



## Anestesia para pacientes con intolerancia ambiental Idiopática y síndrome de fatiga crónica

M. McD. Fisher\* y M. Rose. Royal North Shore Hospital of Sydney, St Leonards, NSW 2065, Australia. \*Autor para correspondencia. E-mail: [mfisher@med.usyd.edu.au](mailto:mfisher@med.usyd.edu.au)

*Dr. Ferran García Fructuoso me ha informado de este estudio y lo he traducido al español para informar a las personas interesadas en leerlo en este idioma. Cathy van Riel –septiembre 2.008*

**Antecedentes.** El síndrome de intolerancia ambiental idiopática (IAI), anteriormente conocido como síndrome de Sensibilidad Química Múltiple (SSQM), y el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) son enfermedades polémicas y hay poca información en la literatura respecto a la apropiada aplicación de la anestesia en tales pacientes.

**Métodos.** Hemos estudiado a 27 pacientes con IAI y SFC, derivados a nuestra clínica de alergia a la anestesia y hemos efectuado una búsqueda en la literatura y en la web sobre la anestesia en estos desordenes.

**Resultados.** Los pacientes tenían una significativa incidencia de eventos adversos relacionados con anestesia pero que no eran de naturaleza alérgica. Los efectos adversos habitualmente ocurrían de forma post-operativa y eran auto-limitadores. Los pacientes con IAI y SFC no corren riesgo de anafilaxis y no hay evidencia científica que cualquier fármaco o técnica son excesivamente peligrosos. Ni nuestros pacientes, ni la revisión de la literatura científica apoyaron las recomendaciones disponibles en internet para el manejo anestésico de los pacientes con IAI y SFC.

**Conclusiones.** Sugerimos que lo mejor es que el anestesta emplee la técnica que utilizaría si el paciente no tendría SFC o IAI, pero que evite los fármacos para los que existe un historial de respuesta adversa. Es probable que la anestesia vaya asociada con efectos adversos en estos pacientes, pero no es probable que los efectos sean severos. Se provee una serie de recomendaciones para una conducta segura y armoniosa de anestesia en los pacientes con SFC y IAI.

Br J Anaesth 2008; 101: 486–91

Palabras clave: alergia; anestesia, efectos adversos; síndrome de fatiga crónica; intolerancia ambiental idiopática; sensibilidad química múltiple.

Aceptado para publicación: 21 de Julio 2008. British Journal of Anaesthesia 101 (4): 486–91 (2008)

doi:10.1093/bja/aen242

El síndrome de intolerancia ambiental idiopática (IAI) y el síndrome de fatiga crónica (SFC) son desordenes complejos y polémicos que producen diversos síntomas en respuesta a diversos estímulos. Hay falta de estudios válidos que establecen la patogénesis o el origen de estos síndromes. El síndrome IAI también se ha conocido como síndrome de sensibilidad química múltiple (SSQM), enfermedad ambiental, alergia universal, enfermedad del siglo veinte, síndrome de hipersensibilidad química, síndrome de alergia total, alergia cerebral<sup>1</sup> y síndrome del edificio enfermo.<sup>2-5</sup>

El SFC tiene un espectro de síntomas similar a la fibromialgia y la encefalomiélitis miálgica.<sup>6</sup> Hay solapamiento entre las condiciones<sup>7</sup> y la incidencia informada del IAI diagnosticado por un médico en un estudio de 4.064 pacientes era de 6.3%.<sup>6</sup>

La prevalencia del SFC ha sido estimada entre 75 y 267 por 100.000 en la comunidad.<sup>8</sup>

Hay un importante componente psicológico en ambos desordenes, y ambos grupos sufren de una mayor incidencia de desordenes psiquiátricos, particularmente ansiedad y depresión<sup>2</sup> y de síntomas sin explicación médica que en los grupos control.<sup>2,3</sup>

Una revisión sistemática de los estudios de provocación ha sugerido que, en IAI, las reacciones a desafíos químicos pueden no estar relacionadas con el producto químico mismo, pero con sus expectativas y creencias anteriores.<sup>4</sup>

Los desordenes están, además, extendidas por la incertidumbre y han sido descritos como 'enfermedades refutadas' que llevan a conflictos entre los sufridores y los proveedores.<sup>3 4</sup> Ambos

desordenes afectan dos veces más a las mujeres que a los hombres, con un pico entre los comienzos de los 20 y mediados 40.<sup>9</sup>

Las reacciones adversas a fármacos, alimentos, humos y químicos ambientales son características en ambos desordenes, y las manifestaciones clínicas suelen ser síntomas, más que signos.<sup>1 2</sup> A pesar de que estas condiciones son relativamente comunes y llevan un riesgo percibido de reacciones adversas a fármacos, hay poca información en la literatura médica respecto la anestesia en estas condiciones. Por esta razón, en estas condiciones, internet puede volverse una fuente mayor de información.<sup>5</sup>

En este artículo describimos la experiencia de una clínica de alergia a las anestésicas con pacientes con IAI y SFC y revisamos la literatura y la información disponibles en internet para valorar los riesgos de la anestesia en estos pacientes.

#### Métodos

Durante un periodo de 20 años se derivaron 27 pacientes a una clínica de alergia a las anestésicas, debido al riesgo percibido o al historial de reacciones adversas después de una anestesia y de un historial de IAI, SFC u ambos. Veinticinco de estos pacientes fueron investigados con pruebas intradermales para fármacos empleados en anestesia general, desafío progresivo para fármacos para anestesia local que utilizan los métodos descritos previamente, o ambos.<sup>10 11</sup>

Cuando los pacientes tenían eventos adversos presuntamente relacionados con la anestesia, nos esforzábamos por obtener el historial de la anestesia y por hacer pruebas por las drogas y todos los bloqueadores neuromusculares disponibles usados.

Los pacientes que fueron derivados antes de la anestesia fueron probados para los fármacos que el anestesista deseaba usar. Todos los pacientes recibieron cartas que describían su experiencia anestésica con recomendaciones para futuras anestésicas. Nos esforzábamos por obtener los registros de todas las anestésicas antes y después de la consulta en la clínica.

Se efectuó una búsqueda de la literatura con Ovid y PubMed con los términos síndrome de fatiga crónica, intolerancia ambiental idiopática, fibromialgia, encefalitis miálgica, encefalomielite miálgica, SSQM, síndrome de edificio enfermo y anafilaxis, anestesia, hipotensión ortostática y análisis de piel. La búsqueda en Ovid abarcó 1950 hasta Junio 2007.

Los papeles considerados probablemente relevantes para la anestesia se recuperaron y examinaron. Para buscar en internet empleamos Google y buscamos 'síndrome de fatiga crónica y anestesia' y 'síndrome de sensibilidad química múltiple y anestesia'. Se examinaron en detalle a los 20 primeros sitios web para cada grupo.

#### Resultados

Veintisiete pacientes (24 mujeres y tres hombres) fueron derivados a una clínica de alergia anestésica con un historial de IAI (12), SFC (nueve), u ambos (seis). Cuatro pacientes jamás habían tenido un problema anestésico y fueron derivados para directrices para una futura anestesia y el restante fue derivado debido a un historial de problemas relacionados con anestesia local (siete), anestesia general (12) u ambos (ocho).

Unos cuantos pacientes tenían particulares peticiones relacionadas con la conducción de anestesia, particularmente con la evitación de agentes volátiles, la epinefrina medicamentos específicos. Se obtuvieron historiales perioperatorios en 11 casos y se analizaron para evidenciar problemas. Se describió hipotensión intraoperatoria en dos pacientes y hipotensión postoperatoria en tres. Todos respondieron a fluidos y ninguno recibió medicación vasoactiva. Tres pacientes precisaron más de una hora para despertar. Un paciente desarrolló diarrea, hipoglucemia e hipertensión durante la recuperación. Uno de los pacientes con hipotensión intraoperatoria describió una parada cardiaca que se había resuelto. Había un historial anestésico bien-documentado que mostró una anestesia sin eventos y tanto el cirujano, como el anestesista recordaban al paciente y negaron cualquier evento adverso.

Los otros pacientes tuvieron todos síntomas médicamente inexplicados que ocurrieron después del alta hospitalaria. Estos síntomas incluían ataques de pánico (dos), temblores incontrolables (dos), náuseas prolongadas (cuatro), Dolores en extremidades (dos), y cansancio y debilidad (cinco).

Otra paciente tuvo reacciones adversas después de un bloqueo regional (dos episodios) y de anestesia general (cuatro episodios) y, tanto ella, como su médico que la derivó creyeron que su SFC había sido causado por la anestesia. Sus síntomas iniciales fueron visión borrosa, sudoración, insomnio, letargia y pérdida de pelo. Después de una epidural ella refirió que una pierna había encogido. Los historiales de cuatro de estas anestésicas no mostraron problemas intraoperatorios.

No fue posible identificar cualquier fármaco particular que parecía estar asociado con los problemas. Los pacientes que reaccionaron después de anestesia local tuvieron reacciones vasovagales (tres inmediatas

y dos retardadas), hinchazón (seis) o síntomas médicamente inexplicados, incluyendo alucinaciones (dos), o dificultades para mantenerse despiertos (tres).

#### Análisis de piel

Se efectuó análisis intradermal en todos los pacientes derivados a la clínica de alergia a la anestesia con excepción de un paciente que rechazó el análisis de piel después de explicar los riesgos. Se hicieron los análisis para fármacos para anestesia general (seis) y un desafío progresivo para fármacos para anestesia local (sin aditivos) (cuatro) u ambos (16).

Dos pacientes tuvieron reacciones vasovagales a controles salinos antes del desafío progresivo y una paciente se volvió emocional mientras volvía para casa en coche y tuvo que parar el coche.

Ella identificó la reacción como psicológica.

Otro paciente, con sensibilidad química múltiple y síndrome cardioneurogénico desarrolló pápulas no pruriginosa que no picaban en el brazo opuesto durante las pruebas cutáneas. Cuando se comprobó después con un fármaco a la vez con intervalos de 1 día, la reacción solamente recurrió con propofol. Todas las otras pruebas en piel eran negativas y los tests de desafío progresivos eran negativos. Detuvimos las pruebas en piel en estos pacientes porque los resultados no guardaban relación con las molestas consecuencias.

#### Anestésias subsiguientes

Tenemos historiales de 38 anestésias generales, ocho locales y tres anestésias donde se emplearon tanto fármacos para anestesia local como para general. Las anestésias subsiguientes incluían una cantidad de medicamentos especificados en páginas web como potencialmente problemáticos en pacientes con IAI y SFC, incluyendo tiopental, morfina, todos los anestésicos volátiles, infusiones de atracurium, lidocaína y anestésicos locales que contienen vasoconstrictores.

Solamente una paciente de estos 27 experimentó dificultades después de la derivación y la investigación. Este paciente sufría de IAI y de SFC y estaba confinada en silla de ruedas y casa por su enfermedad. Tuvo problemas en casa después de tres anestésias, incluyendo hemiplejía, alucinaciones, pérdida de memoria, ataques, narcolepsia, líneas rojas en el abdomen y baja presión arterial que ella y su pareja abordaron sin derivación a médico. Tuvo subsiguientemente cirugía mayor que requirió una estancia prolongada en el hospital y solamente experimentó náuseas.

#### Revisión de la literatura

La revisión de la literatura encontró seis papeles con Ovid y 117 con PubMed. Solamente dos papeles abordaron específicamente la cuestión de anestésias en SFC y IAI. Un papel sugería que se deben evitar los anestésicos volátiles en pacientes con IAI<sup>12</sup> y el otro describía tests de piel preoperatorias en seis pacientes: tres estaban presuntamente sensibles a los agentes anestésicos y la anestesia se hacía sin incidentes notables si se evitaban estas drogas.<sup>13</sup>

Aunque no había una descripción detallada de los métodos de las pruebas intradermales, se declararon las diluciones empleadas, y muy probablemente hubieran producido falsos positivos en pacientes no-alérgicos.

Se encontró otro papel durante una búsqueda sobre bronco-espasmos durante anestesia.<sup>14</sup> Este describió una mujer con síndrome de edificio enfermo que desarrolló un bronco-espasmo anafiláctico después de propofol. Este es el único informe en la literatura médica de una reacción adversa durante la inducción o el mantenimiento de anestesia general, regional o local.

Dos papeles en revistas científicas se encontraron en Google, pero no en la búsqueda en Ovid o en PubMed. El primer papel describía dos pacientes con SFC que recibieron anestesia sin eventos con bloqueo subaracnoideo con fuerte bupivacaína suplementada con propofol, fentanilo, glucopirrolato, óxido nitroso e isoflurana.<sup>15</sup>

El segundo describió los procedimientos que tienen que ser instaurados para el cuidado de pacientes con SSQM en el hospital.<sup>16</sup> Con respecto a anestesia y cirugía, el papel recomendó que el anestesista fuera informado de las sensibilidades medicamentosas del paciente; que el procedimiento fuese el primer caso del día para minimizar la exposición; que las mascarillas de oxígeno indicadas son de cerámica o porcelana para evitar el caucho; y que la povidona-iodina es generalmente segura, pero que se debería emplear con moderación el alcohol de isopropilo. Se debería utilizar papel para los trajes quirúrgicos y guantes sin látex.

Las recomendaciones en internet estaban basadas en las encontradas en 4 sitios web con especial interés.<sup>17-20</sup>

El primero denota que las personas con SFC son hipersensibles a los anestésicos, que a menudo toleran solamente una fracción del nivel estándar de dosificación. Virtualmente cada fármaco utilizado en las anestésias se describe, en al menos un sitio, como medicamento que hay que evitar. Además, los sitios

web de los que los utilizan y los grupos de discusión contenían numerosas anécdotas de eventos adversos sufridos por la gente con IAI y SFC en hospitales con unos cuantos atribuidos a anestésicos y cirugías.

#### Discusión

Hay unos cuantos problemas que hay que identificar en pacientes con SFC y IAI que pueden ser relevantes para conducir una anestesia. Unos cuantos estudios mostraron respuestas cardiovasculares anormales, y la hipotensión ortostática es una causa postulada.<sup>21 - 24</sup> Otros estudios han sugerido que estos pacientes no difieren significativamente de los controles<sup>25</sup> y que la hipotensión ortostática ocurre en 45–76% de los pacientes sin ninguno de los desordenes en la primera hora postoperatoria.<sup>26</sup>

Se postula que la hipotensión ortostática está relacionada con la disfunción autonómica o con la malformación de Chiari I,<sup>27</sup> aunque no hay evidencia que esto es más frecuente en pacientes que sufren de intolerancia ortostática.<sup>27</sup> También se ha descrito un bajo volumen de sangre en circulación<sup>28</sup> y una alteración de la hemodinámica cerebral,<sup>29</sup> incluyendo en pacientes más jóvenes,<sup>30</sup> pero no ha sido verificado por otros.<sup>31 32</sup>

La deficiencia de magnesio<sup>33</sup> ha sido implicada en el SFC, pero otros no han encontrado ninguna asociación entre la deficiencia de magnesio y SFC.<sup>34</sup> Hinds y colegas<sup>35</sup> concluyeron que no hay asociación entre SFC y deficiencia de magnesio y que no hay papel para terapia con magnesio.

Los problemas más relevantes para la anestesia son las respuestas adversas a los fármacos y una conciencia deprimida prolongada, hipotensión postoperatoria y adversas reacciones a medicamentos. Las dos primeras se manejan fácilmente y el asunto muy importante que nos hemos esforzado por abordar es si se pueden prevenir las reacciones adversas medicamentosas.

El estatus inmunológico de los pacientes con SFC y IAI es complejo y no está científicamente bien caracterizado. Varios estudios han descrito anomalías de las células-T, incluyendo disminución de la cantidad de células-T,<sup>36</sup> incremento de la incidencia de atopía,<sup>37 38</sup> ningún incremento de la incidencia de atopía,<sup>39</sup> incremento del retraso de la hipersensibilidad en las pruebas de la piel de alergia en la piel,<sup>40</sup> no diferencia en pruebas de piel alérgico-específico IgE para alérgenos ambientales comunes,<sup>41</sup> disminución del nivel de hipersensibilidad y de inmunoglobulina,<sup>36</sup> no diferencia en nivel de IgE<sup>42</sup> y no cambios inmunológicos.<sup>43</sup>

Se denotó en una revisión de evidencia de disfunción inmunológica en SFC que había una ‘remarcable inconsistencia de resultados para cada uno de los parámetros inmunológicos que fueron informados por los varios laboratorios’.<sup>44</sup>

Hay, no obstante, insuficiente información para determinar si las respuestas adversas que ocurren después de una operación están relacionadas con la anestesia, la cirugía o una combinación de ambas.

Lo que es importante es que ninguno de nuestros pacientes, ni de la literatura demuestra alguna evidencia de efectos adversos durante la inducción o el mantenimiento de la anestesia, y que no hay evidencia que estos pacientes corren riesgo de severas reacciones inmediatas.

Las complicaciones que tuvieron nuestros pacientes después de las operaciones no son las de alergia, y estaban usualmente caracterizadas por síntomas y no por signos. Los síntomas y desencadenantes en estas enfermedades son diversos, y sería sorprendente si algún agente anestésico demostrara ser más seguro o más dañino que los otros agentes. Todos nuestros

pacientes han recibido agentes contraindicados según la información informada en internet. Lo más preocupante son las contraindicaciones relacionadas con el uso de fármacos simpaticomiméticos que aparecen en las webs.

No hay nada en la literatura médica que sugiere que probablemente estos medicamentos estén asociados con eventos adversos, y no se puede determinar si estas recomendaciones sean válidas, o si son mero folklore. En ausencia de evidencia dura, la evitación de fármacos que potencialmente pueden salvar la vida, puede ser potencialmente peligroso por sí mismo.

#### Conclusiones y recomendaciones

Los pacientes con IAI y SFC presentan un desafío para los anestesiólogos.

La falta de información en la literatura anestésica respecto la apropiada conducción de la anestesia en pacientes con SFC y IAI sugiere quizás que los anestesiólogos pueden ser un grupo que no los reconocen como enfermedades o como problema.

Los pacientes con SFC y IAI frecuentemente llegan con historias extrañas de reacciones pasadas, que no cuadran en los patrones convencionales de enfermedad, y con largas listas de medicamentos, inhalantes, alimentos y productos químicos que precipitan síntomas. En Australia, a menudo hay grupos de consumidores o sitios web que producen documentos que sugieren o dictaminan técnicas que hay que favorecer o fármacos que hay que evitar. El documento más común

que acompaña a los pacientes en Australia que se presentan para anestesia es de la página web sobre SFC de Crean.<sup>17</sup> El artículo avisa de epinefrina en anestésicos locales, anestésicos locales, tiopental, medicamentos que liberan histamina, vapores potencialmente hepatotóxicos y anticolinesterasas.

Se menciona susceptibilidad a benzodiazepinas, antihistamínicos y medicamentos psicotrópicos, y también la necesidad de asegurarse de que los niveles de magnesio y potasio sean los adecuados, y de hidratarse antes de una operación para prevenir hipotensión neurogénica. La web defiende pruebas preoperatorias en piel para prevenir anafilaxis. Se declara que los pacientes con SFC probablemente experimentan fatiga y problemas de memoria durante más tiempo que lo normal después de una operación. Se defienden propofol, fentanilo y isoflurano.<sup>17</sup>

Otra página en este sitio aconseja discutir con su médico si necesitan ingerir extra vitamina A, D y zinc después de la operación, evitar epinefrina y cirugía optativa durante exacerbaciones de la enfermedad.<sup>18</sup> Ninguna de las recomendaciones de la web contiene referencias a publicaciones científicas.

Hay insuficientes datos para determinar la conducción apropiada de la anestesia para los pacientes con SFC y IAI. Los pacientes tienen una alta incidencia de problemas con anestesia, pero raras veces desarrollan problemas que requieren intervención. Nuestro pequeño estudio apoyó un posible beneficio de la hidratación para prevenir una hipotensión postoperatoria en pacientes con SFC.

Nuestra experiencia con estos pacientes, parte de ella de muchos años, lleva a las siguientes recomendaciones hasta que se efectúe un estudio controlado y prospectivo:

(1) Es inapropiado entrar en debate sobre la existencia o no de SFC y IAI antes de una operación si hay que establecer una razonable relación doctor-paciente.

(2) Hay que animar a los pacientes a mantener un diario con información sobre los medicamentos a los que no tuvieron respuestas adversas, además de sus usuales listas que describen los eventos adversos. Se debería animar a tener un diario anestésico como ayuda para subsiguientes anestésicos. Lo negativo de tal abordaje es que cimiente la creencia que cualquier respuesta a la anestesia en la cirugía esté necesariamente relacionada con los medicamentos empleados.

(3) Es un buen principio evitar los fármacos a los que dice el paciente haber tenido una respuesta adversa. Efectivamente, no hacerlo puede poner al anestesista en peligro medicolegal.

(4) Los pacientes con IAI y SFC a menudo utilizan la medicina complementaria.<sup>45 46</sup> Se debe hacer un historial concienzudo de la ingesta de estas sustancias antes de la anestesia.

(5) Hay falta de rigurosa información científica para determinar la 'mejor' manera para proporcionar una segura experiencia anestésica para estos pacientes. La información en internet no está científicamente apoyada.

(6) No hay evidencia que los pacientes con SFC y IAI tengan más probabilidad de tener reacciones adversas a fármacos anafilácticos u otras amenazadoras para la vida relacionadas con la anestesia, que los pacientes sin tal historial.

No hay evidencia que los tests intradermales preoperatorios rutinarios u otras reacciones alérgicas/inmunológicas investigadas en estos pacientes reducen el riesgo de adversa reacción a medicamentos durante la anestesia y no hay evidencia para apoyar el uso de tales tests en ausencia de un historial de una respuesta adversa previa.

(7) Hay una alta incidencia de efectos adversos a anestesia y cirugía en pacientes con SFC y IAI.

Estos efectos adversos se manifiestan característicamente mediante síntomas y no mediante signos y a menudo ocurren después de que se dé el alta a los pacientes. Estos síntomas pueden ser nuevos o ser exacerbaciones de la condición, pero probablemente son auto-limitadores, no es probable que respondan a tratamiento farmacológico y se solucionan invariablemente.

(8) No se sabe si es probable que algún fármaco anestésico particular produzca más problemas que otro.

(9) Ya que muchos de nuestros pacientes tenían un historial de problemas con metabisulfito, es lógico, aunque quizás basado en consideraciones medicolegales más que en científicas, evitar soluciones que contienen metabisulfito en pacientes con quejas que los síntomas sean precipitados por metabisulfito u otra alergia a aditivos alimenticios. En una base similar, los pacientes cuyos síntomas son precipitados por disolventes inhalados y por petroquímicos estarán mejor sin agentes volátiles. Donde posible habrá que evitar los medicamentos que los pacientes identifican como los a que han tenido respuestas adversas. Se deben utilizar cuanto menos medicamentos como es posible.

(10) El anestesista debe cuidadosamente tener en cuenta las peticiones del paciente. Por ejemplo, permitiendo su propia comida, ahorra problemas con el personal de enfermería y dietético.



Implementar las peticiones particulares del paciente se relaciona probablemente más con la generosidad y la armonía que con la ciencia. Hay que decir, sin embargo, que hay que resistir las demandas del uso de un tratamiento del que se sabe que es inapropiado.

(11) La atención preoperatoria en clínicas de anestesia general podría beneficiarse al poder informar al paciente que una anestesia es segura, pero que hay un leve riesgo de problemas postoperatorios que no serán graves. Se debería, además, animar al paciente de tener un diario anestésico que podría guiar a los futuros anestelistas en la selección de medicamentos.

(12) Según nuestro punto de vista el anestesista es casi con certeza el/la más adecuado/a para administrar la misma anestesia que el/ella administraría normalmente a un/a paciente sin SFC o IAI, ya que no hay evidencia que apoye que estos pacientes tengan más riesgo que los pacientes 'normales' con cualquier medicamento particular. Efectivamente, postulamos que la ausencia de problemas identificables en la literatura científica se debe probablemente a la experiencia de los anestelistas con estos pacientes y que por esto ellos no ven problemas mayores. Es nuestra experiencia que, cuando se investigan reacciones medicamentosas adversas en anestesis en pacientes con o sin SFC o IAI, tiene valor que los pacientes proporcionen documentación de eventos adversos y de sus investigaciones a sus futuros anestelistas. La documentación permite que el sentido común y la ingeniosidad del anestesista suministren una anestesia segura, incluso cuando se desconoce la causa de una reacción.

#### Referencias

- 1 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Position Statement. Available from [http://www.aaaai.org/media/resources/academy\\_statements/position\\_statementsps35.asp](http://www.aaaai.org/media/resources/academy_statements/position_statementsps35.asp)
- 2 Kipen HM, Fiedler N. Environmental factors in medically unexplained symptoms and related syndromes: the evidence and the challenge. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 597–9
- 3 Engel CC, Adkins JA, Cowan DN. Caring for medically unexplained physical symptoms after toxic environmental exposures: effects of contested causation. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 641–7
- 4 Das-Munshi J, Rubin G J, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: a systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1257–64
- 5 Dumit J. Illnesses you have to fight to get: facts as forces in uncertain, emergent illnesses. *Soc Sci Med* 2006; 62:577–90
- 6 Kreutzer R, Neutra RR, Lausway N. Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population based survey. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1–12
- 7 Feidler N, Kippen HM, DeLuca J, Kelly-McNeil KBA, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1996; 58: 38–49
- 8 Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med* 1995; 123: 81–8
- 9 Scottish Short Life Working Party. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. Outline for Development of Services for CFS/ME in Scotland, December 2002
- 10 Fisher M. Intradermal testing after anaphylactoid reactions to anaesthetic drugs: practical aspects of performance and interpretation. *Anaesth Intensive Care* 1984; 12: 115–20
- 11 Fisher M, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25: 611–4
- 12 Ziem G, McTamney J. Profile of patients with chemical injury and sensitivity. *Environ Health Perspect* 1997; 105:417–36
- 13 Niedoszytko M, Chelminska M, Buss T, Roik E, Jassem E. Drug intolerance in patients with idiopathic environmental intolerance syndrome. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1327–9
- 14 Hattori J, Fujimura N, Kanaya N, Okazaki K, Namiki A. Bronchospasm induced by propofol in a patient with sick house syndrome. *Anesth Analg* 2003; 96: 163–4
- 15 Meenaksi Kumar V. Anaesthetic management of two patients with myalgic encephalomyelitis. *Indian J Anaesth* 2003; 47: 57–9
- 16 Cooper CH. Multiple chemical sensitivity in the clinical setting: although the cause and diagnosis of this condition remain controversial, the patients concerns should be heeded. *Am J Nurs* 2007; 107: 40–7
- 17 Crean EA. CFIDS and anaesthesia: what are the risks? Available from <http://www.cfids.org/archives/2000/2000-1-article03.asp>
- 18 McIntyre A. Anesthesia and CFIDS. Available from <http://www.cfids.org/archives/2001/2001-4-onetoone.asp>
- 19 Beck S. Tips for anesthetics and hospitalization for patients with multiple chemical sensitivities. Available from <http://www.immuneweb.org/articles/anaesthetics.html>
- 20 Kaplan M. Surgery, anesthesia and CFS/MCS. Available from <http://www.anapsid.org/cnd/drugs/anesthesia.htm>
- 21 Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 961–7
- 22 Streeten DH, Thomas D, Bell DS. The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia, and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2000; 320: 1–8
- 23 Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321: 163–7
- 24 Karas B, Grubb BP, Boehm J, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:344–51
- 25 Jones JF, Nicholson A, Nisenbaum R, et al. Orthostatic instability in a population-based study of chronic fatiguesyndrome. *Am J Med* 2005; 118: 1415

- 26 Cowie DA, Shoemaker JK, Gelb AW. Orthostatic hypotension occurs frequently in the first hour after anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 40–45b
- 27 Garland EM, Robertson D. Chiari I malformation as a cause of orthostatic intolerance symptoms: a media myth? *Am J Med* 2001; 111: 546–52
- 28 Farquhar WB, Hunt BE, Taylor JA, Darling SE, Freeman R. Blood volume and its relation to peak O<sub>2</sub> consumption and physical activity in patients with chronic fatigue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H66–71
- 29 Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26: 83–6
- 30 Tanaka H, Matsushima R, Tamai H, Kajimoto Y. Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *J Pediatr* 2002; 140: 412–7
- 31 Fischler B, D’Haenen H, Cluydts R, et al. Comparison of 99m Tc HMPAO SPECT scan between chronic fatigue syndrome, major depression and healthy controls: an exploratory study of clinical correlates of regional cerebral blood flow. *Neuropsychobiology* 1996; 34: 175–83
- 32 Razumovsky AY, DeBusk K, Calkins H, et al. Cerebral and systemic hemodynamics changes during upright tilt in chronic fatigue syndrome. *J Neuroimaging* 2003; 13: 57–67
- 33 Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 757–60
- 34 Moorkens G, Manuel y Keenoy B, Vertommen J, Meludu S, Noe M, De Leeuw I. Magnesium deficit in a sample of the Belgian population presenting with chronic fatigue. *Magnes Res* 1997; 10: 329–37
- 35 Hinds G, Bell NP, McMaster D, McCluskey DR. Normal red cell magnesium concentrations and magnesium loading tests in patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 459–61
- 36 Lloyd AR, Wakefield D, Boughton CR, Dwyer JM. Immunological abnormalities in the chronic fatigue syndrome. *Med J Aust* 1989; 151: 122–4
- 37 Straus SE, Dale JK, Wright R, Metcalfe DD. Allergy and the chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 791–5
- 38 Steinberg P, McNutt BE, Marshall PA, et al. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of oral terfenadine in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 119–26
- 39 Ferre Ybarz L, Cardona Dahl V, Cadahia Garcia A, et al. Prevalence of atopy in chronic fatigue syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 42–7
- 40 Brunet JL, Fatoohi F, Liaudet AP, Cozon GJ. Role of pathological delayed-type hypersensitivity in chronic fatigue syndrome: importance of the evaluation of lymphocyte activation by flow cytometry and the measurement of urinary neopterin. *Allerg Immunol* 2002; 34: 38–44
- 41 Kowal K, Schacterele RS, Schur PH, Komaroff AL, DuBuske LM. Prevalence of allergen-specific IgE among patients with chronic fatigue syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 35–9
- 42 Repka-Ramirez MS, Naranch K, Park YJ, Velarde A, Clauw D, Baraniuk JN. IgE levels are the same in chronic fatigue syndrome (CFS) and control subjects when stratified by allergy skin test results and rhinitis types. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 218–21
- 43 Winkler AS, Blair D, Marsden JT, Peters TJ, Wessely S, Cleare AJ. Autonomic function and serum erythropoietin levels in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2004; 56: 179–83
- 44 Natelson BH, Haghighi MH, Ponzio NM. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 747–52
- 45 Jones JF, Maloney EM, Boneva RS, Jones AB, Reeves WC. Complementary and alternative medical therapy utilization by people with chronic fatiguing illnesses in the United States. *BMC Altern Med* 2007; 7: 12
- 46 Centers for Disease Control. Chronic Fatigue Syndrome. Available from <http://www.cdc.gov/cfs/cfsbasicfacts.htm>