

Disruptores endócrinos como factor de riesgo de telarca precoz idiopática en niñas. Estudio de casos y controles

Florencia I. Palmieri¹, Mirta G. Gryngarten², Andrea J. Arcari², Verónica Umido³, Analía V. Freire²

RESUMEN

Introducción. La telarca precoz idiopática (TPI) se define como el crecimiento mamario en niñas antes de los 8 años, sin la activación del eje gonadotrófico. Entre las etiologías probables, se han sugerido disruptores endócrinos (DE) con acción estrogénica.

Objetivo. Evaluar si existe asociación entre la exposición y grado de exposición a los principales DE con acción estrogénica en nuestro medio y el desarrollo de TPI.

Población y métodos. Encuesta estructurada a cuidadores de niñas entre 3 y 8 años con diagnóstico de TPI y controles. La exposición evaluada incluyó diferentes DE: bisfenol A (BPA), fitoestrógenos, ftalatos y parabenos, considerando el grado de exposición según frecuencia semanal.

Resultados. Se entrevistó a cuidadores de 50 casos (7,2 ± 1,3 años) y de 48 controles (6,7 ± 1,5 años). Se encontró asociación con TPI y la exposición a fitoestrógenos en alimentos (OR: 14,6; IC95% 1,8-118; $p < 0,01$), el uso de recipientes con BPA expuestos a cambios de temperatura (OR 2,6; IC95% 1,1-6,5; $p < 0,05$), contacto con ftalatos (OR 2,9; IC95% 1,2-7,5; $p < 0,05$) y parabenos (OR 2,7; IC95% 1,2-6,1; $p < 0,05$). En todos los DE detallados se encontró, además, asociación de TPI según el grado de exposición a ellos.

Conclusiones. La exposición y el grado de exposición a distintas fuentes de fitoestrógenos, BPA, parabenos y ftalatos se asociaron con el desarrollo de TPI.

Palabras clave: disruptores endócrinos; pubertad precoz; bisfenol A; fitoestrógenos; parabenos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10501>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10501.eng>

Cómo citar: Palmieri FI, Gryngarten MG, Arcari AJ, Umido V, Freire AV. Disruptores endócrinos como factor de riesgo de telarca precoz idiopática en niñas. Estudio de casos y controles. Arch Argent Pediatr. 2025;e202410501. Primero en Internet 3-ABR-2025.

¹ Unidad 6 de Clínica Pediátrica; ² Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE) CONICET – FEI – División de Endocrinología; ³ División de Epidemiología y Vacunas; Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Analía V. Freire: afreire@cedie.org.ar

Financiamiento: La Dra. Florencia I. Palmieri realizó el presente estudio en el marco de la Beca de Investigación Clínica de la Sociedad Argentina de Pediatría año 2022 bajo la dirección de la Dra. Analía V. Freire.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 15-7-2024

Aceptado: 7-1-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Uno de los cuadros de desarrollo sexual precoz en las niñas es la telarca precoz idiopática (TPI). Esta se define como el crecimiento mamario unilateral o bilateral en niñas antes de los 8 años, sin la activación del eje gonadotrófico, aceleración de la velocidad de crecimiento o avance en la maduración ósea. Se la considera una “variante de la pubertad” no progresiva y una afección benigna, pero es diagnóstico diferencial de cuadros de pubertad precoz central.¹⁻³

En las últimas décadas, en varias regiones del mundo, se ha descripto un adelanto en la edad de inicio del desarrollo mamario sin que esto se asocie a un adelanto en la edad de la menarca. Los disruptores endócrinos (DE) son los determinantes más importantes para explicar este fenómeno.²⁻⁵

Los DE fueron definidos por la Endocrine Society en 2015 como “una sustancia química exógena o una mezcla de sustancias químicas que interfiere con cualquier aspecto de la acción hormonal”.⁶ Los DE con acción estrogénica pueden actuar a nivel central del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal interfiriendo mecanismos de retroalimentación inhibitorios o en tejidos periféricos por acción mimética con la hormona natural.^{4,7,8} Tienen una naturaleza ubicua; son químicos parte de las industrias, alimentos, plásticos y materiales comunes de la vida cotidiana. Estas sustancias pueden ingresar al organismo por vía transdérmica, oral o inhalatoria.²

Los DE con acción estrogénica de origen natural más extendidos son los fitoestrógenos contenidos en la soja. Estos poseen gran similitud en su estructura química con el estrógeno natural (17βestradiol) existiendo mimetismo a nivel de su receptor. Entre los DE sintéticos, el bisfenol A (BPA), los ftalatos y parabenos son los más utilizados en materiales de consumo frecuente en ámbitos urbanos.^{3,7,9}

El BPA, presente en materiales plásticos, es liberado hacia las bebidas o alimentos contenidos en recipientes plásticos después de ser sometidos a variaciones de temperatura, llevando así a su ingestión inadvertida.^{3,10} Estas sustancias son xenoestrógenos, por lo que tienen la capacidad de actuar como estrógenos, con menor actividad biológica.^{7,11} Otros de ellos son los parabenos que se utilizan como conservantes en cosméticos, incluidos maquillaje, humectantes, productos para el cabello, y los ftalatos, empleados como materia prima como polivinilos o aditivos en la producción

de plásticos.¹² La investigación sobre los efectos de los DE afronta múltiples dificultades: curvas dosis-respuesta variables no lineales, efecto biológico aditivo entre ellos, la diferente vulnerabilidad interindividual, períodos de latencia variables como así también el desconocimiento técnico relacionado a la cuantificación en sangre/ tejidos de los DE y sobre su metabolización, entre otros.^{13,14} Sin embargo, en la bibliografía hay numerosas publicaciones que vinculan la acción de DE con el desarrollo mamario prematuro en niñas.^{3,4,7,8,15-19}

OBJETIVO

Evaluar si existe asociación entre la exposición y el grado de exposición a los principales DE con con acción estrogénica en nuestro medio y el desarrollo de TPI en niñas.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio, observacional analítico de casos y controles. La población de estudio correspondió a niñas entre 3 y 8 años que concurren al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Entre los casos, se incluyeron niñas que consultaban por primera vez en los consultorios externos de la División de Endocrinología al confirmar el diagnóstico de TPI definida por inicio del desarrollo mamario unilateral o bilateral antes de los 8 años de edad en ausencia de otros signos de pubertad, sin aceleración de la velocidad de crecimiento ni progresión de la edad ósea. Los controles fueron niñas sanas atendidas en el consultorio de seguimiento longitudinal del niño y su familia, que concurrían para control de salud o demanda espontánea y que carecían de desarrollo mamario prematuro al examen físico, incorporándose secuencialmente emparejadas por edad con los casos.

Se excluyeron niñas que cumplieran una dieta especial o recibieran medicamentos por enfermedad crónica, excepto corticoides inhalados.

Se diseñó una encuesta estructurada para evaluar la exposición a los DE de acción estrogénica adaptada a nuestra realidad social y de fácil comprensión para los cuidadores. Para ello se realizó un trabajo de terreno en el cual se inspeccionó mediante lectura del etiquetado los componentes de diferentes productos de consumo masivo (alimentos, productos de cuidado/higiene personal, juegos y medioambiente) entre los cuales se hallaron los 4 DE con acción estrogénica que se

seleccionaron: BPA, fitoestrógenos, ftalatos y parabenos.

La encuesta consistió en 17 preguntas (*Material complementario*). Cada una de ellas identificó una variable de exposición y se registró el grado de exposición de la siguiente manera: “sin exposición” cuando la frecuencia semanal era nula, “baja exposición” cuando era de 1 a 3 veces por semana, y “alta exposición” cuando la frecuencia era de 4 o más veces por semana. Se realizó una prueba piloto para constatar la fácil comprensión de las consignas. El cuestionario fue administrado por un mismo investigador, quien leía y explicaba las preguntas, y registraba las respuestas.

El protocolo de este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (nro. 7779). El consentimiento informado se realizó por escrito previo a la realización de la encuesta.

Análisis estadístico

Para la descripción de variables numéricas, se utilizó media y desviación estándar, y proporción para las variables categóricas.

Para evaluar la asociación de cada variable de exposición y la TPI, se utilizó la prueba de chi-cuadrado y adicionalmente chi-cuadrado de tendencia lineal para evaluar también la asociación con el grado de exposición. Luego, las variables con significancia estadística que evaluaban la exposición a un mismo DE se

agruparon. Para estimar la asociación de cada DE con la TPI se utilizó la prueba de chi-cuadrado y se expresó como odds ratio (OR, IC95%). Se consideró como significativa una $p < 0,05$. Se utilizó GraphPadPrismversion 5.00 (www.graphpad.com).

No se realizó una estimación del tamaño muestral, sino que este corresponde a todas las pacientes que concurrieron a la División de Endocrinología por TPI y controles emparejados por edad durante el período de un año.

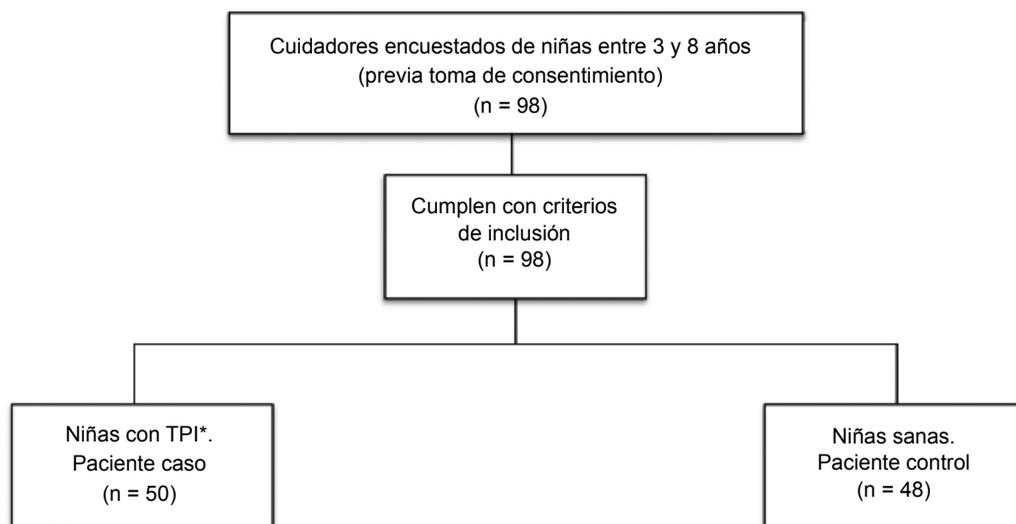
RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 50 niñas con TPI y 48 controles emparejados por edad durante el período del 1 de octubre de 2022 al 1 de octubre de 2023. Se encuestó a 98 cuidadores (95 % madres) (*Figura 1*). Al momento de la encuesta, las niñas con TPI tenían $7,2 \pm 1,3$ años y los controles, $6,7 \pm 1,5$ años ($p = \text{NS}$). El inicio del desarrollo mamario en el grupo de TPI fue referido a los $6 \pm 2,3$ años.

No hubo diferencia en el área geográfica de procedencia de los casos y controles. La procedencia fue Ciudad Autónoma de Buenos Aires en el 36 % y el 24 %, primer cordón del conurbano en el 12 % y el 22 %, segundo cordón en el 42 % y el 40 % de casos y controles respectivamente; y tercer cordón en el 8 % en ambos grupos ($p = \text{NS}$).

La *Tabla 1* resume el análisis de asociación con la TPI de cada variable identificada en la

FIGURA 1. Flujoograma que muestra la distribución de los pacientes por grupo



*TPI: telarca precoz idiopática.

encuesta y luego con el grado de exposición.

La *Tabla 2* muestra el análisis de asociación de la TPI, pero por categoría de cada uno de los DE evaluados agrupando en ellos solo las variables con significancia estadística.

Bisfenol A (BPA)

Entre las fuentes de BPA evaluadas, se evidenció asociación significativa con la TPI en las siguientes variables: hábito de calentar alimentos o bebidas en envases plásticos

(microondas, pava eléctrica), reutilización de envases plásticos para refrigerar bebidas y el uso de films/bolsas de plástico para cocción de alimentos. No se evidenció asociación en traslado de bebidas en envases plásticos, consumo de enlatados y consumo de bebidas en envase tetrabrik (ambos con cubierta plástica) (*Tabla 1*).

Considerando solo las variables evaluadas con asociación significativa, la categoría BPA mostró un OR = 2,6 (IC95% 1,1-6,5; $p < 0,05$) para el desarrollo de TPI (*Tabla 2*).

TABLA 1. Asociación de la exposición a disruptores endócrinos con telarca precoz para cada una de las variables extraídas de la encuesta

Variables por categoría de disruptor endócrino	n total exp./ total niñas	n exp. casos/ total casos	n exp. controles/ total controles	Chi cuadrado	Chi cuadrado de tendencia
BISFENOL A					
Hábito de calentar alimentos o bebidas en envases plásticos	45/98	29/50	16/48	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Traslado de bebidas en envases plásticos	82/98	42/50	40/48	$p = NS$	$p = NS$
Reutilización de envases plásticos para refrigerar bebidas	52/98	32/50	20/48	$p < 0,05$	NC*
Uso de films/bolsas de plástico para cocción de alimentos	15/98	13/50	2/48	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Consumo de enlatados	77/98	40/50	37/48	$p = NS$	$p = NS$
Consumo de bebidas en envase tetrabrik	78/98	40/50	38/48	$p = NS$	$p = NS$
FITOESTRÓGENOS					
Consumo de soja en alimentos ultraprocesados	83/98	48/50	35/48	$p < 0,05$	$p < 0,001$
Consumo de alimentos de soja	26/98	18/50	8/48	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Derivados de soja en golosinas	97/98	50/50	47/48	$p = NS$	$p < 0,05$
PARABENOS					
Uso de cremas cosméticas con parabenos en las cuidadoras	37/98	21/50	16/48	$p = NS$	$p = NS$
Uso de maquillajes en las niñas	51/98	32/50	19/48	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Uso de crema hidratante/protector solar con parabenos en las niñas	45/98	25/50	20/48	$p = NS$	$p = NS$
Uso de repelentes de insectos con parabenos	68/98	36/50	32/48	$p = NS$	$p = NS$
Uso de piojicidas con parabenos	13/98	10/50	3/48	$p = NS$	$p = NS$
FTALATOS					
Uso de esmaltes de uñas en niñas	46/98	29/50	17/48	$p < 0,05$	$p < 0,01$
Uso de <i>Slime</i> como juego	53/98	36/50	17/48	$p < 0,001$	$p < 0,001$

*NC: No corresponde. NS: No significativo.

Exp.: expuestas. Chi-cuadrado representa la medida de asociación. Chi-cuadrado de tendencia representa la asociación con el grado de exposición.

TABLA 2. Análisis agrupado por categoría de disruptores endócrinos para el riesgo de telarca precoz idiopática

Categoría de disruptor endócrino	n total exp./ total niñas	n exp. casos/ total casos	n exp. controles/ total controles	Fuerza de asociación
Fitoestrógenos	86/98	49/50	37/48	OR = 14,6 (IC95% 1,8-118) $p < 0,01$
Bisfenol A	69/98	40/50	29/48	OR = 2,6 (IC95% 1,1-6,5) $p < 0,05$
Parabenos	51/98	32/50	19/48	OR = 2,7 (IC95% 1,2-6,1) $p < 0,05$
Ftalatos	70/98	41/50	29/48	OR = 3 (IC95% 1,2-7,5) $p < 0,05$

Exp.: expuestas. OR: odds ratio.

Fitoestrógenos

En la encuesta se consideró el consumo de soja o sus derivados en pleno conocimiento o en forma inadvertida, como ocurre con los alimentos ultraprocesados congelados que la contienen, y ambos fueron significativos. El 88 % de las niñas encuestadas tenían algún grado de exposición a fitoestrógenos. Con respecto al amplio consumo golosinas/galletitas con derivados de soja contenidos, no se halló asociación en este tamaño muestral, pero, sin embargo, parece tener influencia la frecuencia semanal de consumo según refleja la prueba de chi-cuadrado de tendencia (*Tabla 1*).

Evaluando en forma global la categoría fitoestrógenos mostró un elevado riesgo para el desarrollo de TPI con OR = 14,6 (IC95% 1,8-118; $p < 0,01$) (*Tabla 2*).

Parabenos

Entre las variables evaluadas, se evidenció que el uso de maquillaje por las niñas y el grado de exposición por frecuencia presentaba asociación significativa con la TPI (*Tabla 1*). Esto determinó un OR = 2,7 (IC95% 1,2-6,1; $p < 0,05$) (*Tabla 2*). El porcentaje de niñas encuestadas que empleaban productos de maquillaje tanto de tipo adulto como infantil fue del 52 %.

No se evidenció asociación con el uso de cremas cosméticas con parabenos en las cuidadoras, el uso de crema hidratante/protector solar con parabenos en las niñas, el uso de repelentes de insectos ni de los piojicidas con parabenos (*Tabla 1*).

Ftalatos

El uso esmaltes de uñas en las niñas y el uso de *slime* como juego mostró asociación significativa con TPI, así como también con el grado de exposición por frecuencia (*Tabla 1*). Se determinó para los ftalatos OR = 2,9 (IC95% 1,2-7,5; $p < 0,05$) para el desarrollo de TPI (*Tabla 2*). La proporción de niñas encuestadas que utilizaban esmalte de uñas fue del 47 %.

DISCUSIÓN

En las últimas décadas, han surgido evidencias que sustentan la hipótesis de que los DE con acción estrogénica podrían interferir el tiempo puberal actuando tanto a nivel central como periférico.⁸ Los mecanismos incluyen tanto la interferencia en mecanismos de *feedback* principalmente inhibitorios como la acción periférica mimetizando la hormona natural,

además de la influencia sobre mecanismos epigenéticos más complejos que modulan principalmente el metabolismo y el desarrollo.

A pesar de que la investigación sobre efectos de los DE sobre la salud enfrenta numerosos obstáculos,¹²⁻¹⁴ en las últimas décadas fueron surgiendo evidencias sobre el rol potencial de los DE tanto de forma directa como indirecta sobre la patogénesis de la TPI.^{3-5,7,8,15-19}

Este estudio es el primero que da a conocer la situación de nuestra población en relación con la amplia exposición que existe en nuestro medio de DE con acción estrogénica. De nuestros resultados se desprende que la exposición a ciertos DE son factores de riesgo para el desarrollo de TPI. Los de mayor impacto fueron los fitoestrógenos de soja a través de alimentos, pero también fueron importantes el BPA contenido en recipientes plásticos con bebidas o alimentos que se exponen a cambios de temperatura, los ftalatos en esmaltes de uñas o el juego (*slime*) y los parabenos en el uso de maquillaje o productos cosméticos.

En relación con el BPA, coincidentemente con la literatura,^{3,20} encontramos que fueron de significado estadístico solo las variables que involucraban cambios en la temperatura de los recipientes.

La mayor asociación hallada para TPI fue la exposición a fitoestrógenos; fueron evaluados principalmente alimentos de consumo masivo que presentan soja agregada o derivados de soja. Incluso el riesgo de TPI se asoció con el grado de exposición considerado según la mayor frecuencia semanal de consumo. En la literatura existen reportes de epidemias regionales de TPI vinculados con fitoestrógenos naturales.¹⁵⁻¹⁸ Durante la etapa del trabajo en terreno, se advirtió llamativamente una amplia gama de productos que contienen soja y sus derivados. De hecho, el porcentaje de exposición fue del 88 % en las niñas encuestadas.

En relación con los parabenos,^{7,11} solo evidenciamos significancia estadística como factor de riesgo para TPI el uso de maquillaje por las niñas. El porcentaje de niñas expuestas a productos de maquillaje tanto de tipo adulto como infantil fue del 52 %.

La exposición a ftalatos por el uso de *slime* como juego o el uso de esmaltes de uñas en las niñas también sería un factor de riesgo asociado a TPI. En la bibliografía existen reportes de dichas asociaciones.^{19,21}

En otro aspecto, es de destacar que la mitad

de las niñas encuestadas, a pesar de su escasa edad, utilizaban maquillaje o esmalte de uñas al menos semanalmente, lo cual motiva un llamado de atención a padres, cuidadores y profesionales que asisten niñas con el compromiso de proteger y promover una infancia saludable. Estos hábitos podrían ser consecuencia de la influencia ejercida por medios de impacto sociocultural masivos, pero son modificables.

Nuestro estudio se sustenta en el empleo de una herramienta de evaluación diseñada especialmente para evaluar la exposición a DE de acción estrogénica basada en el registro de fuentes de contacto cotidiano adaptada a la realidad social de nuestro medio. Eso resulta ser una de las fortalezas de nuestro estudio. La encuesta diseñada fue sencilla de responder y tuvo muy buena aceptación por los cuidadores. Si bien todas las encuestas pueden tener debilidades como el sesgo de información, el 95 % fueron respondidas por madres, que refirieron ser las principales cuidadoras de las niñas. En cuanto al sesgo de recuerdo como otra debilidad posible, en este estudio las preguntas fueron dirigidas a conductas habituales y su frecuencia semanal sin hacer evocación a un determinado período de tiempo.

Nuestro estudio tiene como limitaciones la carencia de una medición cuantitativa de los DE en fluidos biológicos o en los productos consumidos y la falta de un análisis multivariado, como así también la incapacidad de discriminar la existencia de un efecto aditivo entre los DE evaluados u otros. Sin embargo, se ha establecido el grado de exposición con una escala para graduarla según la frecuencia semanal. No podemos asegurar de manera exacta que la concentración de los DE o la cantidad del producto consumido pueda contribuir de manera diferencial a la asociación hallada.

De nuestros resultados surgen las siguientes recomendaciones: preferir alimentos frescos y naturales en lugar de aquellos ultraprocesados, los cuales suelen contener soja agregada; elegir productos sin parabenos y evitar sobre todo que las niñas usen maquillaje; evitar esmalte de uñas en las niñas como también el juego *slime*, ambos fuentes de ftalatos; no calentar alimentos en envases plásticos que contienen BPA o cubiertos con film; conservar agua para consumo diario en envases de vidrio y preferir el traslado en recipientes de acero inoxidable.

CONCLUSIÓN

La encuesta desarrollada resultó una herramienta útil para detectar en nuestro medio la exposición de las niñas a DE con acción estrogénica.

Los resultados evidencian asociaciones estadísticamente significativas en relación con la exposición y con el grado de exposición de distintas fuentes de fitoestrógenos, BPA, parabenos y ftalatos, como factores de riesgo para el desarrollo de TPI.

Nuestro estudio da fundamento para la realización de otros cuyos diseños se orienten no solo a proporcionar mayor evidencia, sino que permitan definir una relación causal entre la exposición a DE y el desarrollo de TPI. No obstante, el hecho de tomar conciencia de la presencia de los DE y su potencial impacto permitirá dar recomendaciones que puedan contribuir a un entorno más seguro y saludable para nuestras niñas. ■

El material complementario que acompaña este artículo se presenta tal como ha sido remitido por los autores. Se encuentra disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/10501_AO_Palmieri_Anexo.pdf

REFERENCIAS

1. Codner E, Román R. Premature thelarche from phenotype to genotype. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;5(3):760-5.
2. Arcari AJ, Freire AV, Ballerini MG, Ropelato MG, Escobar ME, Gryngarten MG. Desarrollo sexual precoz en niñas. *Rev Hosp Niños (B. Aires).* 2018;60(270):244-9.
3. Durmaz E, Asci A, Erkekoglu P, Balci A, Bircan I, Koçer-Gumusel B. Urinary bisphenol A levels in Turkish girls with premature thelarche. *Hum Exp Toxicol.* 2018;37(10):1007-16.
4. Lee JE, Jung HW, Lee YJ, Lee YA. Early-life exposure to endocrine-disrupting chemicals and pubertal development in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;24(2):78-91.
5. Uldbjerg CS, Koch T, Lim YH, Gregersen LS, Olesen CS, Andersson AM, et al. Prenatal and postnatal exposures to endocrine disrupting chemicals and timing of pubertal onset in girls and boys: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2022;28(5):687-716.
6. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015;36(6):E1-150.
7. Lucaccioni L, Trevisani V, Marrozzini L, Bertoncelli N, Predieri B, Lugli L, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals and Their Effects during Female Puberty. A Review of Current Evidence. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2078.
8. Fudvoye J, López-Rodríguez D, Franssen D, Parent AS. Endocrine disruptors and possible contribution to pubertal changes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101300.

9. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update*. 2008;14(1):59-72.
10. Flores Sandí G. Mecanismo carcinogénico asociado a la exposición al Bisfenol A. *Rev Costarric Salud Pública*. 2019;28(1):96-104.
11. Juhász MLW, Marmur ES. A review of selected chemical additives in cosmetic products. *Dermatol Ther*. 2014;27(6):317-22.
12. Woodruff TJ. Health Effects of Fossil Fuel-Derived Endocrine Disruptors. *N Engl J Med*. 2024;390(10):922-33.
13. Jung MK, Choi HS, Suh J, Kwon A, Chae HW, Lee WJ, et al. The analysis of endocrine disruptors in patients with central precocious puberty. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):323.
14. Ha M, Kwon HJ, Leem JH, Kim HC, Lee KJ, Park I, et al. Korean environmental health survey in children and adolescents (KorEHS-C): survey design and pilot study results on selected exposure biomarkers. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217(2-3):260-70.
15. Fara GM, Del Corvo G, Bernuzzi S, Bigatello A, Di Pietro C, Scaglioni S, et al. Epidemic of breast enlargement in an Italian school. *Lancet*. 1979;2(8137):295-7.
16. Scaglioni S, Di Pietro C, Bigatello A, Chiumello G. Breast enlargement at an Italian school. *Lancet*. 1978;1(8063):551-2.
17. Pérez Comas A. Precocious sexual development in Puerto Rico. *Lancet*. 1982;319(8284):1299-300.
18. Sáenz de Rodríguez CA, Bongiovanni AM, Borrego LC. An epidemic of precocious development in Puerto Rican children. *J Pediatr*. 1985;107(3):393-6.
19. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of Phthalate Esters in the Serum of Young Puerto Rican Girls with Premature Breast Development. *Environ Health Perspect*. 2000;108(9):895-900.
20. Chen Y, Wang Y, Ding G, Tian Y, Zhou Z, Wang X, et al. Association between bisphenol an exposure and idiopathic central precocious puberty (ICPP) among school aged girls in Shanghai, China. *Environ Int*. 2018;115:410-6.
21. Lee MS, Lee GM, Ko CW, Moon. Precocious puberty in Korean girls with and without exposure to endocrine-disrupting chemicals in toy slime: a comparative analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):190.