

## Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

[www.elsevier.es/rot](http://www.elsevier.es/rot)



### ORIGINAL

## Detección de iones metálicos en cabello tras artroplastia de cadera metal-metal



D. Hernandez-Vaquero<sup>a,\*</sup>, M. Rodríguez de la Flor<sup>b</sup>, J.M. Fernandez-Carreira<sup>c</sup> y C. Sariago-Muñoz<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital San Agustín, Avilés, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital San Agustín, Avilés, España

<sup>c</sup> Unidad de Investigación, Hospital San Agustín, Avilés, España

<sup>d</sup> Unidad de Espectrometría de Masas, Servicios Científico-Técnicos de Investigación, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Recibido el 13 de enero de 2014; aceptado el 19 de enero de 2014

Disponible en Internet el 11 de marzo de 2014

### PALABRAS CLAVE

Artroplastias de superficie de cadera;  
Prótesis metal-metal;  
Metales en cabello

### Resumen

**Objetivo:** Tras el implante de algunos modelos de prótesis de cadera metal-metal se produce una elevación de los niveles de metales en suero y orina. Recientemente se ha demostrado que hay concordancia entre estas cifras y los niveles encontrados en el cabello. Nuestro objetivo ha sido estudiar la presencia de metales en cabello y conocer si ello se modifica con el paso del tiempo o con la extracción del implante.

**Material y método:** En 45 pacientes con una artroplastia de superficie se ha realizado una determinación de los niveles de cromo, cobalto y molibdeno en cabello a los 3, 4, 5 y 6 años desde el implante. La edad media fue de 57,5 años, 2 eran mujeres. En 11 pacientes, en 5 de ellos por metalosis y quiste periarticular, fue necesaria una reintervención para extracción de la artroplastia e implante de un nuevo modelo con fricción metal-polietileno.

**Resultados:** Las cifras medias de metales en cabello fueron cromo 163,27 ppm, cobalto 61,98 ppm y molibdeno 31,36 ppm, muy por encima de los niveles referidos en la población general. En los pacientes reintervenidos para extracción de la artroplastia se observó al año de la intervención una disminución del 43,8% en los niveles de cromo, del 51,1% en molibdeno y del 90,3% en cobalto.

**Conclusiones:** En las artroplastias de cadera con fricción metal-metal se aprecia una alta concentración de metales en el cabello, que disminuye cuando dicho implante es extraído. La determinación de iones en cabello puede ser un buen marcador de la intoxicación por metales que sucede en estos modelos artroplásticos.

© 2014 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [danielhvaquero@gmail.com](mailto:danielhvaquero@gmail.com) (D. Hernandez-Vaquero).

**KEYWORDS**

Hip surface replacement;  
Metal-metal prosthesis;  
Metals in hair

**Detection of metal ions in hair after metal-metal hip arthroplasty****Abstract**

**Objective:** There is an increase in the levels of metals in the serum and urine after the implantation of some models of metal-metal hip prosthesis. It has recently been demonstrated that there is an association between these levels and the levels found in hair. The aim of this study is to determine the presence of metals in hair, and to find out whether these change over time or with the removal of the implant.

**Material and method:** The levels of chromium, cobalt and molybdenum were determined in the hair of 45 patients at 3, 4, 5, and 6 years after a hip surface replacement. The mean age was 57.5 years, and two were female. Further surgery was required to remove the replacement and implant a new model with metal-polyethylene friction in 11 patients, 5 of them due to metallosis and a periarticular cyst.

**Results:** The mean levels of metals in hair were chromium 163.27 ppm, cobalt 61.98 ppm, and molybdenum 31.36 ppm, much higher than the levels found in the general population. A decrease in the levels of chromium (43.8%), molybdenum (51.1%), and cobalt (91.1%) was observed at one year in the patients who had further surgery to remove the prosthesis.

**Conclusions:** High concentrations of metals in the hair are observed in hip replacements with metal-metal friction, which decrease when that implant is removed. The determination of metal ions in hair could be a good marker of the metal poisoning that occurs in these arthroplasty models.

© 2014 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La mayor complicación a largo plazo de las artroplastias de cadera es el desgaste de los componentes y la secundaria aparición de osteólisis, y el definitivo fracaso por movilización de los componentes. En la búsqueda de soluciones a este problema, más preocupante en pacientes jóvenes, se han introducido en los últimos años nuevos polietilenos, se han incorporado nuevos diseños y ha resurgido el par de fricción metal-metal (M-M). Se sabe que algunos modelos de artroplastias M-M pueden producir diferentes alteraciones clínicas derivadas de la presencia de iones metálicos en sangre y orina, sobre todo cromo (Cr) y cobalto (Co). Aunque no se conocen hasta la fecha complicaciones cancerígenas ni fatales, los elevados niveles de estos metales pueden producir alteraciones renales y hepáticas así como lesiones locales en forma de quistes o pseudotumores denominadas ALVAL (del inglés, aseptic lymphocyte-dominant vasculitis-associated lesion)<sup>1,2</sup>. Además del Cr y el Co, hay otros metales como el molibdeno (Mo) involucrados en la manufactura de estos modelos. Sin embargo, llama la atención el escaso interés que la elevación de este metal ha supuesto en la copiosa literatura sobre estos modelos. Los niveles elevados de Mo pueden originar efectos negativos sobre la fertilidad; ello es importante si tenemos en cuenta que el grupo de población susceptible de portar una prótesis de cadera de este tipo engloba a pacientes jóvenes, y por tanto, con implicaciones a nivel reproductivo<sup>3</sup>.

Se han publicado diferentes protocolos de seguimiento con orientaciones sobre las cifras normales de iones en sangre y orina, sobre los niveles máximos admisibles<sup>4</sup> y sobre la conveniencia de una necesaria monitorización. Estas determinaciones analíticas necesitan unos cuidados especiales en la recogida y en el traslado de las muestras, y no son realizadas de manera rutinaria en los laboratorios de los

hospitales generales. Además pueden estar alteradas ocasionalmente por la ingesta de productos alimenticios, por el aporte de medicamentos o por situaciones ambientales.

El cabello presenta un potencial destacable como biomarcador ya que refleja la exposición histórica a diversas sustancias, entre las que se encuentran los metales pesados<sup>5</sup>. Su determinación evita medidas invasivas y molestias al paciente, es independiente de situaciones ocasionales y muestra verdaderamente la situación de la intoxicación que pueden producir estos iones. Se conocen los niveles en la población normal que oscilan para Cr entre 0,11-0,52 ppm; Co 0,004-0,14 ppm; y Mo 0,01-0,028 ppm<sup>6</sup>, por lo que su determinación puede ser un buen indicador de la intoxicación por metales en las artroplastias metal-metal con altos niveles de concordancia<sup>7</sup>. Los objetivos de nuestro estudio han sido:

1. Conocer si en el cabello de pacientes con prótesis de cadera M-M existe una presencia exagerada de metales.
2. Conocer si estas cifras se modifican dependiendo del periodo de tiempo transcurrido desde el implante.
3. Conocer si las cifras de metales en cabello disminuyen al retirar la artroplastia M-M, mediante una cirugía de revisión.

**Material y método**

Este trabajo forma parte de un estudio comparativo de pruebas diagnósticas y de concordancia en el que se realizó la monitorización de niveles de Cr y Co en suero y orina y de Cr, Co y Mo en cabello de 45 pacientes portadores de prótesis metal-metal De Puy ASR™ hip resurfacing (De Puy Orthopaedics Inc, Warsaw, IN, EE. UU.). Las artroplastias fueron implantadas durante los años 2006 a 2009. El estudio fue aprobado por el Comité Regional de Ética (referencia numero 037/2011) y los pacientes firmaron un

consentimiento informado para el uso de su sangre, orina y cabello, y de los datos clínicos y de imagen. La serie inicial constaba de 49 artroplastias, pero en un caso se trataba de un implante bilateral por lo que se eliminó al sospechar que las determinaciones podían introducir un sesgo de confusión; otras 2 artroplastias se perdieron en el seguimiento.

La edad media del grupo fue  $57,5 \pm 9,05$  (35-76) años y el índice medio de masa corporal de  $29,42 \pm 5,37$  (19,48-43,58). Dos eran mujeres y 43 hombres. Cuando se realizó el estudio había transcurrido un tiempo medio de 51,8 meses desde el implante de la artroplastia (rango 29-85 meses). Durante el periodo de seguimiento se realizó cirugía de revisión para extraer la artroplastia de superficie en 11 casos, en 2 debido a fracturas del cuello del fémur, uno por luxación recidivante, 5 por niveles metálicos elevados y presencia de quiste periarticular confirmada mediante resonancia magnética, y 3 por dolor local de causa inexplicable. En estos pacientes se implantó un modelo convencional con fricción metal-polietileno y salieron del estudio. No obstante, a los 12 meses de esta segunda intervención se llevó a cabo una determinación de iones en cabello.

La toma de cabello se realizó a menos de 4 cm de distancia de la piel en la zona lateral derecha de la cabeza del paciente, consiguiendo como mínimo 0,5 g de muestra, siguiendo las recomendaciones establecidas en diversos estudios validados. Las muestras se enviaron al laboratorio en bolsas de polietileno identificadas mediante una numeración aleatoria.

Se siguieron varias fases para el análisis del cabello. En la etapa de pretratamiento se acondicionó la muestra mediante un proceso de lavado en baño de ultrasonidos para eliminar las trazas adheridas a la superficie que pudieran alterar los resultados. Tras este proceso se introdujo durante 12 h en estufa a 50 °C. Las muestras secas se almacenaron a temperatura ambiente hasta el momento de su análisis. Las muestras se almacenaron a -20 °C hasta el momento de su análisis, que se realizó con una técnica por plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS).

La cuantificación de los metales se llevó a cabo mediante un espectrómetro de masas. Se utilizó el modelo Element (Thermo Fisher, Inc, Waltham, MA, EE. UU.) de alta resolución. Está equipado con un nebulizador concéntrico tipo Meinhard, una cámara de nebulización de doble paso tipo Scott no refrigerada, una antorcha tipo Fassel con un tubo inyector de 1 mm de diámetro interno y en el que los 2 conos de la interfase, el de extracción («sampler») y el de muestreo («skimmer») son de níquel. Presenta 3 niveles de resolución diferentes, predefinidos y seleccionables en el momento de ejecutar el estudio.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 20 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EE. UU.). Las comparaciones de metales según los años de seguimiento se analizaron mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. La significación para diferencias estadísticas fue definida como  $p < 0,05$ .

## Resultados

Las determinaciones de Cr, Co y Mo en cabello alcanzaron en nuestra serie niveles muy elevados (tabla 1). No se detectaron diferencias significativas en las concentraciones de

metales según el tiempo de seguimiento en años (prueba de Kruskal-Wallis). El Cr y el Co aumentaron a los 4 años, disminuyeron a los 5 y se elevaron de nuevo a los 6; sin embargo, el Mo a partir de los 4 años descendió progresivamente (fig. 1).

Para conocer si los niveles de estos iones en cabello se modificaban al retirar el implante estudiamos específicamente el grupo de 11 pacientes que habían sido reintervenidos, comparando las cifras de metales antes y después de la cirugía de revisión (tabla 2). Apreciamos diferencias significativas en la disminución de los niveles de Cr y Mo y tendencia a la significación en Co. Al estudiar exclusivamente a los 5 pacientes que fueron reintervenidos por metalosis se apreció una amplia diferencia entre las determinaciones antes y después de la cirugía de revisión, que supuso una disminución del 43,8% en los niveles de Cr; del 51,1% en Mo; y del 90,3% en Co (fig. 2).

## Discusión

La liberación de iones metálicos desde las prótesis de cadera M-M, especialmente en los modelos de superficie, es una de las exposiciones a metales más y mejor estudiadas sobre todo desde que se detectaron reacciones tisulares locales<sup>2</sup>. La importancia del estudio acerca de las consecuencias de esta liberación se refuerza cuando se sabe que en un tercio de las operaciones quirúrgicas de cadera realizadas en EE. UU. durante 2009 se emplearon prótesis M-M y que en ese país existen más de 500.000 pacientes portadores de estos tipos de prótesis, la mayoría implantadas entre 2003 y 2010. Desde 1996 se han implantado más de un millón de articulaciones de cadera M-M en el mundo.

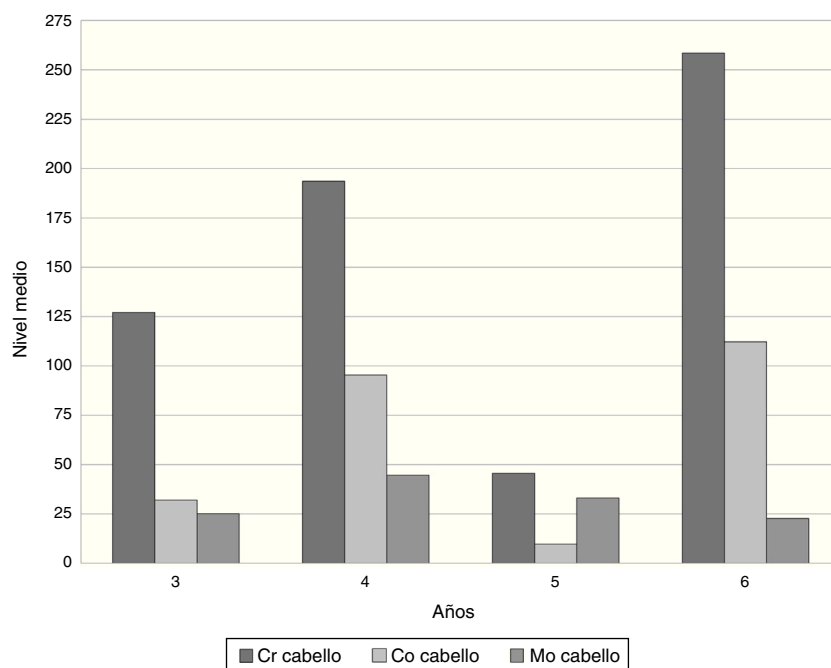
Aunque en contaminaciones metálicas de procedencia interna no se han demostrado hasta ahora efectos teratogénos o cancerígenos, en intoxicaciones desde fuentes externas se conocen diferentes efectos sobre la reproducción, función renal o cardíaca. En pacientes portadores de artroplastias con fricción M-M se han descrito alteraciones en médula ósea, bazo e hígado. Los sistemas y órganos que más frecuentemente pueden verse afectados a medio plazo (10-20 años) son el sistema hematopoyético, el urogenital y la piel; a largo plazo (20-40 años) los órganos sólidos pueden verse afectados<sup>8</sup> pero, en comparación con otro tipo de implantes, no hay evidencia de que las superficies M-M se encuentren asociadas con un riesgo incrementado en el diagnóstico de cáncer en los 7 años posteriores a la cirugía<sup>9</sup>.

Debido a estos efectos, y sobre todo a la posibilidad de aparición de complicaciones desconocidas a medio y largo plazo, se ha recomendado un seguimiento periódico en los pacientes que llevan implantada una artroplastia M-M<sup>10-12</sup> y especialmente de los modelos de cadera de superficie. El modelo ASR ha mostrado un elevado índice de fracasos a medio plazo<sup>13</sup> y ha hecho que agencias internacionales<sup>14</sup> y las recomendaciones de la propia compañía ordenen su retirada de la práctica clínica desde el año 2010.

El principal objetivo de nuestro estudio consistió en saber si en estos modelos de prótesis de cadera M-M la detección de metales en cabello ofrecía niveles más elevados que en la población normal y si al retirar el implante esta cifra disminuía.

**Tabla 1** Niveles de metales en cabello (en ppm)

|    | Media  | Intervalo de confianza para la media al 95% |                 | Mediana | DE     | Coef. variación | Mínimo | Máximo   |
|----|--------|---------------------------------------------|-----------------|---------|--------|-----------------|--------|----------|
|    |        | Límite inferior                             | Límite superior |         |        |                 |        |          |
| Cr | 163,27 | 64,46                                       | 262,08          | 70,90   | 300,62 | 1,84            | 10,20  | 1.616,30 |
| Co | 61,98  | 17,85                                       | 106,11          | 8,20    | 126,48 | 2,04            | 0,30   | 618,80   |
| Mo | 31,36  | 18,36                                       | 44,37           | 20,70   | 37,86  | 1,21            | 0,10   | 222,10   |

**Figura 1** Niveles de metales en cabello (en ppm) en el seguimiento de 3 a 6 años.**Tabla 2** Resultados comparativos tras la extracción del implante (en ppm)

|               | Antes de la cirugía de revisión |        |              | Después de la cirugía de revisión |        |              | p*    |
|---------------|---------------------------------|--------|--------------|-----------------------------------|--------|--------------|-------|
|               | Media                           | DE     | Rango        | Media                             | DE     | Rango        |       |
| Cr en cabello | 185,32                          | 226,56 | 18,70-683,70 | 102,56                            | 132,11 | 13,00-396,00 | 0,028 |
| Co en cabello | 147,40                          | 233,26 | 3,70-618,80  | 47,11                             | 74,20  | 0,30-205,80  | 0,249 |
| Mo en cabello | 39,31                           | 25,18  | 13,90-74,50  | 18,45                             | 10,85  | 5,80-35,80   | 0,043 |

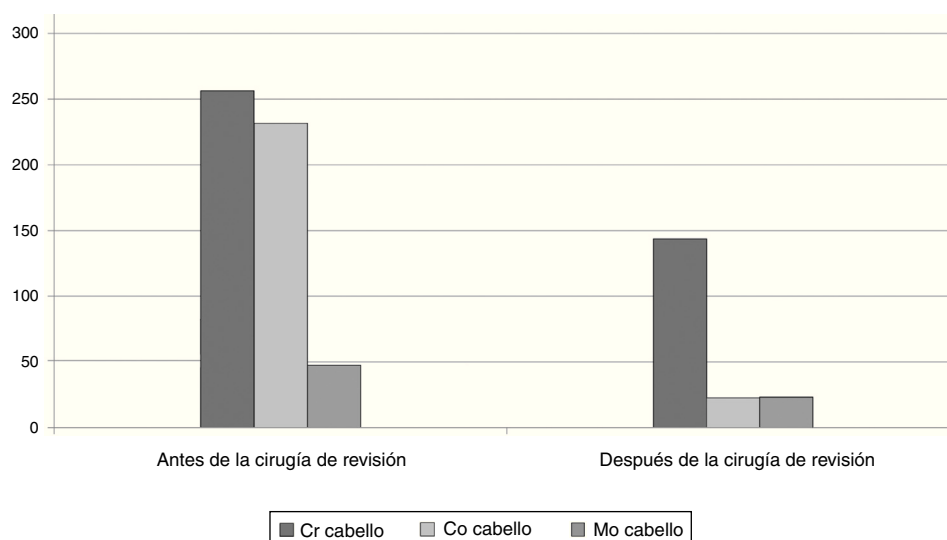
\* Wilcoxon test.

El estudio de metales en cabello se ha realizado para conocer su relación con el desarrollo de algunas enfermedades como el párkinson, fibromialgia, autismo, esquizofrenia, esclerosis múltiple, etc.<sup>15-20</sup>.

Existen diversas técnicas para el análisis de metales traza en cabello<sup>21,22</sup> entre las que se encuentran la voltamperometría de disolución anódica, fluorescencia de rayos X, análisis elemental de espectroscopia por dispersión de energía a través de un detector de electrones acoplado a un microscopio de barrido electrónico, análisis por activación neutrónica, reflectancia total atenuada infrarroja transformada de Fourier, radiación de sincrotrón e ICP-MS. En nuestro estudio se empleó ICP-MS por tratarse de una técnica cuali-cuantitativa

de última generación que permite una alta resolución, está ampliamente validada y resulta costo-efectiva frente a la novedosa radiación de sincrotrón.

Diversos estudios<sup>23-25</sup> han demostrado que los niveles de metales se acumulan a concentraciones superiores a un 10-50% en el cabello y su determinación permite analizar la exposición histórica del paciente y no solo la liberación de iones que es fluctuante a lo largo del tiempo. El pelo es un tejido de crecimiento lento por lo que no reflejará fluctuaciones rápidas de los niveles de metales, pero para evaluar el estado de salud es más conveniente conocer la carga tisular de metales que la cantidad que está siendo transportada en un momento determinado. Se conocen las cantidades



**Figura 2** Niveles de metales (en ppm) antes y después de la cirugía de revisión en los casos de metalosis.

**Tabla 3** Cifras de metales en cabello (en ppm) para población normal y en nuestra serie

|          | Goullé et al. <sup>26</sup> | Nowak <sup>28</sup> | Davies et al. <sup>29</sup> | Batzevich <sup>30</sup> | Elenge et al. <sup>31</sup> | Miekeley et al. <sup>32</sup> | Ray et al. <sup>33</sup> | Serie actual |
|----------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------|
| Co-media | 0,42                        |                     |                             | 0,06                    | 1,67                        |                               |                          | 61,97        |
| Cr-media |                             | 0,46                | 0,59                        | 0,62                    | 1,16                        |                               |                          | 163,27       |
| Mo-media |                             |                     |                             |                         | 0,12                        | 0,43                          | 0,55                     | 31,36        |

normales de metales en el cabello de poblaciones no expuestas con alguna pequeña variabilidad debida al empleo de distintos equipos para su determinación<sup>26-33</sup>. Las cifras de Cr en cabello oscilan entre 0,46 y 1,16 ppm; las de Co desde 0,06 hasta 1,67; y las de Mo, desde 0,12 hasta 0,55 ppm. Como puede observarse (tabla 3), en nuestra serie las cifras fueron mucho más elevadas y ello solo puede derivarse de la contaminación interna que estos modelos protésicos están produciendo.

La exposición continuada al Mo ha originado en animales degeneración grasa en hígado y riñón y alteración de los niveles de vitaminas del grupo B<sup>34</sup>. El Mo es un cofactor de diversas enzimas (xantina oxidasa, aldehído oxidasa, sulfito oxidasa) y su presencia es necesaria para el metabolismo proteico, el metabolismo del azufre, la hidrólisis de los esteres fosfato, y el transporte y utilización del hierro. En estudios con mamíferos se han observado diferentes efectos tóxicos derivados de una elevada presencia de este metal, sobre todo pérdida de peso, diarrea, alopecia y anemia. Su toxicidad a nivel reproductivo se conoce desde mediados del siglo xx y en varios estudios se demuestra una afectación gonadal a nivel morfológico y funcional (disminución de la concentración del esperma, alteraciones morfológicas y de motilidad) así como embriotoxicidad de origen masculino.

El último objetivo de nuestro estudio fue conocer si las cifras de metales en cabello disminuían al retirar la artroplastia M-M. Hemos observado que estos niveles disminuían al extraer la prótesis en los casos de metalosis, disminución que llegó a más del 40% en los niveles de Cr, del 50% en Mo y del 90% en Co.

No obstante, hemos observado que las cifras disminuyen vertiginosamente tras la cirugía de revisión pero no se sitúan en niveles normales al año de esta segunda intervención. Ello puede deberse al efecto de depósito de los metales y que presumiblemente irá disminuyendo con el paso del tiempo, o a que el nuevo implante colocado, de fricción metal-polietileno, también eleva los niveles metálicos circulantes.

La determinación de metales en cabello tiene ventajas. Su análisis no requiere personal técnico específico para la toma de la muestra, que puede facilitar el propio paciente, evitando los costes de personal sanitario especializado y de material específico para su recogida. No necesita el mantenimiento de la cadena de frío y permite ser almacenado a temperatura ambiente durante largo tiempo sin que cambie su composición. La determinación de metales en cabello es una técnica de bajo coste a la que se suma el ahorro en costes indirectos puesto que el paciente no tendría que desplazarse al centro en horario laboral lo que es ineludible para realizar la extracción de sangre y la entrega de orina. Asimismo, se evita la exposición del personal sanitario a fluidos biológicos que pudieran representar un medio de transmisión de infecciones. Por otra parte, una incorrecta extracción y transporte de la muestra sanguínea puede alterar los resultados. Los análisis de orina son tediosos para el paciente, ya que es necesaria la orina de 24 h, lo que implica una serie de incomodidades aportando incertidumbre sobre la corrección en la recogida de la muestra al no estar presente personal técnico. Tanto para una como para otra se requiere material específico para el transporte

y conservación de las muestras y el mantenimiento de la cadena de frío en todo momento.

Las limitaciones de nuestro estudio son, en primer lugar, la ausencia de grupo control; hemos aceptado las cifras de metales en cabello de la población normal que se describen en la bibliografía y hemos comprobado la gran diferencia entre las cifras publicadas y las que hemos recogido en nuestro trabajo. No conocemos si en otros modelos de artroplastias con otro tipo de fricción como metal-polietileno los niveles de metales en cabello también se elevan, pero esta ausencia no invalida los resultados que hemos obtenido. Nuestra serie consta de pocos pacientes y con un limitado tiempo de seguimiento. Debido al escaso número de pacientes a los que se realizó cirugía de revisión, la disminución de los niveles de metales en cabello no pudo ofrecer diferencias estadísticas; no obstante, la diferencia tan extraordinariamente amplia entre las determinaciones antes y después de la extracción del implante confirman que los niveles de estos metales en el cabello se modifican con la colocación y posterior extracción de una artroplastia M-M. Una última limitación de nuestro estudio es que falta relacionar los niveles metálicos en el pelo con alteraciones generales o locales a medio y largo plazo, lo que solo podrá establecerse con el paso del tiempo.

Los resultados de nuestro estudio muestran que las cifras de Cr, Co y Mo en cabello de pacientes con este tipo de artroplastia son superiores a la población normal y que disminuyen al retirar el implante. Ello indica que esta determinación es un buen indicador biológico para la monitorización y estudio del comportamiento toxicocinético de los metales liberados en las prótesis de cadera M-M. Esta sencilla determinación puede ser útil para el despistaje de intoxicación por metales procedentes de prótesis articulares en grandes poblaciones a las que posteriormente se puede monitorizar mediante las determinaciones estandarizadas en suero y orina.

## Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

## 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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado mediante una ayuda a la investigación de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) concedida en la convocatoria del año 2011.

## Bibliografía

- Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Köster G, et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87-A:28-36.
- Kwon Y-M, Ostlere SJ, McLardy-Smith P, Athanasou N, Gill HS, Murray DW. Asymptomatic pseudotumors after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: Prevalence and metal ion study. *J Arthroplasty.* 2011;26:511-8.
- Meeker JD, Rossano MG, Protas B, Padmanabhan V, Diamond MP, Puscheck E, et al. Environmental exposure to metals and male reproductive hormones: Circulating testosterone is inversely associated with blood molybdenum. *Fertil Steril.* 2010;93:130-40.
- Kwon Y-M, Lombardi AV, Jacobs JJ, Fehring TK, Lewis CG, Cabanela ME. Risk stratification algorithm for management of patients with metal-on-metal hip arthroplasty. Consensus statement of the American Association of Hip and Knee Surgeons, the American Academy of Orthopaedic Surgeons, and The Hip Society. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:e4 (1-6).
- Bencko V. Use of human hair as a biomarker in the assessment of exposure to pollutants in occupational and environmental settings. *Toxicology.* 1995;10:129-39.
- Jenkins, D W. Toxic trace metals in mammalian hair and nails. U.S. Environmental Protection Agency, Las Vegas, Nevada 89114, EPA/600/4-79/049 (NTIS PB80103997), 1979.
- Rodríguez de la Flor M, Hernandez-Vaquero D, Fernandez-Carriera JM. Metal presence in hair after metal-on-metal resurfacing arthroplasty. *J Orthop Res.* 2013;31:2025-31.
- Wagner P, Olsson H, Ranstam J, Robertsson O, Hao Zheng M, Lidgren L. Metal-on-metal joint bearings and hematopoietic malignancy. A review. *Acta Orthopaedica.* 2012;83:553-8.
- Smith AJ, Dieppe P, Porter M, Blom AW. Risk of cancer in first seven years after metal-on-metal hip replacement compared with other bearings and general population: Linkage study between the National Joint Registry of England and Wales and hospital episode statistics. *BMJ.* 2012;344:e2383.
- British Orthopaedic Association 2011 [consultado 1 Feb 2013]. Disponible en: [http://www.britishhipociety.com/pdfs/BHS\\_MOM\\_THR.pdf](http://www.britishhipociety.com/pdfs/BHS_MOM_THR.pdf).
- U.S. Food and Drug Administration Postmarket surveillance study letter template [consultado 21 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.hiprecallinfo.com/wp-content/uploads/2011/05/Template-of-Letter-from-FDA-re-order-for-postmarket-studies-to-MoM-manufacturers-00162262.pdf>
- Jameson SS, Langton DL, Nargo AVF. Articular surface replacement of the hip: A prospective single-surgeon series. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92-B:28-37.
- Haddad FS, Konan S. Current controversies in hip surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:297-301.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) UK. Medical Device Alert DePuy ASR™ hip replacement implants. Ref: MDA/2010/069. 07 September 2010 [consultado

- 21 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON143784>
15. Blaurock-Busch E, Amin OR, Rabah T. Heavy metals and trace elements in hair and urine of a sample of Arab children with autistic spectrum disorder. *Maedica (Buchar)*. 2011;6:247–57.
  16. Rahman A, Azad MA, Hossain I, Qusar MM, Bari W, Begum F, et al. Zinc, manganese, calcium, copper, and cadmium level in scalp hair samples of schizophrenic patients. *Biol Trace Elem Res*. 2009;127:102–8.
  17. Cihan YB, Sözen S, Öztürk Yıldırım S. Trace elements and heavy metals in hair of stage III breast cancer patients. *Biol Trace Elem Res*. 2011;144:360–79.
  18. Komatsu F, Kagawa Y, Kawabata T, Kaneko Y, Chimedregzen U, Purvee B, et al. A high accumulation of hair minerals in Mongolian people: 2nd report; influence of manganese, iron, lead, cadmium and aluminum to oxidative stress, parkinsonism and arthritis. *Curr Aging Sci*. 2011;4:42–56.
  19. Komatsu F, Kagawa Y, Kawabata T, Kaneko Y, Kudoh H, Purvee B, et al. Influence of essential trace minerals and micronutrient insufficiencies on harmful metal overload in a Mongolian patient with multiple sclerosis. *Curr Aging Sci*. 2012;5:112–25.
  20. Kim YS, Kim KM, Lee DJ, Kim BT, Park SB, Cho DY, et al. Women with fibromyalgia have lower levels of calcium, magnesium, iron and manganese in hair mineral analysis. *J Korean Med Sci*. 2011;26:1253–7.
  21. Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med*. 1998;18:673–85.
  22. Dombóvári J, Papp L. Comparison of sample preparation methods for elemental analysis of human hair. *Microchem J*. 1998;59:187–93.
  23. Rodushkin I, Axelsson MD Application of double focusing sector field ICP-MS for multielemental characterization of human hair and nails. Part II. A study of the inhabitants of northern Sweden. *Sci Total Environ*. 2000;262:21–36.
  24. Hong SR, Lee SM, Lim NR, Chung HW, Ahn HS. Association between hair mineral and age, BMI and nutrient intakes among Korean female adults. *Nutr Res Pract*. 2009;3:212–9.
  25. Iyengar V, Woittiez J. Trace elements in human clinical specimens: Evaluation of literature data to identify reference values. *Clin Chem*. 1988;34:474–81.
  26. Goullé J-P, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, et al. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int*. 2005;153:39–44.
  27. Coleman RF, Herrington J, Scales JT. Concentration of wear products in hair, blood, and urine after total hip replacement. *Brit Medical J*. 1973;1:527–9.
  28. Nowak B. Contents and relationship of elements in human hair for a non-industrialised population in Poland. *Sci Total Environ*. 1998;209:59–68.
  29. Davies S, McLaren Howard J, Hunnisett A, Howard M. Age-related decreases in chromium levels in 51,665 hair, sweat, and serum samples from 40,872 patients. Implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus. *Metabolism*. 1997;46:469–73.
  30. Batzevich VA. Hair trace element analysis in human ecology studies. *Sci Total Environ*. 1995;164:89–98.
  31. Elenge MM, Aubry JC, Jacob L, de Brouwer C. Heavy metal in hair samples of 109 non-industrial (miners) population in Katanga. *Sante*. 2011;21:41–6.
  32. Miekeley N, Dias Carneiro MT, da Silveira CL. How reliable are human hair reference intervals for trace elements? *Sci Total Environ*. 1998;218:9–17.
  33. Ray SS, Das D, Ghosh T, Ghosh AK. The levels of zinc and molybdenum in hair and food grain in areas of high and low incidence of esophageal cancer: A comparative study. *Glob J Health Sci*. 2012;4:168–75.
  34. Vyskocil A, Viau CJ. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *Appl Toxicol*. 1999;19:185–92.