



ORIGINAL

## Estridor en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a tratamiento con hipotermia cerebral selectiva o corporal total



María Arriaga Redondo<sup>a,\*</sup>, Ana Rodríguez Sánchez de la Blanca<sup>a</sup>,  
Alejandro Lowy Benoliel<sup>b</sup>, Nelia Navarro Patiño<sup>a</sup>, Sonia Villar Castro<sup>a</sup>,  
Dorotea Blanco Bravo<sup>a</sup> y Manuel Sánchez-Luna<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 16 de junio de 2015; aceptado el 14 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 25 de noviembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Estridor;  
Hipotermia;  
Encefalopatía  
hipóxico-isquémica

### Resumen

**Introducción:** El tratamiento con hipotermia ha mejorado el pronóstico de los neonatos con asfixia perinatal. Ampliamente utilizado, este tratamiento ha probado ser seguro sin efectos adversos graves. No descrito en los estudios multicéntricos iniciales, el estridor se ha reportado recientemente como un efecto secundario de este tratamiento. El objetivo de este artículo es revisar la incidencia de estridor respiratorio entre los neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) sometidos a tratamiento con hipotermia en nuestra unidad.

**Métodos:** Estudio retrospectivo revisando las historias de todos los pacientes sometidos a hipotermia en nuestra unidad.

**Resultados:** Siete de 75 (9,3%) pacientes presentaron estridor; 3 recibieron hipotermia corporal total, 3 cerebral selectiva y un caso recibió ambas técnicas. Todos los casos requirieron aumento del soporte respiratorio.

**Conclusión:** Diferentes mecanismos pueden estar implicados con la aparición de estridor en los pacientes con EHI sometidos a hipotermia, en nuestra serie de casos no encontramos relación ni con el método de hipotermia activa empleado ni con la fase del tratamiento. Para intentar comprender mejor este posible efecto adverso de la hipotermia es necesario desarrollar estudios prospectivos que incluyan laringoscopia.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maria.arriaga@salud.madrid.org](mailto:maria.arriaga@salud.madrid.org) (M. Arriaga Redondo).

**KEYWORDS**

Stridor;  
Hypothermia;  
Hypoxic-ischaemic  
encephalopathy

## Stridor in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy subject to selective cerebral or whole body hypothermia

**Abstract**

*Introduction:* Hypothermia treatment has improved the prognosis of asphyxiated neonates. Widely used, it has demonstrated to be safe without severe side effects. The aim of this article is to review the incidence of stridor amongst asphyxiated newborns treated with hypothermia in our unit.

*Methods:* Retrospective chart review of our patients.

*Results:* Stridor was presented in 7/75 (9.3%) of patients during hypothermia. Three received whole body hypothermia, 3 selective cerebral, and in one case both techniques were used. All cases required increased respiratory support.

*Conclusions:* Different mechanisms may be responsible for the appearance of stridor in patients with hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE). In our series the incidence of stridor was similar for the two hypothermia devices. To better understand these possible side effects of hypothermia, further prospective studies (which should include laryngoscopy) are needed.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una causa importante de daño neurológico en el neonato. Su incidencia en países desarrollados es de 1-2 por cada 1.000 recién nacidos vivos<sup>1</sup>.

Las consecuencias de la enfermedad hipóxico-isquémica son importantes tanto en términos de mortalidad como de morbilidad a largo plazo pues el 25% de los afectados van a presentar secuelas a largo plazo en el neurodesarrollo<sup>2</sup>. La EHI es responsable aproximadamente del 20% de casos de parálisis cerebral en la niñez<sup>3</sup>.

En la última década, la reducción de la temperatura corporal entre 3-4 °C iniciada precozmente, antes de las 6 h de vida, mantenida durante 72 h aplicada de manera corporal total o cerebral selectiva ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes, disminuyendo significativamente la mortalidad y la afectación moderada o grave del neurodesarrollo a los 18, 22 y 24 meses con un NNT 6-7<sup>2,4,5</sup>. Esta mejoría se ha mantenido en los estudios de seguimiento a largo plazo<sup>6,7</sup>.

Los metaanálisis realizados analizando los efectos secundarios del tratamiento con hipotermia en el ambiente controlado de una unidad de cuidados intensivos bajo la atención de un equipo entrenado y experto en el manejo de estos pacientes solo han objetivado un aumento significativo de la incidencia de bradicardia sinusal y de trombocitopenia, sin consecuencias clínicas importantes<sup>1,2,4,8</sup>.

En un estudio de seguridad con escaso número de pacientes<sup>9</sup> se menciona que el estridor es más frecuente en los pacientes sometidos a hipotermia activa corporal total frente a pacientes con EHI sin tratamiento con hipotermia ( $p = 0,01$ ) con una incidencia del 29%.

Un estudio más reciente<sup>10</sup> comunica 5 casos de estridor en pacientes sometidos a hipotermia corporal total, lo que supone una incidencia del 9,6%.

En este trabajo revisamos los casos de estridor en nuestros pacientes con EHI tratados en hipotermia corporal total o cerebral selectiva.

**Material y métodos**

Diseño de un estudio descriptivo retrospectivo analizando las historias clínicas de todos los pacientes  $\geq 36$  semanas de edad gestacional diagnosticados de encefalopatía hipóxico-isquémica sometidos a tratamiento con hipotermia activa siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología<sup>11</sup> en nuestro centro. Nuestro principal criterio para la entrada en hipotermia activa fue el grado de encefalopatía clínica valorado por el nivel de alerta del recién nacido con antecedentes perinatales de riesgo y signos clínicos de afectación neonatal.

Se incluyó a todos los pacientes desde enero del 2010 hasta diciembre del 2014, lo que supone 71 pacientes. Los criterios de exclusión fueron malformaciones de la vía aérea o enfermedad neuromuscular primaria.

Se obtuvo la autorización del comité ético y de investigación clínica previa a la realización del estudio.

**Resultados**

En nuestro centro, desde enero del 2010 hasta diciembre del 2014 recibieron tratamiento con hipotermia activa por EHI un total de 71 pacientes con edad gestacional  $\geq 36$  semanas; de ellos, 43 lo hicieron mediante hipotermia cerebral selectiva y 28 mediante hipotermia corporal total.

Siete recién nacidos presentaron estridor durante su ingreso, lo que supone una incidencia del 9,8%. Las características generales de los pacientes y el tratamiento con hipotermia se reflejan en las [tablas 1 y 2](#).

Todos los pacientes presentaron encefalopatía moderada, excepto el caso 3, que fue grave, y el 7, con EHI leve-moderada (este caso se incluyó por afectación fundamental del nivel de alerta).

Los pacientes 4, 5 y 6, a pesar de tener puntuaciones de Apgar relativamente altas, presentaron marcadores claros de estado fetal no tranquilizador (registro cardiotocográfico alterado, pH cuero cabelludo  $< 7$ ) y de afectación neonatal

**Tabla 1** Características embarazo y parto

Caso	EG	PRN, g	Sexo	Embarazo	RCTG alterado	Líquido amniótico meconial	Tipo de parto	Nivel reanimación	Apgar 1/5/10 min	pH cordón umbilical	Infección asociada	Referido de otro centro	HT en el traslado
1	40 + 4	2.280	F	Controlado. Diabetes materna	Sí	Sí	Cesárea urgente	IV	2/5/7	6,85	No	Sí	Sí
2	41 + 3	3.490	M	Controlado. Diabetes materna, hipotiroidismo	No	Sí	Ventosa	IV + masaje	3/5/7	7,18	No	Sí	No
3	38 + 6	2.060	F	Controlado. Diabetes materna, hipertensión	Sí	No	Cesárea urgente	IV	1/5/6	< 6,80	No	No	
4	40 + 3	2.870	F	Controlado, normal	Sí	No	Cesárea urgente	III	7/9	6,99	No	No	
5	39 + 3	3.250	M	Controlado, normal	Sí	No	Cesárea urgente	III	6/8	< 6,80	No	No	
6	38	2.900	F	Controlado, normal	Sí	No	Fórceps	IV	7/7	6,86	No	No	
7	41 + 6	3.935	M	Controlado, normal	No	Sí	Vaginal	CPAP	6/8	7,25	No	Sí	Sí

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; EG: edad gestacional; F: femenino; HT: hipotermia; M: masculino; PRN: peso de recién nacido en gramos; RCTG: registro cardiotocográfico.

**Tabla 2** Características estridor

Caso	Tipo HT	IT	Dificultades en IT o ET accidental	ET Hdv	Inicio estridor (Hdv)	Fase	T. <sup>a</sup> mín/máx.	T. <sup>a</sup> inicio R	T. <sup>a</sup> al inicio estridor	Tratamiento estridor	Alteración iones glucemia
1	CS	Sí	No	7	87	R	33,2/35,3 °C	33,5 °C	35,8 °C	CPAP. Adrenalina nebulizada	No
2	CT	Sí	No	< 1	14	M	32,8/34,2 °C		33,6 °C	CPAP	No
3	Ambas	Sí	No	55	116	R	32/34,1 °C	34,6 °C	35,8 °C	↑ FiO <sub>2</sub>	Sí
4	CS	No			32	M	32,5/35,5 °C		33,8 °C	CPAP	No datos
5	CT	No			27	M	33,3/33,9 °C		33,5 °C	CPAP	No
6	CS	Sí	No	0,5	62	M	32,4/34,6 °C		33,4	CPAP	No
7	CT	No			82	R	33/34 °C	33,5 °C	35,7 °C	CPAP	No

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; CS: cerebral selectiva; CT: corporal total; ET: extubación; FiO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirada; Hdv: horas de vida; IT: intubación; M: mantenimiento; R: recalentamiento; T.<sup>a</sup>: temperatura.

(todos presentaron EHI clínica con alteración del nivel de alerta y pH cordón < 7 o monitorización de función cerebral patológica).

El paciente 7 fue referido de otro centro por clínica de EHI moderada con antecedentes de líquido meconial y una circular de cordón aparentemente sin otros indicadores de afectación fetal o neonatal, pero importante afectación del estado de alerta que se mantuvo a la llegada a nuestro centro, por lo que se continuó la hipotermia pasiva iniciada en el hospital de referencia con hipotermia activa.

Respecto al método de hipotermia empleado en los pacientes descritos con estridor, no hubo contraindicación ni preferencia para ninguno de los 2 métodos de hipotermia (afectación sistémica importante vs. hemorragia o fractura craneal significativa), salvo la disponibilidad del equipo y la preferencia del neonatólogo de guardia.

Durante el tratamiento con hipotermia todos los pacientes recibieron cloruro mórfico como analgesia. Las características de los pacientes se recogen en las [tablas 1 y 2](#).

**Caso 1:** llega a nuestro centro a las 7 h de vida con una temperatura (T<sub>re</sub>) rectal de 30,6 °C, se realiza extubación programada a CPAP nasal bien tolerada, pudiendo retirarse a las 2 h con una fracción de oxígeno inspirada (FiO<sub>2</sub>) máxima del 21%, sin clínica de estridor. Inicia tratamiento con hipotermia cerebral selectiva a las 9 h de vida. Cumplidas las 72 h de tratamiento se inicia recalentamiento y es en esta fase cuando desarrolla estridor inspiratorio con tiraje subcostal y acidosis respiratoria que precisa inicio de soporte con CPAP nasal con FiO<sub>2</sub> máxima de 39% y la administración de adrenalina nebulizada. Mejoría en pocas horas de la clínica de dificultad respiratoria, permitiendo disminuir FiO<sub>2</sub> al 21% a las 9 h del inicio del cuadro y retirada de CPAP a las 31 h.

**Caso 2:** se traslada a nuestro centro ante la aparición de crisis convulsivas. A su llegada, a las 7 h de vida con T<sub>re</sub> 38 °C, se objetiva EHI moderada con convulsiones, por lo que se inicia hipotermia activa corporal total. A las 6 h de inicio del tratamiento, con 14 h de vida, inicia estridor inspiratorio y dificultad respiratoria que precisa soporte con CPAP nasal FiO<sub>2</sub> máxima de 21% durante 48 h, con desaparición posterior de la clínica respiratoria. Las crisis se trataron con levetiracetam y fenobarbital.

**Caso 3:** por clínica de encefalopatía severa sin afectación de tronco, inicia hipotermia activa corporal total a las 4 h y 45 min de vida. Recibe tratamiento con fenobarbital y levetiracetam por crisis convulsivas. Asistencia respiratoria máxima en ventilación mecánica convencional con FiO<sub>2</sub> 21%. Se realiza extubación programada a las 55 h de vida a CPAP nasal, bien tolerada; 60 h tras la extubación (116 h de vida), y coincidiendo con la fase de recalentamiento, inicia estridor inspiratorio que precisa aumento de la oxigenoterapia en CPAP nasal máxima de 30%. La temperatura previa al inicio del estridor fue de 34,6 °C y de 35,8 °C en su origen, en dicho momento presentaba hipopotasemia 2,6 mmol/l e hipernatremia 147 mmol/l. La clínica de estridor desaparece a las 48 h. En total, y debido a las convulsiones, el paciente permaneció en hipotermia 4 días, las últimas 24 h con hipotermia cerebral selectiva por problemas técnicos con el equipo de hipotermia corporal total.

**Caso 4:** al ingreso, precisa ventilación no invasiva con CPAP nasal FiO<sub>2</sub> máxima de 40% por dificultad respiratoria sin estridor que se retira a las 6 h de vida. Se mantiene

en hipotermia pasiva hasta las 10 h de vida, en que se inicia hipotermia activa cerebral selectiva por crisis eléctricas que se trataron con levetiracetam. A las 32 h de vida inicia estridor inspiratorio y aumento del trabajo respiratorio que precisa reinicio de ventilación con CPAP nasal FiO<sub>2</sub> máxima de 25%. La temperatura previa al estridor era de 33,2 °C y en el momento de su inicio de 33,8 °C. Desaparición del estridor en 24 h, permitiendo retirada de soporte respiratorio.

**Caso 5:** se traslada a la unidad desde paritorio con soporte con CPAP nasal FiO<sub>2</sub> máxima de 30% y en hipotermia pasiva. A las 3 h y 50 min de vida, se inicia hipotermia activa. Se sustituye CPAP a las 17 h de vida por gafas nasales con FiO<sub>2</sub> máxima de 21% bien tolerado. Recibe tratamiento desde las 12 h de vida con levetiracetam por crisis eléctricas sin correlato clínico. A las 27 h de vida, inicia clínica de estridor y dificultad respiratoria con acidosis respiratoria (pH 7,21, PCO<sub>2</sub> 67 mmHg, HCO<sub>3</sub> 26,8 mmol/l) que precisa reintroducir soporte con CPAP nasal FiO<sub>2</sub> máxima de 21%, con mejoría y desaparición de la clínica en 12 h. La temperatura la hora previa al inicio del estridor fue de 33,4 °C y en el momento del mismo de 33,5 °C. Se realiza recalentamiento a las 72 h sin incidencias.

**Caso 6:** se mantiene en hipotermia pasiva desde el nacimiento, iniciando hipotermia activa a las 12 h de vida. A las 62 h de vida inicia estridor inspiratorio con trabajo respiratorio que precisa soporte con CPAP nasal FiO<sub>2</sub> máxima de 21%. La temperatura en la hora previa al inicio del estridor fue de 33,2 °C y en el momento de la clínica de 33,4 °C. Presenta evolución favorable, permitiendo retirar CPAP a las 26 h de su inicio.

**Caso 7:** a su llegada, presenta T<sub>re</sub> 34,3 °C, no precisa soporte respiratorio, inicia hipotermia activa a las 5 h y 45 min de vida, sin complicaciones. Recalentamiento a las 72 h desde una temperatura de 33,5 °C y a las 6 h con una temperatura de 35,7 °C inicia estridor inspiratorio y dificultad respiratoria, por lo que precisa soporte con CPAP nasal con FiO<sub>2</sub> 21%. Evolución favorable, permitiendo retirada de soporte a las 9 h de su inicio.

## Discusión

Presentamos 7 casos de estridor en pacientes con EHI tratados con hipotermia, en esta serie de casos no hemos encontrado relación con el método de hipotermia, ya sea cerebral selectivo o corporal total, pues hemos observado 3 casos con hipotermia corporal total, 3 con cerebral selectiva y un paciente que recibió tratamiento con ambos métodos; tampoco hemos encontrado relación con el momento del tratamiento pues 3 pacientes (42,8%) presentaron estridor durante el recalentamiento y 4 (57,2%) durante el periodo de mantenimiento. Todos los casos salvo uno requirieron inicio de soporte respiratorio con ventilación no invasiva y en todos los casos la clínica se resolvió en menos de 72 h.

Aunque ninguno de nuestros pacientes precisó reintubación y ventilación mecánica, en la serie de Orme et al.<sup>10</sup> uno de los 5 pacientes sí lo hizo.

En nuestra serie, solo 4 de los 7 pacientes (57,2%) requirieron intubación en paritorio. Todos se extubaron sin incidencias y la clínica de estridor se inició pasadas más de 13 h desde la extubación, por lo que además de la

intubación previa puede haber otros mecanismos implicados en el inicio del estridor.

Los mecanismos implicados podrían ser varios. En la mucosa laríngea existen diferentes tipos de receptores (quimiorreceptores, mecanorreceptores) y es conocido que estimulan la rama interna del nervio laríngeo superior (ruta aferente), llevando la información al sistema nervioso central a través del tracto solitario y de ahí al núcleo ambiguo ipsilateral localizado en el tronco del encéfalo. Las neuronas motoras aquí localizadas, a través del nervio recurrente (ruta eferente) dan lugar a una contracción bilateral de los músculos tiroaritenoides, que tensan el ligamento vocal dando lugar al cierre glótico. Los estímulos que pueden activar este reflejo pueden ser mecánicos, químicos<sup>12</sup> o térmicos.

Publicaciones anteriores han relacionado, entre otros factores, la temperatura como uno de los elementos implicados en la alteración en este reflejo<sup>13,14</sup>. Incrementos de la temperatura corporal pueden ocasionar una hipersensibilidad del reflejo de cierre glótico, lo que se ha puesto en relación por varios autores como una de las posibles causas de apnea y síndrome de muerte súbita en lactantes febriles<sup>15,16</sup>.

Esto viene a confirmar hallazgos previos de receptores sensibles al frío en mucosa nasal/etmoidal, ya que este tipo de receptores han sido descritos en mucosa etmoidal de gatos<sup>17,18</sup> y perros<sup>19</sup>.

Este mecanismo de abducción/aducción glótica es complejo y depende en gran parte del equilibrio entre la musculatura abductora (músculo cricoaritenideo posterior) y aductora (resto de la musculatura intrínseca de la laringe). A su vez, esta musculatura depende de la inervación de la rama externa del nervio laríngeo superior y del nervio recurrente, si bien los patrones clásicos de inervación están cada vez más en entredicho y actualmente se confirma la importante variabilidad (interpersonal e incluso con diferencias entre un lado y otro de la laringe de un mismo individuo) en los aportes motores de uno y otro nervio a los distintos músculos.

La sensibilidad de la supraglotis es responsabilidad de la rama interna del nervio laríngeo superior, que penetra en la laringe a través de la membrana tirohioidea, mientras que los planos glótico y subglótico dependen del nervio recurrente.

Ensayos realizados en perros han puesto de manifiesto el efecto depresor del frío, que puede disminuir hasta en un 66% la actividad del músculo cricoaritenideo posterior el único músculo intrínseco de la laringe abductor de las cuerdas vocales, por tanto, conlleva una disminución del espacio glótico con el consiguiente aumento de la resistencia al paso aéreo. Este músculo está inervado (principalmente) por el nervio recurrente (si bien, como ya se ha expuesto, puede recibir también inervación del laríngeo superior). Este efecto inhibitorio del frío sobre el cricoaritenideo posterior desaparece tras la anestesia tópica de la mucosa supraglótica o sección del nervio laríngeo superior<sup>20</sup>, lo que lleva a pensar en la presencia de termorreceptores en la supraglotis.

Wadie et al.<sup>21</sup>, en un estudio experimental en cerdos adultos, analizan la intensidad del reflejo subglótico en distintos escenarios en función de la temperatura corporal. Su análisis concluye que la hipertermia aumenta dicho reflejo mientras que la hipotermia lo disminuye.

La temperatura, por tanto, puede ser un mecanismo fundamental implicado en el desarrollo de estridor en estos pacientes; en este sentido, es importante destacar que en el estudio realizado por Eicher et al.<sup>9</sup>, en el que la incidencia de estridor es del 29% y la ventilación de los pacientes se realiza con aire humidificado a 34° C, mientras que en nuestra serie y en la de Orme et al.<sup>10</sup> la ventilación se realiza con aire humidificado entre 36 y 37° C, observando una incidencia de estridor menor y prácticamente idéntica del 9,8 y el 9,6%, respectivamente. Sería interesante conocer el manejo respiratorio y la incidencia de estridor en otras unidades que realizan hipotermia para evaluar la importancia real de estas diferencias.

El otro mecanismo implicado podría ser el edema de la vía aérea superior; algunas publicaciones sugieren que el edema extracelular que se produce durante la hipotermia podría generar una disminución del calibre de la vía aérea superior, incrementando de este modo la resistencia al flujo de aire y dando lugar a la aparición de estridor. Este efecto sería muy relevante en neonatos dado el pequeño calibre de su vía aérea, especialmente en la subglotis donde alcanza su diámetro más pequeño.

Nuestro estudio tiene en su naturaleza retrospectiva una de sus principales limitaciones; la revisión de historias puede hacer que algún caso de estridor no haya sido detectado. Otra limitación importante es la no realización de una exploración laríngea en el momento de inicio del estridor.

## Conclusiones

Diferentes mecanismos pueden estar implicados en la aparición de estridor en los pacientes con EHI sometidos a hipotermia; en nuestra serie de casos no encontramos relación ni con el método de hipotermia activa empleado ni con la fase del tratamiento.

Futuros estudios prospectivos con laringoscopia podrían ayudarnos a entender mejor la fisiopatología del estridor en los niños con hipotermia y permitirnos anticipar medidas de prevención y la elección del tratamiento más eficaz.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Shah Prakesh S. Hypothermia: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:238–46.
2. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD003311.
3. Arnaez J, Vega C, García-Alix A, Gutiérrez EP, Caserío S, Jiménez MP, et al., Grupo ARAHIP. Programa multicéntrico para la atención integral del recién nacido con agresión hipóxico-isquémica perinatal (ARAHIP). *An Pediatr (Barc).* 2015;82:172–82.
4. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy —Are we there yet? *BMC Pediatrics.* 2007;5:30–40.
5. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:558–66.

6. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:140–9.
7. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:2085–92.
8. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:270–5.
9. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: Safety outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32:18–24.
10. Orme J, Kissack C, Becher JC. Stridor in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia. *Pediatrics*. 2014;134:e261–5.
11. Blanco F, Valverde E, Tenorio V, García-Alix A, Vento M, Cabañas F, y Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología Neuroprotección con Hipotermia en el Recién Nacido con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI). Guía de estándares para su aplicación clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(5):341.e1-341.e20.
12. Domer AS, Kuhn MA, Belafsky PC. Neurophysiology and clinical implications of the laryngeal adductor reflex. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2013;1:178–82.
13. Mathew OP, Anderson JW, Orani GP, Sant'Ambrogio FB. Cooling mediates the ventilatory depression associated with airflow through the larynx. *Respir Physiol*. 1990;82:359–67.
14. Li CL, Mathews G, Bak AF. Effect of temperature on the response of cervical vagus nerve. *Exp Neurol*. 1977;55:709–18.
15. Haraguchi S, Fung RQ, Sasaki CT. Effect of hyperthermia on the laryngeal closure reflex. Implications in the sudden infant death syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1983;92:24–8.
16. Kleemann WJ, Schlaud M, Poets CF, Rothämel T, Tröger HD. Hyperthermia in sudden infant death. *Int J Legal Med*. 1996;109:139–42.
17. Sezikawa S, Tsubone H. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol*. 1994;96:37–48.
18. Nishino T. Physiological and pathophysiological implications of upper airway reflexes in humans. *Jpn J Physiol*. 2000;50:3–14.
19. Sant'Ambrogio G, Mathew OP, Fisher JT, Sant'Ambrogio FB. Laryngeal receptors responding to transmural pressure, airflow and local muscle activity. *Respir Physiol*. 1983;54:317–33.
20. Mathew OP, Sant'Ambrogio FB, Sant'Ambrogio G. Effects of cooling on laryngeal reflexes in the dog. *Respir Physiol*. 1986;66:61–70.
21. Wadie M, Li J, Sasaki C. Effect of altered body core temperature on glottal closing force. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:669–73.