

REVISIÓN

Raloxifene as a neuroprotectant in an in vitro model of perinatal asphyxia

Raloxifeno como neuroprotector en un modelo de asfixia perinatal in vitro

Constanza Errandonea¹  , Francisco Capani¹  

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad Abierta Interamericana.

Citar como: Errandonea C, Capani F. Raloxifene as a neuroprotectant in an in vitro model of perinatal asphyxia. Rehabilitation and Sports Medicine. 2025; 5:35. <https://doi.org/10.56294/ri202535>

Enviado: 13-03-2024

Revisado: 04-06-2024

Aceptado: 29-09-2024

Publicado: 01-01-2025

Editor: Prof. Dr. Javier González Argote 

Autor para la correspondencia: Constanza Errandonea 

ABSTRACT

Introduction: perinatal asphyxia is one of the most common causes of morbidity and mortality in the neonatal period, with preterm newborns being the most affected and it is more frequent in developing countries.

Objective: to describe the use of raloxifene as a neuroprotector in perinatal asphyxia.

Method: a review of the literature selected by the authors was carried out, obtained through reference search engines, in which topics related to perinatal asphyxia and all the alterations produced by this pathology are included.

Results: applying raloxifene to 7-day-old male Sprague-Dawley rats, which were submitted to a ligation of the common carotid artery, we obtained as results a decrease in the production of free radicals, among other processes, favoring neuronal viability through the conservation of mitochondria functions.

Conclusion: in view of the lack of pharmacological treatments, certain international organizations, such as the World Health Organization and the United Nations Children's Fund, have emphasized research into new therapeutic alternatives. Today there is only one type of treatment approved and used for newborns suffering from perinatal asphyxia, therapeutic hypothermia. The use of raloxifene in a murine model promises to be an alternative, although it is still under investigation.

Keywords: Asphyxia Neonatarum; Raloxifene; Hypoxia-Ischemia; Brain Injury; Hypoxic Ischemic Encephalopathy.

RESUMEN

Introducción: la asfixia perinatal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad más comunes en el periodo neonatal, siendo los recién nacidos prematuros los más afectados y es más frecuente en países en vías de desarrollo.

Objetivo: describir el uso del raloxifeno como neuroprotector en la asfixia perinatal.

Método: se realizó una revisión la literatura seleccionada por los autores, obtenido a través de buscadores de referencia, en los cuales se incluyen temas relacionados con la asfixia perinatal y todas las alteraciones producidas por esta patología.

Resultados: aplicando raloxifeno a ratas macho Sprague - Dawley de 7 días de edad, que fueron sometidas a una ligadura de la arteria carótida común, se obtuvo como resultados una disminución en la producción de radicales libres, entre otros procesos, favoreciendo la viabilidad neuronal a través de la conservación de las funciones de la mitocondria.

Conclusión: ante la falta de tratamientos farmacológicos, ciertos organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud y el Fondo de las Naciones Unidas para las Infancias, han hecho hincapié en la investigación de nuevas alternativas terapéuticas. Hoy en día existe solo un tipo de tratamiento aprobado y utilizado, en aquellos recién nacidos que sufren asfixia perinatal, la hipotermia terapéutica. El uso de raloxifeno en un modelo murino promete ser una alternativa, aunque aún se encuentre en proceso de

investigación.

Palabras clave: Asfixia Neonatal; Raloxifeno; Hipoxia-Esquemia; Lesión Cerebral; Encefalopatía Isquémica Hipóxica.

INTRODUCCIÓN

La asfixia perinatal (AP) es definida por la Organización Mundial de la Salud como la incapacidad de establecer la respiración al momento del nacimiento.⁽¹⁾ Esta puede ser causada por diferentes complicaciones, como, por ejemplo, alteraciones del cordón umbilical, alteración en el intercambio de gases de la placenta y falla pulmonar fetal.⁽²⁾ Siendo su incidencia mayor en los recién nacidos prematuros que en los recién nacidos a término y en países en vía de desarrollo 5 a 10 veces más que en países desarrollados.⁽²⁾ Alrededor del 15-20 % de los neonatos que sufren AP mueren en el periodo postnatal, mientras que el 25 % desarrollan problemas neurológicos graves, como parálisis cerebral, epilepsia y trastornos del neurodesarrollo.⁽³⁾

Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los países en vías de desarrollo cada año nacen 120 millones de bebés, donde el 3 % desarrollan asfixia al nacer y responsable del 23 % de las muertes neonatales.⁽¹⁾ Hasta hace unos años la definición de asfixia en un recién nacido era aquel que obtenía un puntaje de Apgar bajo.⁽⁴⁾ Hoy en día, el diagnóstico de asfixia perinatal se hace cuando la puntuación de Apgar en un recién nacido es inferior a siete y las puntuaciones entre cero y tres indican asfixia grave;⁽¹⁾ mientras que entre cuatro y siete se considera moderada.⁽¹⁾ Cuando es grave, puede causar daño irreversible y muerte de las células cerebrales, lo que lleva a la encefalopatía hipóxica-isquémica.⁽⁵⁾ La encefalopatía hipóxica - isquémica es la manifestación clínica más frecuente de la asfixia perinatal.⁽²⁾ Hoy en día, solo la hipotermia está incluida en las terapias intensivas neonatales, por sus beneficios clínicos en recién nacido que padecen encefalopatía hipóxica - isquémica. Utilizada principalmente por su capacidad de disminuir la acumulación de aminoácidos excitadores y efectos antiinflamatorios, antioxidantes y anti apoptóticos.⁽⁶⁾ Sin embargo, su eficacia es limitada.⁽⁷⁾ En la actualidad no existe farmacoterapia eficaz y segura para la lesión cerebral hipóxica-isquémica.⁽⁸⁾ Es por ello por lo que ciertos organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud y Fondo de las Naciones Unidas para las Infancias (UNICEF) hacen hincapié en la investigación de nuevas alternativas terapéuticas.⁽²⁾

Se puede clasificar el proceso de la asfixia perinatal en 4 fases principales: la fase hipóxica - isquémica, latente o primaria, secundaria y terciaria. Durante la primera fase, se produce un déficit en el aporte de oxígeno a las células y los tejidos, provocando una insuficiencia energética primaria.⁽⁶⁾ Como consecuencia se produce una hipoxia isquémica en el cerebro, la cual es caracterizada como una disminución en la concentración de oxígeno y flujo sanguíneo, generando una deficiencia en el suplemento de nutrientes.⁽³⁾ El sistema nervioso central (SNC) es susceptible a los cambios en los niveles de oxígeno y la concentración de glucosa.⁽⁹⁾ El consumo de oxígeno por parte del SNC es del 20 % y el de glucosa es del 25 % del peso corporal total.⁽³⁾ Esta alta demanda de energía está caracterizada por las diferentes funciones del SNC, como el reciclaje de neurotransmisores, transporte de iones y la actividad sináptica llevada a cabo por el cerebro.⁽⁹⁾ Una disminución del suministro de nutrientes lleva a la muerte celular por agotamiento de energía, es decir, depleción de la producción de ATP y la formación de radicales libres.⁽⁹⁾

Fase latente o primaria del daño cerebral hipóxico-isquémico

La respuesta inicial del daño cerebral en la hipoxia isquémica se produce inmediatamente después de la alteración que se esté produciendo.⁽⁹⁾

El cerebro fetal requiere el suministro constante de energía en forma de ATP. En condiciones no patológicas, es decir en condiciones aeróbicas, un mol de glucosa produce 38 moles de ATP, mientras que en anaerobiosis se produce solamente dos moles de ATP a partir de un mol de glucosa. Cuando esto se altera, provoca una falla energética en el cerebro, acompañado de la acumulación de lactato y una disminución del pH, provocando una acidosis metabólica. Este déficit energético conduce a una falla en la bomba sodio-potasio dada por la activación de la enzima ATPasa Na-K.⁽²⁾

Como consecuencia los iones de calcio entran fácilmente a la célula causando una despolarización en la membrana e inhibiendo la recaptación de glutamato, por lo que se acumula en el espacio extracelular.⁽⁹⁾ Se produce una liberación excesiva de glutamato, quien activa los receptores NMDA, causando la acumulación de calcio y óxido nítrico, los cuales inducen la producción de las especies reactivas de oxígeno (ROS);⁽⁹⁾ a esto se lo denomina estrés oxidativo.⁽⁸⁾ La acumulación de ROS dentro de la célula produce un daño en el ADN, los lípidos, proteínas y diferentes orgánulos de la mitocondria.⁽³⁾

Fase secundaria del daño cerebral hipóxico- isquémico

La segunda fase de la injuria está dada por la recuperación en el flujo sanguíneo y el metabolismo normal del cerebro, lo cual se va a caracterizar por una respuesta inflamatoria, excitotoxicidad y estrés oxidativo.⁽⁴⁾

La excitotoxicidad es el proceso patológico por el cual las células neuronales se dañan y mueren por una producción excesiva de neurotransmisores, como, por ejemplo, el glutamato.⁽¹⁰⁾ La necrosis y la apoptosis son las siguientes vías que pueden seguir las células.⁽³⁾ Sin embargo, la apoptosis es la vía más común en el cerebro joven desencadenado por el fracaso mitocondrial.⁽⁹⁾ Estas se dan dentro de las 6 y 72 horas después del inicio de la primera fase.⁽²⁾

La apoptosis puede seguir dos vías: la vía extrínseca y la vía intrínseca o también llamada mitocondrial.⁽³⁾ La vía extrínseca activada por señales externas, principalmente por los ligandos como el Factor de necrosis Tumoral Alfa (TNF- α por sus siglas en inglés), Ligando Acido grasa sintetasa (FAS L por siglas en inglés), Ligando Inductor de la Apoptosis Relacionado con TNF (TRAIL); la vía extrínseca se activa cuando se produce un estímulo de muerte uniéndose los ligandos con sus respectivos receptores,⁽⁶⁾ los cuales llevan la activación de las caspasas, específicamente las caspasas 8 y 10,⁽³⁾ denominadas pro-caspasas iniciadoras de la apoptosis.⁽⁹⁾ Estas son activadas a través de una hidrólisis parcial siendo capaces de hidrolizar y activar a las caspasas 3 y 7 o caspasas ejecutoras de la muerte.⁽¹¹⁾ Las caspasas 3 y 7 actuarán sobre sus sustratos diana para iniciar todo el procesos morfológicos y bioquímicos de la apoptosis.⁽¹¹⁾

La vía intrínseca o también llamada mitocondrial⁽⁹⁾ mediada por factores mitocondriales como citocromo C (CYT-C), serina proteasa HTRA2, mitocondrial (Omi/HTRA2) factor iniciador de la apoptosis (AIF), endonucleasa G (endoG), Smac/Diablo (segundo activador mitocondrial de caspasa).⁽⁹⁾ Cuando las células perciben un estímulo extracelular⁽¹¹⁾ el citocromo c interactúa con Factor-1 activador de las proteasas apoptogénicas (Apaf-1)⁽³⁾ activando a la caspasa 9 en el complejo supramolecular llamado autosoma.⁽¹¹⁾ Ya con la caspasa 9 activada hidroliza a la caspasa 3 para activarla,⁽⁹⁾ siendo esta última quien se dirige a sus sustratos específicos provocando así los eventos que provocaran la muerte celular.⁽¹¹⁾

Función de los astrocitos en la lesión hipóxico - isquémica

Los astrocitos son células gliales que recubren de manera contigua casi todo el sistema nervioso central ejerciendo muchas funciones esenciales en el SNC sano.⁽¹²⁾ Tienen múltiples funciones, como brindar apoyo a las neuronas, ayudar en el microambiente neural y regular el flujo sanguíneo cerebral y también regulan la sinaptogénesis.⁽¹³⁾

Aunque la respuesta a una lesión hipóxico - isquémica de los astrocitos es bien sabida en cerebros adultos, en el cerebro en desarrollo no se conoce bien.⁽¹⁴⁾ Al igual que el resto de la microglía, los astrocitos responden diferente dependiendo de la gravedad de la lesión.⁽³⁾ Estas células presentan transportadores de glutamato (GLAST y GLT1) que funcionan para eliminar el aminoácido excitador, el glutamato, del espacio extracelular. Por lo tanto, la función de los astrocitos es crítica en la materia gris para la viabilidad neuronal, así como en la sustancia blanca ya que los oligodendrocitos son altamente sensibles a la toxicidad por glutamato.⁽¹⁵⁾

En condiciones hipóxico - isquémica, los mediadores proinflamatorios, las citoquinas y especies reactivas producidas por neuronas y oligodendrocitos dañados pueden provocar la astrogliosis.⁽⁹⁾ La astrogliosis reactiva es un proceso caracterizado por cambios morfológicos, moleculares y funcionales.⁽¹⁶⁾ También cuando se inicia este proceso, hay un aumento significativo de una proteína propia de los astrocitos, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Está, en condiciones normales esta implicada en diferentes procesos funcionales, como apoyar actividad a las neuronas y en la regulación de la barrera hematoencefálica.⁽¹⁷⁾ Los astrocitos activados secretan citocinas inflamatorias, como IL-1 e IL-6, interferón- γ y TNF- α .⁽¹³⁾ Esto exacerba la muerte por citotoxicidad y atrae a la migración de las células del sistema inmune hacia el sistema nervioso central por la secreción de quimiocinas.⁽⁹⁾

Raloxifeno

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (MSREs)⁽¹⁸⁾ de segunda generación desarrollado por Eli Lilly bajo la marca Evista⁽²⁾ con efectos agonistas de estrógenos sobre el metabolismo óseo y lipídico y efectos antagonistas sobre los tejidos reproductivos, por lo tanto, el raloxifeno es una alternativa en la terapia de reemplazo hormonal.⁽¹⁹⁾ Aprobado por la FDA para el uso en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.⁽¹⁸⁾ Tiempo después fue aprobado para el uso en cáncer de mama postmenopáusico.⁽²⁾

Se absorbe en el tracto gastrointestinal aproximadamente el 60 % de la dosis, siendo la biodisponibilidad del 2 %, el volumen de distribución de 2348 L/Kg y la vida media de eliminación de 32,5 horas promedio.⁽¹⁸⁾

Los MSREs se destacan por sus efectos neuroprotectores y su potencial como alternativa terapéutica emergente. Han arrojado resultados alentadores en diversos modelos de experimentales que simulan lesiones y enfermedades del sistema nervioso central. Al emplear estos fármacos, se busca emular los efectos beneficiosos del 17 β - estradiol (E2), sin incurrir en los efectos secundarios hormonales asociados.⁽²⁾

MÉTODO

A través de una revisión bibliográfica de artículos seleccionados, llevando a cabo un modelo analítico de trabajo y centrándonos en un trabajo de investigación específico.

La población de estudio son ratas Sprague-Dawley machos de 7 días de edad, las cuales fueron sometidas a una ligación de la arteria carótida común para así llegar a una asfixia perinatal severa. Quedaran excluido todo aquello que:

- Sean hembras y machos mayor o menor a 7 días de edad.
- Aquellos a los cuales no se le puede realizar una ligadura de la arteria carótida común.
- Aquellos que no sobrevivan a la cirugía ni maniobras de reanimación.

El ámbito en el cual se llevará a cabo el estudio será en un ámbito universitario realizando una revisión sistemática de literatura sobre artículos específicos conseguidos a través de una búsqueda en los buscadores de referencia ya mencionados. La estrategia de búsqueda bibliográfica dio como resultado:

- Asphyxia Neonatorum: se obtuvieron 8,109 resultados.
- Brain Hypoxia-Ischemia: se obtuvieron 3,199 resultados.
- Raloxifene: se obtuvieron 565 resultados.
- hypoxic ischemic encephalopathy: se obtuvieron 5,824 resultados.

La técnica de investigación aplicada es cualitativa a través de la recolección de documentos con los cuales pudimos determinar a los esteroides sintéticos, como el raloxifeno, y su eficacia para el tratamiento de la asfixia perinatal en un modelo in vitro.

RESULTADOS

Se pudo determinar en un estudio realizado donde a ratas Sprague - Dawley machos sometidas a una ligación de la arteria carótida común a los 7 días de edad, produciéndoles una lesión hipóxica-isquémica, que el uso de raloxifeno fue beneficioso, ya que su aplicación pudo determinar:

- Una reducción en la producción de especies reactivas de oxígeno y con ello, el estrés oxidativo.⁽²⁾
- Atenuación en la producción de peróxido de hidrogeno
- Preservación del potencial de membrana mitocondrial
- Conservación de forma significativa la masa mitocondrial
- Disminución de procesos como la gliosis reactiva, y, por ende, la formación de la cicatriz glial
- Regulación de los transportes de glutamato, GLAST y GLT1, mejorando la supervivencia celular
- Activación de diferentes proteínas de supervivencia, por ejemplo, MAPK, PI3K/AKT, Scr y CREB, relacionadas a las vías anti apoptóticas y de neuroprotección
- Reducción de las alteraciones morfológicas de las células típicas gracias a la disminución de los procesos apoptóticos celulares
- Atenuación el proceso de peroxidación de la cardiolipina termina en necrosis o apoptosis, siendo la última más frecuente en el cerebro joven.
- Por último, la tercera fase de la lesión hipóxico-isquémica se distingue por la persistencia del daño cerebral semanas, meses e inclusive años después de la injuria hipóxico-isquémica.^(2,3,5,13)

También tenemos el rol de los astrocitos, quienes en condiciones normales cumplen funciones esenciales como, por ejemplo, darles apoyo a las neuronas, ayudar al microambiente neuronal, regulación del flujo sanguíneo cerebral y regulación de la sinaptogénesis. Aun no se ha podido determinar la respuesta de los astrocitos en cerebros jóvenes frente a las lesión hipóxico- isquémica. Si se pudo determinar que estos pueden secretar factores proinflamatorios, quimiocinas que atraen a células del sistema inmune, lo cual exacerbaría el proceso de la muerte celular.^(3,5,18) El raloxifeno pertenece al grupo de moduladores.

DISCUSIÓN

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal es la asfixia perinatal.⁽¹⁾ Afectando principalmente a recién nacidos prematuros que recién nacidos a término y su incidencia es mayor en países en vías de desarrollo. Teniendo en cuenta esto, ciertos organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud y (UNICEF), han hecho hincapié en el desarrollo de nuevas terapias para la disminución de las morbilidades de la asfixia perinatal.⁽²⁾ Hoy en día solo hay un tipo de terapia aprobada y que se utiliza, la hipotermia terapéutica, la cual ha mostrado efectos favorecedores en cuestiones de disminución de la acumulación de aminoácidos excitadores, sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y anti apoptóticos.⁽¹³⁾

La lesión por asfixia perinatal tiene varias fases, cuatro en total, denominadas fase hipóxico isquémica, donde se produce la falta de suministro de oxígeno y flujo sanguíneo en el cerebro; luego la sigue la fase primaria, caracterizada por el agotamiento de la energía, aumento del lactato, disminución del pH,

formación de radicales libres, acumulación de aminoácidos excitadores, falla en la bomba transportadora de iones sodio-potasio; el proceso continúa con la fase latente, la cual está determinada por la restauración del flujo sanguíneo y el metabolismo normal del cerebro. En la fase secundaria se producen diferentes mecanismos fisiopatológicos, donde la mayoría de las veces selectivos de los receptores de estrógeno, utilizado en el tratamiento de los síntomas de la menopausia y osteoporosis y recientemente aprobado para el uso en el tratamiento del cáncer de mama.^(2,7) Demostró tener efectos neuroprotectores en un modelo de asfixia perinatal murino, en el cual su aplicación en dosis no tóxicas en ratas Sprague - Dawley que a los 7 días de vida se les realizó una ligadura de la arteria carótida común. Los beneficios obtenidos por la aplicación de este esteroide son dados por la disminución y regulación de varios de los procesos ya mencionados en la lesión hipóxica - isquémica. Dentro de estos podemos destacar la conservación del potencial de membrana mitocondrial, disminución de las especies reactivas de oxígeno, y, por lo tanto, la disminución del estrés oxidativo, conservándose la masa mitocondrial. Por último, hablando de las fases de la injuria cerebral, podemos decir que se evidenció la activación de proteínas de supervivencia, que detienen las vías anti apoptóticas y de neuro protección.

A su vez, a nivel astrocitario, se vio una regulación en los transportadores de glutamato, y en consecuencia, disminución de las especies reactivas de oxígeno, las cuales, en parte, su producción es estimulada por la acumulación de este neurotransmisor excitatorio.⁽²⁾

En síntesis, podemos decir que el raloxifeno tiene efectos neuroprotectores, en un modelo de asfixia perinatal *in vitro*, en el cual se evidencian diferentes mecanismos haciendo que las cascadas de lesiones producidas por la lesión hipóxica - isquémica sean menos severas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gizachew S, Wogie G, Getnet M, Lonsako AA. Magnitude of neonatal asphyxia and its predictors among newborns at public hospitals of Wolaita Zone in Southern Ethiopia. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):142.
2. Urrego LNT. Esteroides sintéticos como agentes neuroprotectores contra los efectos neurodegenerativos inducidos por hipoxia isquemia perinatal en ratas.
3. Toro-Urrego N, Avila-Rodriguez M, Inés Herrera M, Aguilar A, Udovin L, Luaces JP. Neuroactive steroids in hypoxic-ischemic brain injury: overview and future directions. In: Otero-Losada M, Capani F, Perez Lloret S, eds. *Neuroprotection - New approaches and prospects.* IntechOpen; 2020.
4. Hübner M. Asfixia perinatal. Edición Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile. Capítulo 9, 64-9.
5. Badurdeen S, Roberts C, Blank D, Miller S, Stojanovska V, Davis P, Hooper S, Polglase G. Haemodynamic instability and brain injury in neonates exposed to hypoxia-ischaemia. *Brain Sci.* 2019;9(49). <https://doi.org/10.3390/brainsci9030049>
6. Cánovas-Ahedo M, Alonso-Alconada D. Terapia combinada frente a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. *Anales de Pediatría.* 2019;91(1):59.e1-59.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi>.
7. del Pozo A, Villa M, Martínez-Orgado J. Potential therapeutic applications of stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischaemic brain injury. *Neurology Perspectives.* 2022;2(Supplement 1):S49-S57. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.07.004>.
8. Tian T, Zeng J, Zhao G, Zhao W, Gao S, Liu L. Neuroprotective effects of orientin on oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced cell injury in primary culture of rat cortical neurons. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(1):78-86. <https://doi.org/10.1177/1535370217737983>
9. Toro-Urrego N, Vesga-Jiménez DJ, Herrera MI, Luaces JP, Capani F. Neuroprotective role of hypothermia in hypoxic-ischemic brain injury: combined therapies using estrógeno. *CN.* 2019;17(9):874-90.
10. Mehta A, Prabhakar M, Kumar P, Deshmukh R, Sharma PL. Excitotoxicity: bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur J Pharmacol.* 2013;698(1-3):6-18. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.032>
11. Palacios Alaiz E, Miró MJ, Boticario C. Muerte celular y cáncer: las vías de la apoptosis y de la autofagia como dianas en la terapia del cáncer. *Anales de la Real Academia de Doctores.* 2011;15(2):191-216.

12. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biología y patología. *Acta Neuropathol.* 2010;119:7-35. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>
13. Rocha-Ferreira E, Hristova M. Antimicrobial peptides and complement in neonatal hypoxia-ischaemia induced brain damage. *Front Immunol.* 2015;6:56. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00056>
14. Zhou KQ, Dhillon SK, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO. Abordar la neuroinflamación persistente después de la encefalopatía hipóxico-isquémica: ¿es la exendina-4 la respuesta? *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10191. <https://doi.org/10.3390/ijms231710191>
15. Sullivan SM, Björkman ST, Miller SM, Colditz PB, Pow DV. Morphological changes in white matter astrocytes in response to hypoxia/ischemia in the neonatal pig. *Brain Res.* 2010;1319:164-74. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.010>.
16. McGraw J, Hiebert GW, Steeves JD. Modulating astrogliosis after neurotrauma. *J Neurosci Res.* 2001;63(2):109-15.
17. Cieri MB. Estudio de la formación de la cicatriz glial in vitro.
18. Snyder KR, Sparano N, Malinowski JM. Clorhidrato de raloxifeno. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000;57(18):1669-75.
19. Hochner-Celnikier D. Pharmacokinetics of raloxifene and its clinical application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;85(1):23-9.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Constanza Errandonea, Francisco Capani.

Curación de datos: Constanza Errandonea, Francisco Capani.

Análisis formal: Constanza Errandonea, Francisco Capani.

Investigación: Constanza Errandonea, Francisco Capani.

Metodología: Constanza Errandonea, Francisco Capani.

Administración del proyecto: Constanza Errandonea, Francisco Capani.

Redacción - borrador original: Constanza Errandonea, Francisco Capani.

Redacción - revisión y edición: Constanza Errandonea, Francisco Capani.