Supplemento del notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2017*. Volume 31 numero 9 ISSN 1827-6296.
 - 21 Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, et al. *Epidemiology of hip fracture: Worldwide geographic variation*. *Indian J Orthop* 2011;45:15-22.
 - 22 Compston J. *Osteoporosis and fracture risk associated with HIV infection and treatment*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:769-80. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.05.001>
 - 23 Ofofokun I, McIntosh E, Weitzmann MN. *HIV: inflammation and bone*. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:16-25. <https://doi.org/10.1007/s11904-011-0099-z>
 - 24 Reginster JV, Gillet P, Gosset C. *Secular increase in the incidence of hip fractures in Belgium between 1984 and 1996: need for a concerted public health strategy*. *Bull World Health Organ* 2001;79:942-6.
 - 25 (UNAIDS) JUNPoHA. *Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010*. World Health Organization; 2010.
 - 26 Lin CA, Kuo AC, Takemoto S *Comorbidities and perioperative complications in HIV-positive patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty*. *JBJS* 2013;95:1028-36. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00269>
 - 27 Dimitriou D, Ramokgopa M, Pietrzak JRT, et al. *Human immunodeficiency virus infection and hip and knee arthroplasty*. *JBJS Rev* 2017;5:e8. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.17.00029>
 - 28 Naziri QS, Boylan MR, Issa K, et al. *Does HIV infection increase the risk of perioperative complications after THA? A Nationwide Database Study*. *Clin Orthop Relat Res*

- 2015;473: 581-6. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3855-8>
- ²⁹ Snir N, Wolfson TS, Schwarzkopf R, et al. *Outcomes of total hip arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients*. J Arthroplasty 2014;29:157-61. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.04.023>
- ³⁰ Harrison WJ, Lewis CP, Lavy CB. *Wound healing after implant surgery in HIV positive patients*. J Bone Joint Surg Br 2002;84:802-6. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.84b6.12641>

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.