



INVESTIGACIÓN

Partículas de polietileno en líquido sinovial tras artroplastia de rodilla con un polietileno convencional o uno altamente entrecruzado. Estudio preliminar

P. Hinarejos^{a,*}, A. Torres^a, I. Piñol^a, D. Valverde^a, E. Prats^b y Ll. Puig^a

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Parc de Salut Mar (Hospitales del Mar y la Esperanza), Barcelona, España

^b Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Barcelona, Departamento de Microscopía Electrónica de Barrido, Barcelona, España

Recibido el 26 de octubre de 2011; aceptado el 20 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 28 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE

Prótesis total de rodilla;
Polietileno;
Partículas;
Líquido sinovial

Resumen

Objetivo: En los últimos años han aparecido polietilenos altamente entrecruzados para intentar disminuir el desgaste, tal como se ha demostrado en simuladores de rodilla. El objetivo es evaluar mediante el recuento de partículas de polietileno en líquido sinovial, si se confirma un menor desgaste en pacientes con prótesis de polietileno altamente entrecruzado.

Material y método: Estudio prospectivo aleatorizado, en el que durante la implantación de una prótesis de rodilla se asignó a un grupo de pacientes la colocación de un polietileno convencional (grupo A), y a otro grupo un polietileno altamente entrecruzado (X3[®] de Stryker Orthopaedics) (grupo B). A los 12 meses tras la cirugía se practicó una artrocentesis de rodilla y se hizo un recuento de partículas de polietileno en el líquido sinovial mediante microscopio electrónico de barrido. Se han analizado 14 muestras en cada grupo.

Resultados: Ambos grupos son comparables en todas las variables estudiadas. No hemos hallado diferencias significativas en la concentración de partículas de polietileno/ml ($1,49 \pm 0,85$ millones grupo A vs. $1,42 \pm 0,91$ millones grupo B; $p=0,60$) ni en el número total de partículas aisladas entre ambos grupos. Tampoco hemos hallado diferencias en el tamaño ni la morfología de partículas entre ambos grupos.

Discusión y conclusiones: Aunque diversos trabajos *in vitro* han hallado una reducción muy significativa del desgaste del polietileno altamente entrecruzado, no se ha hallado que en las prótesis de rodilla implantadas en pacientes este desgaste se vea reducido. La gran variabilidad del número de partículas entre individuos sugiere que el desgaste de polietileno *in vivo* depende de muchos factores y probablemente el tipo de polietileno no sea el más determinante.

© 2011 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Phinarejos@parcdesalutmar.cat (P. Hinarejos).

KEYWORDS

Total knee replacement;
Polyethylene;
Particles;
Synovial fluid

Polyethylene particles in synovial fluid after knee arthroplasty with a conventional or highly cross-linked polyethylene. Preliminary study

Abstract

Aim of the study: In recent years cross-linked polyethylenes have been developed in an attempt to reduce the wear, as has been demonstrated in knee simulators. The aim is to assess, by counting particles of polyethylene in synovial fluid, whether the reduction in wear is confirmed in patients with a highly crosslinked polyethylene prosthesis.

Material and methods: A prospective randomised study was designed. During the implantation of a knee prosthesis, one group of patients was assigned the use of a conventional polyethylene (group A), and the other group a highly crosslinked polyethylene (X3[®], Stryker Orthopaedics) (group B). At 12 months after surgery a knee arthrocentesis was performed, and the number of polyethylene particles was counted in a scanning electron microscopy. Fourteen samples from each group were studied.

Results: Both groups were comparable in all study variables. We found no significant differences in the concentration of polyethylene particles/ml (1.49 ± 0.85 million in group A vs 1.42 ± 0.91 million in group B, $P = .60$) or the total number of isolated particles. We found no differences either in size or morphology of particles between both groups.

Discussion and conclusions: Although several *in vitro* studies using different types of highly crosslinked polyethylene found a significant reduction, we did not find that that wear was reduced in the knees of these patients. The great variability in the number of particles between individuals suggests that polyethylene wear *in vivo* depends on many factors, so perhaps the type of polyethylene is not the most significant factor.

© 2011 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La osteólisis es una de las principales causas de fracaso en la artroplastia total de rodilla. Así, a partir de los 5 años la osteólisis secundaria al desgaste de polietileno y el aflojamiento aséptico son la primera causa de revisión^{1,2}.

En el caso de la artroplastia de rodilla el mecanismo predominante de desgaste es el de fatiga. Ello produce partículas de mayor tamaño a las producidas en el caso de las artroplastias de cadera, en las que el desgaste se produce por abrasión y adhesión³. El tamaño de las partículas es importante, ya que las de menor tamaño tienen mayor actividad biológica y producen mayor osteólisis³. Las partículas $> 10 \mu\text{m}$ son poco pro-inflamatorias por no ser fagocitables⁴.

La osteólisis es el resultado de una respuesta a cuerpo extraño, inducida por las partículas procedentes del desgaste del polietileno⁵. Esas partículas son fagocitadas por macrófagos y células gigantes, que se activan y liberan citocinas. Las interleucinas IL-1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa producen inflamación y estimulan a los osteoclastos y el osteoclasto activado es la célula responsable de la osteólisis⁶⁻⁸; pero además las citocinas disminuyen la formación de hueso por parte de los osteoblastos⁹.

Con el objetivo de disminuir la liberación de partículas de polietileno en las últimas décadas se han introducido diferentes mejoras por parte de la industria: mejoras en los procesos de esterilización del polietileno, utilizando radiaciones gamma en un medio sin oxígeno¹⁰, nuevos pares de fricción, y polietilenos altamente entrecruzados^{11,12}. Entre estos polietilenos altamente entrecruzados encontramos el X3[®] (Stryker Orthopaedics, Mahwah, NJ)

El polietileno altamente entrecruzado se utiliza desde hace más de 10 años en la artroplastia total de cadera, donde ha demostrado mejores resultados *in vivo* en cuanto a desgaste que el polietileno convencional¹³⁻¹⁵. Sin embargo, los estudios realizados en artroplastia de rodilla, y en los que se basa su uso actual en esta articulación, están realizados *in vitro* sobre un simulador^{16,17}. En un estudio, Wang encuentra una reducción del desgaste del polietileno del 68 y del 64% en artroplastias tipo con retención del cruzado posterior (CR) y prótesis totales de rodilla (PTR) posteroestabilizadas (PS) respectivamente, al comparar el polietileno X3[®] con el polietileno convencional¹⁶.

No obstante, sabemos que los estudios en simuladores e *in vitro* no siempre reproducen de una manera fiel las condiciones que se producen en la clínica.

La hipótesis del presente estudio es que la utilización del polietileno altamente entrecruzado X3[®] reduce el número de partículas de polietileno procedentes del desgaste, en comparación con el polietileno convencional en un contexto *in vivo*.

El objetivo principal del estudio es comparar el número de las partículas de polietileno aisladas en líquido sinovial tras artroplastia total de rodilla primaria, según se utilice un polietileno convencional o el altamente entrecruzado.

El objetivo secundario es comparar los tamaños y morfología de las partículas de ambos grupos.

Material y métodos

Se diseñó el presente estudio prospectivo y aleatorizado. El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité Ético local. Los pacientes facilitaron el consentimiento informado

para su inclusión en el estudio, incluyendo la extracción de líquido sinovial mediante artrocentesis a los 12 meses.

En todos los casos se ha implantado la PTR Triathlon® (Stryker Orthopaedics, Kalamazoo, MI, EE. UU.) cementada de tipo PS, habiéndose llevado a cabo la cirugía por el mismo cirujano.

La aleatorización se efectuó mediante la asignación intraoperatoria por sobre cerrado, asignándose el 50% de pacientes al grupo A (polietileno convencional) y el 50% de pacientes al grupo B (polietileno altamente entrecruzado o X3®). El polietileno convencional es polietileno de alto peso molecular GUR 1020 irradiado con 30 KGy (irradiación gamma) en nitrógeno. El polietileno X3® es polietileno de alto peso molecular altamente entrecruzado, que se somete a tres ciclos de irradiación a 30 KGy en aire seguida de recocido en aire a 130°C durante 8 horas. La esterilización tras los tres ciclos se realiza con gasplasma.

Se consideraron criterios de inclusión en el presente estudio la implantación de una PTR primaria posteroestabilizada, en pacientes con edad comprendida entre 60 y 85 años.

Se consideraron criterios de exclusión el diagnóstico diferente al de gonartrosis primaria (postraumática, artropatía inflamatoria), la presencia de deformidad preoperatoria severa (> 12° de varo o valgo en el eje femorotibial), la presencia de una alineación postoperatoria con varo o valgo > 4°, la retirada voluntaria del estudio y la imposibilidad para obtener 3 cc de líquido sinovial en la visita de control de los 12 meses.

Las variables consideradas en la evaluación preoperatoria fueron: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), ángulo femorotibial (AFT) medido en proyección radiológica telemétrica, y los valores de rodilla y función de la escala KSS (*Knee Society Score*)¹⁸.

La edad media de los pacientes fue de 73,1 ± 6,2 años, tratándose de 8 varones y 20 mujeres. La puntuación preoperatoria en la escala KSS fue de 42,6 ± 13,6 puntos en la subescala de rodilla y 55,4 ± 7,8 puntos en la de función.

Las variables del implante consideradas fueron: talla del componente femoral, talla del componente tibial y grosor del polietileno. Las tallas más usadas de los componentes femoral y tibial fueron las tallas 3 y 4. El polietileno empleado fue el más delgado, de 9 mm en el 82% de los casos.

Los pacientes siguieron los controles habituales en el postoperatorio y en la evaluación de los 12 meses tras la cirugía se consideraron las siguientes variables: valores de rodilla y función de la escala KSS, AFT postoperatorio medido en proyección radiológica telemétrica, resultado del cuestionario de actividad física según la escala de UCLA¹⁹. Los valores de la escala KSS a los 12 meses fueron de 92,4 ± 3,8 puntos en la subescala de rodilla y 80,9 ± 16,3 en la de función. El AFT postoperatorio medio fue de 0,9° ± 1,9°. El 57% de los pacientes estuvieron en la categoría 6 de la escala de UCLA, el 21% en la categoría 7, el 14% en la categoría 5 y el 7% en la categoría 4.

A todos los pacientes se les practicó una artrocentesis en condiciones de esterilidad en la visita de los 12 meses, habiéndose evacuado por el mismo explorador la cantidad máxima de líquido sinovial. En todos los casos el volumen

mínimo fue de 3 ml. El volumen medio obtenido en esta artrocentesis fue de 12,4 ± 6,9 ml.

Las muestras de líquido sinovial, una vez identificadas, eran conservadas en un tubo estéril en congelador a -20°C hasta el procesamiento de las muestras en las siguientes semanas.

Las muestras posteriormente se procesaron según la técnica descrita por Minoda et al.²⁰, que básicamente consiste en una digestión de la muestra mediante hidróxido de sodio a 65°C durante 12 horas para destruir los restos tisulares. A continuación se aplicó a un gradiente continuo de sacarosa en un tubo de 14 ml y ultracentrifugada a 28.000 rpm durante tres horas a 4°C. Seguidamente, se tomó el nivel más superior de tubo y se aplicó a un gradiente de isopropanol-agua (en un tubo de 40 ml, que también se ultracentrifugó a 28.000 rpm durante una hora a temperatura ambiente para agrupar las partículas. Finalmente, se tomó la línea de la interfase que se filtró a través de un filtro de policarbonato de 0,1 µm, donde quedaron retenidas las partículas de polietileno. El filtro se colocó en una placa de Petri.

En el servicio de microscopía electrónica de barrido, el filtro se montó sobre una lámina de latón con cinta bioadhesiva conductora y plata coloidal; se recubrió con una lámina de oro de 40 nm, y se analizó con el microscopio. El microscopio utilizado fue un microscopio electrónico de barrido ambiental (ESEM) Quanta 200 (FEI, Co). En el microscopio electrónico cada muestra era analizada en 10 campos aleatorios a 10.000 aumentos. Dicho análisis fue efectuado por una persona especializada. En aquellos casos de duda sobre la composición de una partícula, era analizada con el sistema de microanálisis por separación de energías de rayos-X (EDAX Genesi y diodo de polvorización catódica Polaron E5000), mediante el que pudimos saber si se trataba realmente de una partícula de polietileno o bien si era una partícula contaminante.

En cada campo de gran aumento se analizó el número de partículas, la medida de las mismas y su morfología.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba U de Mann-Whitney y las variables categóricas se compararon con la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según conviniese. Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Ambos grupos son comparables en todas las variables preoperatorias tanto antropométricas como radiológicas como de puntuación de KSS (tabla 1). Tampoco existen diferencias significativas en las tallas de implantes o grosor de polietileno (tabla 2). Ambos grupos han resultado también comparables en las variables postoperatorias: AFT, escala de UCLA y puntuación en la escala KSS (tabla 3).

El volumen de líquido sinovial obtenido en la artrocentesis ha sido de 11,7 ± 7,2 ml en el grupo A (polietileno convencional) y de 13,1 ± 5,7 ml en el grupo B (polietileno X3®) ($p = 0,635$).

Tabla 1 Variables preoperatorias analizadas en ambos grupos

	Estándar	X3®	p
Edad	73,6 ± 4,9	72,6 ± 7,4	0,769
Sexo	4 V/10 M	4 V/10 M	1
Peso	70,7 ± 13,2	74,0 ± 12,2	0,375
Altura	155,0 ± 9,2	156,3 ± 8,6	0,595
IMC	29,9 ± 6,3	30,2 ± 3,7	0,494
KSS-Knee	43,1 ± 15,6	41,9 ± 11,6	0,769
KSS-Función	54,3 ± 7,6	56,4 ± 8,1	0,511

Tabla 2 Variables del implante analizadas en ambos grupos

	Estándar	X3®	p
Talla fémur	3,5 ± 1,0	3,9 ± 1,1	0,427
Talla tibia	3,6 ± 1,1	4,1 ± 1,1	0,285
Grosor polietileno	9,3 ± 0,7	9,6 ± 1,2	0,734

Tabla 3 Variables postoperatorias analizadas en ambos grupos

	Estándar	X3®	p
ANG F-T post	-0,6 ± 1,9	-1,2 ± 2,2	0,511
UCLA	5,9 ± 0,7	5,9 ± 0,9	0,982
KSS-Knee-post	93,3 ± 2,9	92,1 ± 4,8	0,946
KSS-Función-post	78,6 ± 14,8	83,6 ± 16,5	0,310

La concentración media de partículas de polietileno/ml ha sido de $1,46 \times 10^6 \pm 0,88 \times 10^6$. El número total de partículas de polietileno por muestra ha sido de $18,63 \times 10^6 \pm 17,93 \times 10^6$. No hemos hallado diferencias ni en la concentración de partículas de polietileno/ml ni en el número total de partículas aisladas entre las muestras del grupo A y B (tabla 4).

El tamaño de las partículas de polietileno aisladas es muy variable, entre 0,1 μm y 30 μm , pero el 96,57% de las mismas eran iguales o menores de 1 μm de diámetro. Comparando el porcentaje de partículas mayores de 1 μm entre ambos grupos, observamos una tendencia a un mayor porcentaje de partículas mayores en el grupo B, aunque la diferencia ($p = 0,104$) no alcanza el nivel de significación estadística (tabla 4).

Estudiando la morfología de las partículas, hallamos que el 76,5% de las mismas las consideramos redondas. No existe diferencia en el porcentaje de partículas no redondas entre ambos grupos (tabla 4).

Discusión

El principal hallazgo del trabajo ha sido la ausencia de diferencia en el número de partículas de polietileno en líquido sinovial entre el grupo de prótesis de rodilla con polietileno convencional y el grupo con polietileno altamente entrecruzado. Existen pocos trabajos en la literatura sobre el estudio de partículas de polietileno en líquido sinovial en pacientes y, hasta donde nosotros sabemos, solamente uno había comparado dos grupos con tipos de polietileno diferentes, pero se trataba de un estudio retrospectivo, con pocos casos analizados²¹.

El número de partículas aisladas en el trabajo, de unos 18,7 millones por muestra, se compara positivamente respecto a otras series con PTR metal-polietileno (57 millones), pero negativamente respecto a PTR con par de fricción cerámica-polietileno (7,1 millones)²².

Previamente diversos estudios han comparado el desgaste de polietileno *in vitro* entre un polietileno altamente entrecruzado y uno convencional en un simulador de rodilla al que se aplicaban varios millones de ciclos: Poppola halla una reducción entre el 72-85% del desgaste con el polietileno altamente entrecruzado de NexGen® (Zimmer, Warsaw, Ind, EE. UU.)²³. Otros trabajos *in vitro* con el polietileno altamente entrecruzado X3® de Stryker también han hallado reducciones del desgaste superiores al 60%^{16,24}.

Apenas existen trabajos que hayan analizado el desgaste del polietileno altamente entrecruzado *in vivo*: en un estudio en PTR hallaron una reducción del desgaste analizando las partículas en líquido sinovial, pero estos resultados se basaban en solamente 7 casos (tres en un grupo y 4 en el otro)²¹. En cambio, en un estudio en prótesis de cadera revisadas, los implantes extraídos del polietileno altamente entrecruzado mostraban un desgaste similar al del polietileno convencional²⁵.

En este estudio se han hallado únicamente una reducción del 4,37% de partículas/ml de líquido sinovial, que no es estadísticamente significativo. Además, se ha observado una alta variabilidad entre individuos, lo que sugiere que *in vivo* además del tipo de polietileno influyen muchos otros factores en el desgaste: el peso y actividad del paciente, la alineación de los componentes en los tres planos del espacio, el tamaño de los componentes protésicos que condiciona su superficie, la tensión ligamentosa y muchos otros.

Las reacciones biológicas adversas que provocan la osteólisis no dependen solamente de los valores del desgaste, sino también de la concentración y tamaño de las partículas²⁶. En cuanto al tamaño de las partículas, la primera generación de polietileno altamente entrecruzados generaba partículas de menor tamaño, que se había relacionado con un aumento de la capacidad de generar osteólisis²⁷. No obs-

Tabla 4 Resultados del estudio de las muestras de líquido sinovial en el microscopio electrónico

	Estándar	X3®	p
Partículas/ml (millones)	1,488 ± 0,848	1,423 ± 0,912	0,603
Total partículas (millones)	17,246 ± 16,929	20,059 ± 18,995	0,701
Porcentaje de partículas > 1 μm	2,38 ± 3,0	4,43 ± 3,8	0,104
Porcentaje de partículas no-redondas	24,8 ± 10,5	21,3 ± 12,2	0,246

tante, en otros estudios con polietileno altamente entrecruzado contemporáneo no se hallaron diferencias en el tamaño de las partículas respecto al polietileno convencional^{28,29}, ni aunque la superficie de fricción fuera cerámica en lugar de metálica³⁰. En el presente estudio tampoco hemos hallado diferencias significativas en el tamaño de las partículas entre ambos grupos, aunque hemos observado una tendencia a mayor porcentaje de partículas mayores de 1 micra en el grupo de polietileno altamente entrecruzado.

Aunque existe evidencia de que las partículas elongadas son más proinflamatorias que las redondas⁴, nosotros no hemos hallado tampoco diferencias significativas en la morfología de las partículas de polietileno entre ambos grupos.

Aunque se ha especulado sobre la posible fragilidad del poste del componente PS por su mayor fragilidad³¹, desde el punto de vista clínico algunos trabajos han mostrado que la utilización de polietileno altamente entrecruzado en prótesis de rodilla es seguro a corto y medio plazo, pero no aporta ventajas en cuanto a resultados clínicos o radiológicos^{32,33}.

El presente trabajo tiene diversas limitaciones como son el número reducido de casos, el difícil control de algunas variables que pueden influir en el desgaste del polietileno tanto o más que el tipo del mismo, como son la tensión de los ligamentos, que resulta imposible de medir *in vivo*. Por último, en el procesamiento del líquido sinovial se han empleado filtros con poros de 0,1 μm siguiendo la técnica descrita por Minoda²⁰, por lo que partículas menores a este tamaño no son retenidas por el filtro, aunque estudios previos demuestran que la mayoría de partículas de desgaste en PTR se hallan entre 0,1 y 1 μm ^{34,35} y las partículas que provocan mayor osteólisis son las que miden entre 0,3 y 1 μm ³⁶, por lo que las partículas no retenidas por el filtro empleado apenas serían causantes de osteólisis.

Otra limitación del estudio es el seguimiento, limitado a 12 meses. Aunque hemos tomado la misma cifra que otros estudios previos que comparaban diferentes PTR^{22,37}, no podemos descartar que la ausencia de diferencias se modifique a medida que el polietileno envejece, tal como han demostrado algunos trabajos *in vitro*^{31,38}.

Como conclusiones podemos decir, que en el escenario *in vivo* no se ha hallado una reducción en el número de partículas de polietileno a los 12 meses con la utilización del polietileno altamente entrecruzado. La gran variabilidad observada entre individuos sugiere que el desgaste de polietileno es multifactorial y probablemente el tipo de polietileno no es el principal factor que influye en el mismo.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia I.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado mediante una beca concedida por la Fundación SECOT en la convocatoria de 2009.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Fundación SECOT por la beca concedida en la convocatoria de 2009 para la elaboración del presente estudio; a Gabriel Gil del Institut Municipal d'Investigació de Barcelona (IMIM) por su colaboración en el procesamiento de las muestras, y a Sergi Mojal (IMIM) por su colaboración para el estudio estadístico.

Bibliografía

1. Fehring TK, Odum S, Griffin WL, Mason JB, Nadaud M. Early failures in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;392:315–8.
2. Sharkey PF, Hozak WJ, Rothman RH, Shastri S, Jacoby SM. Insall Award paper. Why are total knee arthroplasty failing today? *Clin Orthop Relat Res.* 2002;404:7–13.
3. Schmalzried TP, Jasty M, Rosenberg A, Harris WH. Polyethylene wear debris and tissue reactions in knee as compared to hip replacement prostheses. *J Appl Biomater.* 1994;5:185–90.
4. Hallab NJ, Jacobs JJ. Biologic effects of implant debris. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2009;67:182–8.
5. Baxter RM, Freeman TA, Kurtz SM, Steinbeck MJ. Do tissues from THA revision of highly crosslinked UHMWPE liners contain wear debris and associated inflammation. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:2308–17.
6. Chiba J, Schwenderman LJ, Booth Jr RE, Crossett LS, Rubash HE. A biochemical, histologic, and immunohistologic analysis of membranes obtained from failed cemented and cementless total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;299:114–24.
7. Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials.* 2005;26:1271–86.
8. Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, Hallab NJ, Glant TT. Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;393:71–7.
9. Gupta SK, Chu A, Ranawat AS, Slamin J, Ranawat CS. Osteolysis after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007;22:787–99.
10. Besong AA, Tipper JL, Ingham E, Stone MH, Wroblewski BM, Fisher J. Quantitative comparison of wear debris from UHMWPE that has and has not been sterilised by gamma irradiation. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80:340–4.
11. Crowninshield RD, Muratoglu OK. Implant Wear Symposium 2007 Engineering Work Group. How have new sterilization techniques and new forms of polyethylene influenced wear in total joint replacement. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008;16 Suppl 1:S80–5.
12. Oral E, Muratoglu OK. Vitamin E diffused, highly crosslinked UHMWPE: a review. *Int Orthop.* 2011;35:215–23.
13. Dorr LD, Wan Z, Shahrardar C, Sirianni L, Boutary M, Yun A. Clinical performance of a Durasul Highly cross-linked polyethylene

- acetabular liner for total hip arthroplasty at five years. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1816–21.
14. Manning DW, Chiang PP, Martell JM, Galante JO, Harris WH. In vivo comparative wear study of traditional and highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2005;20:880–6.
 15. Kurtz SM, Gawel HA, Patel JD. History and systematic review of wear and osteolysis outcomes for first-generation highly cross-linked polyethylene. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:2262–77.
 16. Wang A, Yau S, Essner A, Herrera L, Manley M, Dumbleton J. A highly crosslinked UHMWPE for CR and PS total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2008;23:559–66.
 17. Williams PA, Brown CM, Tsukamoto R, Clarke IC. Polyethylene wear debris produced in a knee simulator model: effect of cross-linking and counterface material. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010;92:78–85.
 18. Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;248:13–4.
 19. Zahiri CA, Schmalzried TP, Szuszczewicz ES, Amstutz HC. Assessing activity in joint replacement patients. *J Arthroplasty.* 1998;13:890–5.
 20. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, et al. Polyethylene wear particles in synovial fluid after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;410:165–72.
 21. Iwakiri K, Minoda Y, Kobayashi A, Sugama R, Iwaki H, Inori F, et al. In vivo comparison of wear particles between highly cross-linked polyethylene and conventional polyethylene in the same design of total knee arthroplasties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009;91:799–804.
 22. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, et al. Characteristics of polyethylene particles isolated from synovial fluid after mobile-bearing and posterior-stabilized total knee arthroplasties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004;71:1–6.
 23. Popoola OO, Yao JQ, Johnson TS, Blanchard CR. Wear, delamination, and fatigue resistance of melt-annealed highly crosslinked UHMWPE cruciate-retaining knee inserts under activities of daily living. *J Orthop Res.* 2010;28:1120–6.
 24. Kester MA, Herrera L, Wang A, Essner A. Knee bearing technology. Where is technology taking us? *J Arthroplasty.* 2007;22 Suppl 3:S16–20.
 25. Schroder DT, Kelly NH, Wright TM, Parks ML. Retrieved highly crosslinked UHMWPE acetabular liners have similar wear damage as conventional UHMWPE. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:387–94.
 26. Fisher J, Bell J, Barbour PS, Tipper JL, Matthews JB, Besong AA, et al. A novel method for the prediction of functional biological activity of polyethylene wear debris. *Proc Inst Mech Eng H.* 2001;215:127–32.
 27. Illgen 2nd RL, Forsythe TM, Pike JW, Laurent MP, Blanchard CR. Highly crosslinked vs conventional polyethylene particles—an in vitro comparison of biologic activities. *J Arthroplasty.* 2008;23:721–31.
 28. Galvin AL, Tipper JL, Jennings LM, Stone MH, Jin ZM, Ingham E, et al. Wear and biological activity of highly crosslinked polyethylene in the hip under low serum protein concentrations. *Proc Inst Mech Eng H.* 2007;221:1–10.
 29. Dumbleton JH, D’Antonio JA, Manley MT, Capello WN, Wang A. The basis for a second-generation highly cross-linked UHMWPE. *Clin Orthop Rel Res.* 2006;453:265–71.
 30. Galvin AL, Jennings LM, Tipper JL, Ingham E, Fisher J. Wear and creep of highly crosslinked polyethylene against cobalt chrome and ceramic femoral heads. *Proc Inst Mech Eng H.* 2010;224:1175–83.
 31. Stoller AP, Johnson TS, Popoola OO, Humphrey SM, Blanchard CR. Highly crosslinked polyethylene in posterior-stabilized total knee arthroplasty. In vitro performance evaluation of wear, delamination, and tibial post durability. *J Arthroplasty.* 2011;26:483–91.
 32. Minoda Y, Aihara M, Sawaka A, Fukuoka S, Hayakawa K, Tomita M, et al. Comparison between highly cross-linked and conventional polyethylene in total knee arthroplasty. *Knee.* 2009;16:348–51.
 33. Hodrick JT, Severson EP, McAlister DS, Dahl B, Hofmann AA. Highly crosslinked polyethylene is safe for use in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:2806–12.
 34. Tipper J.L. Galvin AL, Williams S, McEwen HM, Stone MH, Ingham E, Fisher J. Isolation and characterization of UHMWPE wear particles down to ten nanometers in size from in vitro hip and knee joint simulators. *J Biomed Mater Res A.* 2006;78:473–80.
 35. Howling GI, Barnett PI, Tipper JL, Stone MH, Fisher J, Ingham E. Quantitative Characterization of polyethylene debris isolated from periprosthetic tissue in early failure knee implants and early and late failure Charnley hip implants. *J Biomed Mater Res.* 2001;58:415–20.
 36. Green TR, Fisher J, Stone M, Wroblewski BM, Ingham E. Polyethylene particles of a critical size are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro. *Biomaterials.* 1998;19:2297–302.
 37. Kobayashi A, Bonfield W, Kadoya Y, Yamac T, Freeman MA, Scott G, et al. The size and shape of particular polyethylene wear debris in total joint replacements. *Proc Inst Mech Eng H.* 1997;211:11–5.
 38. MacDonald D, Sakona A, Ianuzzi A, Rimnac CM, Kurtz SM. Do first-generation highly crosslinked polyethylenes oxidize in vivo. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469:2278–85.