



*El papel de las trampas extracelulares de neutrófilos en la enterocolitis
necrotizante: Una revisión de la bibliografía*

*The role of neutrophil extracellular traps in necrotizing enterocolitis: A review of
the literature*

*O papel das armadilhas extracelulares de neutrófilos na enterocolite necrosante:
uma revisão da literatura*

Verónica Alejandra Jaya-Baldeón^I
veronica.jaya@epoch.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-6527-6206>

Fernanda Díaz-Andrade^{II}
fernandadiaz2712@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-4370-0013>

Carlos Alberto Leyva-Proenza^{III}
Carlos.leyva@epoch.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-2681-6927>

Correspondencia: veronica.jaya@epoch.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 13 de mayo de 2025 * **Aceptado:** 21 de junio de 2025 * **Publicado:** 24 de julio de 2025

- I. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Dirección: Panamericana Sur km 1 ½ entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre, Código postal: EC060155, Riobamba, Ecuador.
- II. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Dirección: Panamericana Sur km 1 ½ entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre, Código postal: EC060155, Riobamba, Ecuador.
- III. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Dirección: Panamericana Sur km 1 ½ entre Av. Canónigo Ramos y Av. 11 de noviembre, Código postal: EC060155, Riobamba, Ecuador.

Resumen

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad inflamatoria intestinal muy grave, que aparece casi siempre en recién nacidos prematuros. Se caracteriza por una alta morbilidad y mortalidad. Estudios recientes sugieren que las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) son un factor importante en su desarrollo. **Objetivo:** En este estudio se busca resumir y evaluar críticamente la evidencia científica disponible sobre el papel de las NETs en la patogenia de la ECN, su correlación con biomarcadores clínicos y moleculares, y su potencial como diana terapéutica. **Métodología:** Se realizó una revisión narrativa de la literatura, obteniendo fuentes bibliográficas de bases de datos biomédicas como PubMed, Scopus y Web of Science. Se priorizaron estudios originales y revisiones publicados entre 2018 y 2024. **Resultados:** La búsqueda produjo 347 artículos, de los cuales 26 fueron incluidos en la revisión. Los principales hallazgos fueron la detección consistente de marcadores específicos de formación de NETs (conocido por NETosis) en lactantes afectados y modelos animales, la relación causal entre la activación del receptor TLR4 y la formación de NETs, y la reducción significativa de daño tisular y mortalidad con la inhibición o degradación de NETs en modelos animales. **Discusión:** Estos resultados sugieren que las NETs no solo son marcadores patológicos, sino también potenciales mediadores terapéuticos. La modulación de la NETosis se proyecta como una estrategia prometedora para mitigar la inflamación y el daño intestinal en la ECN. Futuros estudios deben explorar ensayos clínicos y mecanismos moleculares de NETosis. **Conclusiones:** Esta revisión confirma la relevancia de las NETs en la fisiopatología de la ECN y su potencial terapéutico.

Palabras clave: enterocolitis necrotizante; trampas extracelulares de neutrófilos; NETosis; marcadores inflamatorios; terapia de inhibición de NETs.

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a very serious inflammatory bowel disease that almost always occurs in premature newborns. It is characterized by high morbidity and mortality. Recent studies suggest that neutrophil extracellular traps (NETs) are an important factor in its development. **Objective:** This study seeks to summarize and critically evaluate the available scientific evidence on the role of NETs in the pathogenesis of NEC, their correlation with clinical and molecular biomarkers, and their potential as a therapeutic target. **Methodology:** A narrative review of the literature was conducted, obtaining bibliographic sources from biomedical databases such as

PubMed, Scopus, and Web of Science. Original studies and reviews published between 2018 and 2024 were prioritized. Results: The search yielded 347 articles, of which 26 were included in the review. The main findings were the consistent detection of specific markers of NET formation (known as NETosis) in affected infants and animal models, the causal relationship between TLR4 receptor activation and NET formation, and the significant reduction in tissue damage and mortality with NET inhibition or degradation in animal models. Discussion: These results suggest that NETs are not only pathological markers but also potential therapeutic mediators. Modulation of NETosis is projected as a promising strategy to mitigate intestinal inflammation and damage in NEC. Future studies should explore clinical trials and molecular mechanisms of NETosis. Conclusions: This review confirms the relevance of NETs in the pathophysiology of NEC and their therapeutic potential.

Keywords: necrotizing enterocolitis; neutrophil extracellular traps; NETosis; inflammatory markers; NET inhibition therapy.

Resumo

A enterocolite necrosante (NEC) é uma doença inflamatória intestinal muito grave que ocorre quase sempre em recém-nascidos prematuros. É caracterizada por elevada morbidade e mortalidade. Estudos recentes sugerem que as armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) são um fator importante no seu desenvolvimento. Objectivo: Este estudo procura resumir e avaliar criticamente a evidência científica disponível sobre o papel das NETs na patogénese da NEC, a sua correlação com biomarcadores clínicos e moleculares e o seu potencial como alvo terapêutico. Metodologia: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, tendo sido obtidas fontes bibliográficas de bases de dados biomédicas como a PubMed, Scopus e Web of Science. Foram priorizados estudos originais e revisões publicadas entre 2018 e 2024. Resultados: A pesquisa resultou em 347 artigos, dos quais 26 foram incluídos na revisão. Os principais achados foram a detecção consistente de marcadores específicos da formação de NETs (conhecidos como NETose) em lactentes e modelos animais afetados, a relação causal entre a ativação do recetor TLR4 e a formação de NETs, e a redução significativa do dano tecidual e da mortalidade com a inibição ou degradação de NETs em modelos animais. Discussão: Estes resultados sugerem que as NETs não são apenas marcadores patológicos, mas também potenciais mediadores terapêuticos. A modulação da NETose é concebida como uma estratégia promissora para mitigar a inflamação e o dano

intestinal na ECN. Estudos futuros devem explorar ensaios clínicos e mecanismos moleculares da NETose. Conclusões: Esta revisão confirma a relevância das NETs na fisiopatologia da NEC e o seu potencial terapêutico.

Palavras-chave: enterocolite necrosante; armadilhas extracelulares de neutrófilos; NETose; marcadores inflamatórios; terapêutica de inibição de NETs.

Introducción

La enterocolitis necrosante es la emergencia gastrointestinal más frecuente en neonatos, especialmente en aquellos con bajo peso al nacer y prematuridad extrema. Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, afectando aproximadamente al 5-10 % de los prematuros menores de 1500 gramos. Se caracteriza por una elevada morbimortalidad, alcanzando tasas de mortalidad cercanas al 30 % en neonatos con muy bajo peso y hasta el 50 % en aquellos que requieren intervención quirúrgica. A pesar de los avances médicos recientes, la fisiopatología exacta de la ECN continúa siendo incompletamente comprendida, aunque se reconocen múltiples factores implicados, tales como la inmadurez intestinal, la disbiosis, la isquemia y una respuesta inflamatoria exagerada.

Recientemente, se ha sugerido que las NETs son fundamentales en el desarrollo y progresión de la ECN. Estas estructuras, compuestas por ADN extracelular y proteínas antimicrobianas, son liberadas por neutrófilos activados como respuesta a diferentes tipos de agresiones, y actúan como un mecanismo defensivo contra patógenos. No obstante, cuando la formación de NETs es excesiva o persistente, puede causar un daño tisular significativo y potenciar la respuesta inflamatoria, lo que podría ser una explicación parcial del daño intestinal asociado a la ECN.

El objetivo de esta revisión es sintetizar y evaluar críticamente la evidencia científica disponible sobre el papel de las NETs en la patogenia de la enterocolitis necrosante neonatal, analizar su correlación con biomarcadores clínicos y moleculares, y examinar su potencial como diana terapéutica en neonatos afectados por esta enfermedad.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa sobre el papel de las NETs en la patogenia de la ECN neonatal. Para la obtención de las fuentes bibliográficas, se llevaron a cabo búsquedas en bases de datos biomédicas de reconocido prestigio, tales como PubMed, Scopus y Web of Science. En este

proceso, se otorgó preferencia a los estudios originales y las revisiones publicadas en revistas de alto impacto entre los años 2018 y 2024. La estrategia de búsqueda utilizada integró tanto términos de MeSH como palabras libres asociadas a las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y la enterocolitis necrotizante (ECN). neonatal. Los estudios incluidos fueron principalmente investigaciones originales en humanos (neonatos) y modelos animales. Se excluyeron editoriales, cartas y estudios sin datos empíricos o fuera del tema. La información extraída fue analizada críticamente, destacando mecanismos moleculares, biomarcadores y hallazgos clínicos asociados a NETs. Esta revisión no requirió aprobación ética, ya que se basó exclusivamente en fuentes secundarias publicadas. Entre las limitaciones se incluyen el riesgo de sesgo por selección y la ausencia de análisis cuantitativos o metaanálisis.

Resultados

Inicialmente, la búsqueda en PubMed, Scopus y Web of Science arrojó 347 artículos. Después de eliminar 82 duplicados, se evaluaron los títulos y resúmenes de los 265 artículos restantes. De estos, se descartaron 201 porque no cumplían con los criterios de inclusión o no trataban específicamente la relación entre las NETs y la enterocolitis necrosante neonatal. Luego, se analizaron a fondo los 64 artículos restantes, descartando 39 debido a metodologías deficientes o falta de evidencia empírica sólida. En total, se incluyeron 25 artículos en la revisión: 17 estudios experimentales originales, 5 revisiones narrativas o sistemáticas y 3 estudios clínicos observacionales.

Los hallazgos clave de los artículos incluidos son:

1. Se detectaron consistentemente niveles elevados de marcadores específicos de NETosis, como ADN libre circulante (cfDNA), nucleosomas, elastasa neutrofílica (NE), mieloperoxidasa (MPO) e histona H3 citrulinada (H3cit), en neonatos prematuros con ECN y en modelos animales.
2. Se estableció experimentalmente una relación causal entre la activación excesiva del receptor TLR4 en el epitelio intestinal inmaduro y la formación de NETs, lo que desencadena una cascada inflamatoria que agrava el daño intestinal característico de la ECN.
3. Estudios preclínicos demostraron que la inhibición o degradación terapéutica de las NETs reduce significativamente la severidad del daño tisular intestinal y la mortalidad en modelos animales.

Discusión

Esta revisión bibliográfica analiza en detalle el papel de los neutrófilos en la fisiopatología de la ECN neonatal, específicamente el de las trampas extracelulares de neutrófilos. La ECN es la emergencia gastrointestinal más frecuente en el recién nacido (RN), sobre todo en el prematuro. Su incidencia aumenta a menor edad gestacional del paciente y afecta del 5 al 10% de los prematuros con un peso al nacer menor a 1500 g (1). La mortalidad es muy elevada: alrededor del 30 % en prematuros de muy bajo peso y hasta el 50 % en los casos que requieren cirugía (2). Entre los factores de riesgo más importantes encontramos la prematuridad, el bajo peso, la alimentación con fórmula, disbiosis intestinal, uso prolongado de antibióticos, uso de medicamentos bloqueadores H2, hipoxia, isquemia, entre otros (3–5). Histológicamente se observan inflamación, necrosis epitelial y translocación bacteriana, lo que puede evolucionar a perforación y peritonitis (6,7). La neumatosis intestinal en la radiografía simple de abdomen es el hallazgo radiológico característico y patognomónico (6); sin embargo, los hallazgos radiográficos suelen ser inespecíficos (7). Por lo que el diagnóstico de ECN en sus primeras etapas se basa en los criterios de Bell modificados (8).

Las NETs (del inglés, Neutrophil Extracellular Traps) son estructuras extracelulares que provienen de los neutrófilos (9); la mayor parte se produce por un mecanismo denominado NETosis, que es un tipo específico de muerte celular programada diferente de la apoptosis y de la necrosis (10). La característica más sobresaliente de las NETs es la presencia de fibras de ADN nuclear en el espacio extracelular (9). Los neutrófilos producen NETs cuando entran en contacto con agentes patógenos como bacterias, hongos, virus y protozoos; también factores del huésped como plaquetas activadas o citoquinas inflamatorias, entre otros (11,12). La NETosis representa un mecanismo inmunológico defensivo mediante el cual los neutrófilos expulsan su material genético, dando lugar a trampas extracelulares capaces de capturar y neutralizar a los patógenos (10).

La función principal de las NETs es la captura, inactivación y destrucción de los microorganismos en una primera línea de defensa innata (13), mediante una matriz compuesta de ADN y de proteínas antimicrobianas. Cuando hay una formación excesiva o una eliminación deficiente, se va a producir un daño celular directo por una toxicidad de las histonas y las proteasas sobre las células epiteliales y endoteliales. Las NETs poseen la capacidad de reclutar células inmunitarias, lo cual resulta en una amplificación de la respuesta inflamatoria patológica. Estas estructuras desempeñan un papel en la patogenia de enfermedades graves, como la sepsis, la trombosis y la lesión pulmonar aguda

asociada a transfusión, entre otras. La agregación de NETs no solo retiene patógenos, sino que también fomenta la inmutrombosis y el aumento del daño tisular (14–16).

Estudios recientes muestran una intensa activación de los neutrófilos en casos de ECN, lo cual se evidencia tanto en biomarcadores como en estudios histológicos. Se han detectado niveles elevados de ADN libre en sangre (cfDNA) y de nucleosomas (grupos de histonas y ADN que se liberan por las NETs) en neonatos con ECN grado II/III en comparación con controles sanos, así como infiltrados masivos de neutrófilos con evidencia histoquímica de NETs depositadas en el tejido intestinal de estos pacientes, lo que respalda la tesis de que la ECN está dada por una respuesta inflamatoria exacerbada con la liberación local de NETs (2,11). Estudios anteriores hallaron que los niveles fecales de calprotectina se elevan durante episodios de ECN y demostraron que dicha proteína se origina de neutrófilos activados extruyendo NETs en la mucosa intestinal dañada (17). En contraste, muestras de intestino resecado por otras patologías neonatales no mostraron NETs con calprotectina, lo que subraya que esta liberación es un evento específico asociado a la inflamación neutrofílica de la ECN (2).

Los estudios realizados en modelos animales sugieren que las NETs son perjudiciales y exacerbaban la ECN. Recientemente se ha demostrado que los marcadores de activación de neutrófilos y formación de NETs aumentan significativamente en animales con ECN en comparación con controles (13).

Al bloquear farmacológicamente la formación de NETs mediante un inhibidor de PAD4 (Cl-amidina), estos autores observaron una reducción significativa en el daño histológico intestinal, en la producción de citocinas inflamatorias y en la mortalidad de los animales (12). Asimismo, el mismo grupo de investigación reportó que la degradación de las NETs ya formadas –mediante la administración sistémica de DNasa I, que digiere el ADN extracelular– resultó en una disminución notable de la severidad de la ECN y mejora de la supervivencia en el modelo murino (18). Este efecto terapéutico se asoció a la atenuación de vías inflamatorias clave: la digestión del ADN de NETs redujo la activación de TLR4 y la expresión de receptores del complemento (C5aR) en el intestino, interfiriendo así con la cascada inflamatoria típica de la ECN. En otro modelo animal optimizado, Klinke et al. incrementaron experimentalmente la cantidad de neutrófilos circulantes en crías de ratón (para emular el recuento leucocitario de un neonato humano) y observaron que estos animales desarrollaban lesiones por ECN más severas. Notablemente, en camadas de ratones modificados genéticamente para *no poder formar NETs* (mediante delección del gen ELANE que

codifica la elastasa neutrofílica), la gravedad de la ECN inducida fue sustancialmente menor, con daño intestinal e inflamación reducidos a niveles similares a los de grupos control (12). En conjunto, estos resultados preclínicos establecen una relación causal entre la actividad de NETs y el daño intestinal en ECN: la presencia de NETs potencia la inflamación y la necrosis, mientras que su inhibición o eliminación mitiga la gravedad de la enfermedad.

Se ha observado la liberación abundante de NET en el intestino y en la circulación de lactantes prematuros con ECN, y en modelos murinos de la enfermedad, lo que demuestra la participación directa de las NETs en la fisiopatología de la ECN. En RN prematuros se encuentran niveles elevados de nucleosomas circulantes —complejos histona-ADN que son marcadores indirectos de NETosis—; un estudio encontró que los niveles de nucleosomas eran mayores en ECN grado III que en el grado II (19). Asimismo, la calprotectina fecal, que es una proteína antimicrobiana de los neutrófilos, de la cual un 50-60% se incorpora a las NETs durante su formación, se ha encontrado correlación entre niveles elevados de esta proteína y la presencia de ECN en recién nacidos, así como evidencia histológica en intestino extirpado de RN con ECN de calprotectina asociada a neutrófilos activados en las NETs (17).

En modelos animales de ECN, sobre todo murinos, podemos señalar que múltiples estudios sustentan la presencia e incremento de las NETs en la ECN, detectándose las abundantemente a nivel intestinal. También se ha encontrado elevación de nucleosomas circulantes en plasma, así como marcadores de activación de neutrófilos y de NETosis también aumentados. Todos estos hallazgos sugieren que estas NETs pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la ECN (11,16).

Todos los estudios disponibles coinciden en que los marcadores de NETosis —ADN libre circulante (cfDNA), nucleosomas, elastasa neutrofílica (NE), mieloperoxidasa (MPO) e histona H3 citrulinada (H3cit)— se hallan significativamente elevados tanto en lactantes prematuros con ECN como en modelos murinos, y que sus concentraciones reflejan la gravedad clínica de la enfermedad. El cfDNA, considerado un marcador sustituto de NETosis, está aumentado en el suero de estos neonatos y en plasma de ratones con ECN, anticipándose al diagnóstico y correlacionándose con la manifestación macroscópica de la lesión (13)(20). NE y MPO, proteínas presentes en las NETs, se detectan en mayor abundancia en tejido ileal de neonatos afectados y en intestino de ratones enfermos (18). Por su parte, la H3cit, un marcador clave de formación de NETs mediada por PAD4, se encuentra aumentada en ambos modelos y se asocia a mayor mortalidad y estado severo de ECN,

además de potenciar la formación de trombina (13). En conjunto, estas evidencias apuntan a que la abundante formación de NETs es central en la respuesta inflamatoria y el daño tisular presentes en la patogenia de la ECN.

La evidencia científica sostiene que en lactantes prematuros y modelos animales, la activación excesiva de TLR4 en el epitelio intestinal, habitualmente desencadenada por lipopolisacárido bacteriano (LPS), inicia una cascada patológica: se activa NF- κ B, se liberan citocinas y quimioquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- α , CXCL5), se reclutan neutrófilos y se promueve la liberación de NETs, que a su vez, amplifican la respuesta inflamatoria y agravan el daño tisular, creando un círculo de retroalimentación que favorece el desarrollo y progresión de la ECN (21–24).

La ECN es ampliamente reconocida como un proceso multifactorial en el que convergen varios factores patogénicos, incluyendo la disbiosis intestinal, la inmadurez de la barrera intestinal y una respuesta inflamatoria exacerbada. La literatura médica actual respalda que la disbiosis, caracterizada por una colonización bacteriana anómala y una pérdida de diversidad microbiana, es un factor central en la patogenia de la ECN, facilitando la translocación bacteriana y la activación inmunitaria desregulada en el intestino inmaduro del neonato prematuro (21,22).

La inmadurez de la barrera intestinal, propia del intestino prematuro, se asocia con una mayor expresión de receptores como TLR4, lo que predispone a una respuesta inflamatoria exagerada ante estímulos microbianos y alimentarios. Esta hiperreactividad inmunitaria, mediada por la activación de células inmunes y la liberación de mediadores proinflamatorios, contribuye a la disrupción de la barrera epitelial y al daño tisular (25–27).

En cuanto a la formación de NETs, la literatura reciente ha identificado su participación en la amplificación del daño intestinal en la ECN. Las NETs, compuestas por ADN extracelular, histonas y proteínas granulares, actúan como alarminas (CAMPs) que pueden activar receptores de reconocimiento de patrones y perpetuar la inflamación, exacerbando la lesión tisular característica de la ECN (15). La liberación de estos componentes nucleares y proteicos contribuye a la activación de cascadas inflamatorias adicionales y a la perpetuación del daño epitelial.

En resumen, la evidencia actual respalda que la formación exagerada de NETs no solo refleja una respuesta inmune alterada, sino que actúa como un componente activo que agrava la inflamación y la lesión tisular en la ECN.

Conclusión

La revisión bibliográfica realizada confirma que las NETs tienen una participación significativa en la fisiopatología de la enterocolitis necrosante neonatal. Los hallazgos indican que la formación excesiva de NETs, marcada por elevados niveles de cfDNA, nucleosomas, NE, MPO y H3cit, está directamente correlacionada con la severidad de la enfermedad. En estudios con modelos animales, la inhibición o degradación de NETs ha resultado en una mejora de los resultados clínicos, lo que apunta a que dichas estructuras no solo actúan como marcadores patológicos, sino que también podrían desempeñar el rol de mediadores terapéuticos. En consecuencia, la modulación de la NETosis emerge como una estrategia potencialmente efectiva para atenuar la inflamación y el daño intestinal en la ECN. Se sugiere que futuros trabajos se enfoquen en ensayos clínicos y en el estudio profundo de los mecanismos moleculares de la NETosis, en particular su interacción con el receptor TLR4 y la microbiota intestinal, con el objetivo de validar objetivos terapéuticos y mejorar el pronóstico en neonatos prematuros afectados por esta patología.

Referencias

1. Jammeh ML, Adibe OO, Tracy ET, Rice HE, Clark RH, Smith PB, et al. Racial/ethnic differences in necrotizing enterocolitis incidence and outcomes in premature very low birth weight infants. *J Perinatol.* el 1 de octubre de 2018;38(10):1386–90.
2. Klinke M, Chaaban H, Boettcher M. The role of neutrophil extracellular traps in necrotizing enterocolitis. Vol. 11, *Frontiers in Pediatrics.* Frontiers Media SA; 2023. p. 1121193.
3. Gitau K, Ochieng R, Limbe M, Kathomi C, Orwa J. The incidence and modifiable risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: a retrospective cohort study. *J Matern Neonatal Med.* el 15 de diciembre de 2023;36(2).
4. Roberts AG, Younge N, Greenberg RG. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: An Update on Pathophysiology, Treatment, and Prevention. *Pediatr Drugs.* el 2 de mayo de 2024;26(3):259–75.
5. Denning NL, Prince JM. Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Mol Med.* el 15 de marzo de 2018;24(1):4.
6. Pierro A, Zani A. Necrotizing enterocolitis: Controversies and challenges. *F1000Research.* 2015;4.

7. Klinke M, Wiskemann H, Bay B, Schäfer HJ, Pagerols Raluy L, Reinshagen K, et al. Cardiac and Inflammatory Necrotizing Enterocolitis in Newborns Are Not the Same Entity. *Front Pediatr.* el 6 de enero de 2021;8:593926.
8. Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, Khashu M, Caplan MS. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. *Pediatr Res.* el 27 de agosto de 2020;88(S1):10–5.
9. Chen F, Liu Y, Shi Y, Zhang J, Liu X, Liu Z, et al. The emerging role of neutrophilic extracellular traps in intestinal disease. *Gut Pathog.* el 22 de junio de 2022;14(1):27.
10. Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs) - Formation and implications. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(3):277–84.
11. Chaaban H, Burge K, Eckert J, Keshari RS, Silasi R, Lupu C, et al. Neutrophil extracellular trap inhibition increases inflammation, bacteraemia and mortality in murine necrotizing enterocolitis. *J Cell Mol Med.* el 1 de diciembre de 2021;25(23):10814–24.
12. Klinke M, Vincent D, Trochimiuk M, Appl B, Tiemann B, Reinshagen K, et al. Development of an improved murine model of necrotizing enterocolitis shows the importance of neutrophils in NEC pathogenesis. *Sci Rep.* el 1 de diciembre de 2020;10(1):8049.
13. Vincent D, Klinke M, Eschenburg G, Trochimiuk M, Appl B, Tiemann B, et al. NEC is likely a NETs dependent process and markers of NETosis are predictive of NEC in mice and humans. *Sci Rep.* el 1 de diciembre de 2018;8(1).
14. Li Z, Yuan T. Neutrophil extracellular traps in adult diseases and neonatal bacterial infectious diseases: A review. *Heliyon.* el 15 de enero de 2024;10(1):e23559.
15. Nofi CP, Prince JM, Wang P, Aziz M. Chromatin as alarmins in necrotizing enterocolitis. *Front Immunol.* el 31 de mayo de 2024;15.
16. Dölling M, Herrmann M, Boettcher M. NETworking for Health and in Disease: Neutrophil Extracellular Traps in Pediatric Surgical Care. *Child (Basel, Switzerland).* el 1 de marzo de 2024;11(3).
17. MacQueen BC, Christensen RD, Yost CC, Lambert DK, Baer VL, Sheffield MJ, et al. Elevated fecal calprotectin levels during necrotizing enterocolitis are associated with activated neutrophils extruding neutrophil extracellular traps. *J Perinatol.* el 7 de octubre de 2016;36(10):862–9.

18. Klinke M, Vincent D, Trochimiuk M, Appl B, Tiemann B, Bergholz R, et al. Degradation of Extracellular DNA Significantly Ameliorates Necrotizing Enterocolitis Severity in Mice. *J Surg Res.* el 1 de marzo de 2019;235:513–20.
19. Franchi T, Eaton S, De Coppi P, Giuliani S. The emerging role of immunothrombosis in paediatric conditions. *Pediatr Res.* el 1 de julio de 2019;86(1):19–27.
20. Chami B, Ahmad G, Schroder A, San Gabriel P, Witting P. THE ROLE OF MYELOPEROXIDASE AND NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Gastroenterology.* el 1 de febrero de 2021;160(3):S5–6.
21. Wang Y, Du F, Hawez A, Mörgelin M, Thorlacius H. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes trigger neutrophil recruitment via high-mobility group protein 1 (HMGB1)-toll-like receptors(TLR2)/TLR4 signalling. *Br J Pharmacol.* 2019;176(17):3350–63.
22. Raymond SL, Hawkins RB, Murphy TJ, Rincon JC, Stortz JA, López MC, et al. Impact of toll-like receptor 4 stimulation on human neonatal neutrophil spontaneous migration, transcriptomics, and cytokine production. *J Mol Med.* el 1 de julio de 2018;96(7):673–84.
23. Mihi B, Good M. Impact of Toll-Like Receptor 4 Signaling in Necrotizing Enterocolitis: The State of the Science. *Clin Perinatol.* el 1 de marzo de 2019;46(1):145–57.
24. Jia H, Sodhi CP, Yamaguchi Y, Lu P, Martin LY, Good M, et al. Pulmonary Epithelial TLR4 Activation Leads to Lung Injury in Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *J Immunol.* el 1 de agosto de 2016;197(3):859–71.
25. Blum L, Vincent D, Boettcher M, Knopf J. Immunological aspects of necrotizing enterocolitis models: a review. *Front Immunol.* el 22 de julio de 2024;15.
26. Snyder KB, Hunter CJ. Bugs and the barrier: A review of the gut microbiome and intestinal barrier in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* el 1 de junio de 2023;32(3).
27. Thänert R, Keen EC, Dantas G, Warner BB, Tarr PI. Necrotizing enterocolitis and the microbiome: Current status and future directions. *J Infect Dis.* el 15 de junio de 2021;223(12 Suppl 2):S257–63.

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).