

Infecciones Emergentes

Adelantándose a la Curva

El inicio de la historia de las enfermedades infecciosas estuvo caracterizado por súbitos brotes impredecibles, frecuentemente de proporción epidémica. Los adelantos científicos de fines del siglo XIX y principios del XX concluyeron en la prevención y control de muchas enfermedades infecciosas, particularmente en países industrializados. A pesar de estas mejoras en la salud, los brotes de enfermedades infecciosas continúan ocurriendo, y surgen nuevas infecciones. Desde 1987, el «Institute of Medicine» (IOM) del «National Academy of Science's» ha publicado tres informes que han identificado a la erosión de la infraestructura de salud pública entre los factores que contribuyen a las enfermedades infecciosas nuevas y reemergentes. En asociación con muchas organizaciones privadas y públicas en los Estados Unidos y extranjeras, los «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) han desarrollado un plan estratégico que enfoca las prioridades que ubica en primer lugar en el informe del IOM y sirve como una guía para el CDC y sus participantes para combatir las amenazas de microorganismos emergentes a la salud. La vigilancia basada en el laboratorio, mejores redes de comunicación, y los mejoramientos en la infraestructura de salud pública son la piedra angular de la estrategia.

David Satcher, M.D., Ph.D.

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

«Nada en el mundo de las cosas vivas se fija permanentemente.»

Hans Zinnser — Rats, Lice and History, 1935




La Historia de las Enfermedades Infecciosas

Las enfermedades infecciosas han sido una plaga para el ser humano desde el amanecer de la civilización (1-5). La historia de estas enfermedades brinda una perspectiva valiosa para evaluar las tendencias actuales.


El ser humano se presume que se ha originado en climas tropicales y ha sido afectado por las mismas enfermedades parasitarias de otros primates en esas áreas. Cuando disminuyó el alimento disponible, los cazadores primitivos emigraron a zonas templadas que estaban libres de parásitos tropicales. Los historiadores especulan que los seres humanos estaban relativamente seguros contra las enfermedades infecciosas durante este período. Luego, sin embargo, como la agricultura comenzó a proveer una porción considerable de la dieta humana, las poblaciones se estabilizaron y crecieron. Eventualmente, las poblaciones alcanzaron un tamaño que permitiría la diseminación de microorganismos infecciosos en forma permanente de persona a persona. Con este modo de transmisión ahora establecido, las enfermedades infecciosas pronto llegaron a difundirse. Los orígenes exactos de muchos agentes infecciosos permanecen oscuros, pero con el advenimiento de las grandes poblaciones, los humanos llegaron eventualmente a ser reservorios estables de muchos agentes. Los animales infectados, el alimento y el agua contaminados fueron fuentes adicionales de microorganismos infecciosos.

La diseminación de enfermedades infecciosas se intensificó con el progreso de las civilizaciones. Las caravanas de comerciantes llevaron nuevos patógenos a poblaciones susceptibles e insospechadas. Los exploradores y luego los ejércitos conquistadores transmitieron microorganismos infecciosos a otros continentes. Las ratas y otros animales que viajaban en los buques, como «polizones», y que descendían de éstos cuando estaban amarrados en los puertos, diseminaron pulgas, piojos, y patógenos mortales al nuevo mundo. Las epidemias esporádicas de peste, viruela, tifo, y sarampión desolaron a las ciudades, diezmaron a los ejércitos, y alteraron el curso de la historia.



Los Descubrimientos del siglo XIX condujeron al Control y Prevención de las Enfermedades Infecciosas

El Control de muchas enfermedades infecciosas llegó a ser posible con el trabajo experimental de Robert Koch y Louis Pasteur y la introducción de la teoría del germen en la enfermedad. Con las técnicas bacteriológicas de cultivo llegó la identificación y el aislamiento de agentes etiológicos, mientras que la identificación y el cultivo de virus llegó a estar disponible algunas décadas después. Se identificaron los reservorios de microorganismos y sus ciclos de vida; se describieron la epidemiología y la historia natural de muchas enfermedades infecciosas, y se iniciaron exitosas medidas de control. A esto siguió el tratamiento del agua, el control de vectores, y los programas de control de roedores. Por el comienzo del siglo XX, los principios de vacunación, establecidos empíricamente por Edward Jenner más de 100 años antes, comenzaron a realizarse formalmente. Se descubrieron los antibióticos, y se desarrollaron los desinfectantes. Conjuntamente, estas medidas de control disminuyeron dramáticamente la incidencia y prevalencia de muchas enfermedades infecciosas y su tasa de mortalidad. La primer parte de este siglo es vista adecuadamente como una edad de oro en salud pública.



Las Enfermedades infecciosas nuevas y emergentes. Un Problema contemporáneo

Comparando con generaciones previas, poseemos actualmente una base científica enorme, y la tasa de adquisición de nueva información sobre las enfermedades infecciosas es históricamente alta. Además, gracias a efectivos programas de inmunización de la niñez, incluyendo la Iniciativa de Inmunización de la Niñez del Presidente (EEUU), muchas enfermedades infecciosas están bajo control, particularmente en el mundo industrializado. La eliminación de la viruela en 1977 se posicionó como un logro en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Sin embargo, muchas enfermedades infecciosas han persistido y han mostrado una capacidad notable de

reemergencia después de largos períodos de estabilidad. Por lo tanto, debemos ser siempre cuidadosos de la tendencia natural cíclica de las enfermedades.

Una revisión cuidadosa de las enfermedades infecciosas muestra un equilibrio frágil entre el ser humano y los microorganismos infecciosos. Todavía las enfermedades infecciosas son endémicas y están mantenidas por uno o varios reservorios de agentes que son potenciales para una rápida y amplia diseminación. Las enfermedades infecciosas permanecen como la causa principal de muerte en el mundo, a pesar que el Código Internacional de Enfermedades pone a muchas enfermedades infecciosas en otras categorías. Por ejemplo, la cirrosis y la meningitis se clasifican como enfermedades del hígado y sistema nervioso, respectivamente, y sólo el 17% de las muertes atribuibles a las infecciones se incluyen realmente en el código para las enfermedades parasitarias e infecciosas (6). En los Estados Unidos, cada año, aproximadamente el 25% de visitas médicas son atribuibles a enfermedades infecciosas, con costos directos e indirectos, incluyendo los correspondientes para las infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y enfermedades relacionadas, estimados en más de \$120 billones (7).

Las personas que viven en climas tropicales son todavía tan vulnerables a enfermedades infecciosas como lo eran sus ancestros recientes. Cada año más de un millón de niños muere de malaria en el África sub sahariana solamente (8); a través del mundo, aproximadamente 200 millones de personas tiene schistosomiasis (9), y cada año 35-60 millones contraen dengue (10). Además, las enfermedades infecciosas y sus problemas asistenciales no están restringidos a climas tropicales. Por ejemplo, se estima que 600.000 casos de neumonía ocurren en los Estados Unidos cada año y se producen 25.000 a 50.000 muertes (11). Más de 10.000 casos de difteria han ocurrido en Rusia desde 1993 a causa de niveles inadecuados de inmunización (12). A pesar de ser un siglo de progreso científico, las enfermedades infecciosas todavía ocasionan un sufrimiento humano enorme, reducen los escasos recursos, impiden el desarrollo económico y social, y contribuyen a la inestabilidad global. El potencial de una diseminación aún mayor surge como una amenaza continua.

Los recientes brotes resaltan la potencialidad de la aparición súbita de enfermedades infecciosas en poblaciones actualmente no afectadas. En los Estados Unidos, la contaminación del abastecimiento de agua municipal en Milwaukee, Wisconsin, en 1993 resultó en un brote de cryptosporidiosis que afectó en forma estimada a unas 400.000 personas; en donde aproximadamente 4.400 personas requirieron hospitalización (13). En el decenio de 1990, el cólera epidémico reapareció en las Américas, después de estar ausente por aproximadamente un siglo; desde 1991 a Junio de 1994 se informaron más de un millón de casos y aproximadamente 10.000 muertes (14). Du-

rante el decenio de 1980, la tuberculosis reemergió en los Estados Unidos después de décadas de declinación, y las cepas resistentes a las drogas han hecho más difícil su control (15,16). La preponderancia creciente de cepas antibiótico-resistentes de gonococos, neumococos, enterococos, y estafilococos pronostican otros serios fracasos de control y tratamiento. Podrían darse muchos otros ejemplos de infecciones emergentes (17,18).

Restan por identificarse las nuevas enfermedades infecciosas, frecuentemente con un impacto desconocido a largo plazo en la salud pública. La tabla 1 enumera las enfermedades importantes o los agentes etiológicos identificados en los últimos 20 años (19-41). Nuevos agentes se agregan regularmente a la lista, particularmente con la disponibilidad de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos para detectar e identificar de otra manera a microorganismos no cultivables (40, 42).

En algunos casos, los agentes etiológicos se han identificado como las causas de síndromes o enfermedades conocidas (p. ej., rotavirus, parvovirus, virus linfotrópico humano de células T I y II (HTLV I/II), y herpesvirus humano tipo 6, (HHV-6); en otros casos, las enfermedades llegaron a ser mejor reconocidas o definidas (p. ej., enfermedad de los Legionarios, enfermedad de Lyme, ehrlichiosis humana). Todavía otros son enteramente nuevos: con algún paralelismo a épocas medievales, una enfermedad anteriormente desconocida y mortífera, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), originado de fuentes inciertas en una parte del mundo, llegó a diseminarse globalmente; con una tasa que habría sido impensable en tiempos medievales. Claramente, la historia completa de las enfermedades infecciosas resta todavía por ser escrita.

TABLA 1
Agentes Etiológicos Importantes,
Enfermedades Infecciosas Identificadas Desde 1973 *

Años	Agente	Enfermedad	Referencia
1973	Rotavirus	Causa más importante de diarrea en el mundo	19
1975	Parvovirus B19	Quinta enfermedad. Crisis aplásica en anemia hemolítica crónica	20
1976	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Enterocolitis aguda	21
1977	Ebola virus	Fiebre hemorrágica de Ebola	22
1977	<i>Legionella pneumophila</i>	Enfermedad de los Legionarios	23
1977	Hantaan virus	Fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS)	24
1977	<i>Campylobacter</i> sp.	Patógenos entéricos distribuidos globalmente	25
1980	Human T-cell lymphotropic virus-I (HTLV I)	Leucemia-linfoma de células T	26
1981	<i>Staphylococcus</i> toxina	Síndrome tóxico asociado al uso de tampón	27
1982	<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Colitis hemorrágica, síndrome urémico hemolítico	28
1982	HTLV II	Leucemia de células «Hairy»	29
1982	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Enfermedad de Lyme	30
1983	Human immuno-deficiency virus (HIV)	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA)	31
1983	<i>Helicobacter pylori</i>	Úlcera gástrica	32
1988	Human herpesvirus-6 (HHV-6)	Roséola <i>subitum</i>	33
1989	<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Ehrlichiosis humana	34
1989	Hepatitis C	Hepatitis no-A no-B transmitida parenteralmente	35
1991	Guanarito virus	Fiebre hemorrágica Venezolana	36
1992	<i>Vibrio cholerae</i> O139	Nueva cepa asociada con el cólera epidémico	37
1992	<i>Bartonella</i> (= <i>Rochalimaea</i>) <i>henselae</i>	Enfermedad por arañazo de gato, angiomas bacilar	38/39
1993	Hantavirus	síndrome pulmonar	40
1994	Sabiá virus	Fiebre hemorrágica del Brasil	41

* Recopilado por el personal del CDC. Las fechas de descubrimiento se asignan en base al año en que se informó del aislamiento o de la identificación del agente etiológico.



Adelantándose a la Curva

La tendencia inquietante de las enfermedades infecciosas de reciente aparición no ha sido reconocida, y su similitud con las tendencias de las enfermedades antiguas con consecuencias globales inmensas no han sido notificadas. La responsabilidad primaria para dirigir las enfermedades infecciosas nuevas y reemergentes se deposita firmemente en los custodios de la salud pública. Desde luego, la máxima fundamental de la salud pública debe orientar programas de prevención: la salud del individuo estará mejor asegurada manteniendo o mejorando la salud de la comunidad entera. La función de núcleo necesario para asegurar la salud pública se definió en la «*National Academy of Science's Institute of Medicine*» (IOM) en el informe sobre «*El Futuro de la Salud Pública*»(43):

***Evaluación de la condición de salud, riesgos, y servicios**

***Desarrollo de política de salud**

***Asegurar la calidad de atención en Salud**

Vigilancia (evaluación) es la condición *sine qua non* de los programas de prevención de las enfermedades infecciosas; sin embargo, para que la vigilancia sea efectiva debe ser específica. Considerar, por ejemplo, la vigilancia de la hepatitis viral. Sólo después que diversos agentes de la hepatitis viral se identificaron y los ensayos de laboratorios específicos estuvieron disponibles, fue posible explicar las tendencias en la prevalencia de la enfermedad y establecer los principios epidemiológicos subrayando los diferentes modos de transmisión. Las pruebas específicas de laboratorio son también la base de los programas de muestreo que garantizan la seguridad del abastecimiento de sangre contra la hepatitis B y hepatitis C. La vigilancia agente-específica es un componente crítico de muchos programas de inmunización. Las vacunas a *Haemophilus influenzae* tipo b, (Hib), por ejemplo, se desarrollaron en respuesta a la vigilancia basada en el laboratorio que identificó al Hib como una causa importante de enfermedad invasiva en niños. La eficacia en la campaña de vacunación contra el Hib en los Estados Unidos ha sido dramática (Figura 1). Enfoques similares asegurarán una fórmula apropiada para el desarrollo de otras vacunas. El monitoreo de la resistencia antibiótica es otro ejemplo importante del valor de la vigilancia basada en el laboratorio. Dentro de este contexto, los descubrimientos de nuevos agentes etiológicos y de enfermedades (Tabla 1) son razones para el optimismo. El potencial para mejorar la evaluación y la prevención de ésta y otras enfermedades ahora descubiertas recuerda a la de los años de Koch y Pasteur.

No podemos maximizar el papel de la ciencia del comportamiento en nuestro esfuerzo para «seguir adelantándose a la curva» con las infecciones emergentes. Teniendo la ciencia o el laboratorio tecnología no es suficiente para controlar las enfermedades infecciosas, a menos que podamos influir sobre la gente para que modifique su manera de comportarse tal que minimice la transmisión de las infecciones y aumente al máximo los esfuerzos de intervenciones médicas. Por ejemplo, si bien el HIV/SIDA no tiene una vacuna o cura, es casi enteramente evitable. Para mucha gente, sin embargo, reducir el riesgo de infección para el HIV requiere cambios importantes en el estilo o comportamiento de vida. Debemos usar nuestro conocimiento de comportamiento humano como ayuda a la gente para que cambie su estilo de vida y prevenga la enfermedad.

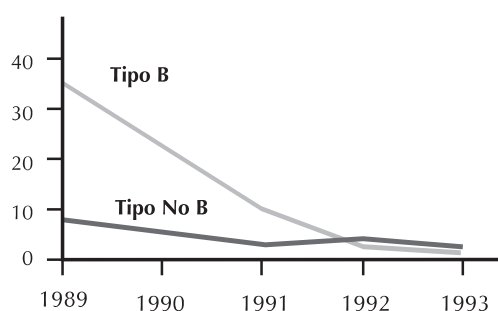


Fig1. Tasa* de incidencia de enfermedad ajustada de *Haemophilus influenzae* tipo b y tipo no b detectados a través del sistema de vigilancia** basados en laboratorio en niños menores de 5 años en USA 1989-1993.

*Tasa: por 100.000 niños menores de 5 años.

**Area de vigilancia de población: de 10,4 millones en cuatro estados (tres condados en el área de la Bahía de San Francisco, 8 condados en el área metropolitana de Atlanta, 4 condados en Tennessee, y el estado de Oklahoma).

Fuente: CDC Progress Towards elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children. United States, MMWR 1994;43:144-8.

Otra ilustración de la necesidad de usar la ciencia del comportamiento es el problema de la resistencia a antibióticos. En gran medida, este problema está relacionado con el comportamiento tanto de médicos como de pacientes. Los médicos continúan usando antibióticos inapropiadamente, y los pacientes continúan exigiendo el tratamiento de antibióticos cuando no está indicado, por ejemplo, para el resfrío común. Con los cambios sociales y de las instituciones, hoy día las prisiones y los centros de salud están más densamente poblados, y la diseminación de enfermedades infecciosas está exacerbada. Para poblaciones sin hogar y droga-dependientes, completar un tratamiento de 6 a 9 meses para la tuberculosis es difícil, y el fracaso para completar la terapia aumenta el riesgo de resistencia a las drogas de la tuberculosis en la comunidad.

Microbiólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, y otros científicos clínicos y básicos deben colaborar con los científicos del comportamiento en un esfuerzo interdisciplinario para prevenir y controlar las infecciones emergentes.

«*El Futuro de la Salud Pública*» pone énfasis en la relación de la salud pública y los programas de prevención de las enfermedades infecciosas. Las mejoras de infraestructura deben llegar a ser una prioridad nacional: seguramente están entre las prioridades topes del CDC. Se necesitan particularmente mejoras en la vigilancia de las enfermedades infecciosas (44). Son también prioridades del CDC enriquecer la capacidad para responder a amenazas urgentes a la salud y desarrollar estrategias de prevención por toda la nación. Para combatir las enfermedades infecciosas nuevas y reemergentes, el CDC en colaboración con otras agencias federales, departamentos locales de estado de salud, instituciones académicas, sociedades profesionales, organizaciones internacionales, y expertos en las enfermedades infecciosas de salud pública y microbiólogos médicos desarrollaron un plan de Riesgo en Enfermedades Infecciosas Emergentes: «*Addressing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States*» (7). El plan tiene cuatro metas importantes:

***La vigilancia y respuesta:** detecta, investiga rápidamente, y monitorea los patógenos emergentes, las enfermedades que ellos ocasionan, y los factores que influyen en su emergencia.

***La investigación aplicada** integra la ciencia del laboratorio y la epidemiología para perfeccionar las prácticas de salud pública.

***La prevención y el control** mejora la comunicación de la información de salud pública sobre enfermedades emergentes y asegura la implementación puntual de estrategias de prevención.

***La infraestructura** fortalece la infraestructura local, estatal, y federal de la salud pública para apoyar la implementación de programas de vigilancia, control y prevención.

El plan del CDC brinda la estructura de la agencia para trabajar en colaboración con sus muchos socios con el fin de identificar las problemáticas en las tendencias de las enfermedades infecciosas.

La necesidad de implementar planes del CDC es urgente, dada la naturaleza sumamente dinámica de las enfermedades y la complejidad de factores que contribuyen a las enfermedades emergentes; estos se plantearon en forma detallada en el informe de Infecciones Emergentes del IOM en 1992: Amenazas microbianas a la Salud en los Estados Unidos (45) y se discuten en un artículo de Stephen S. Morse, Ph.D., en este número. El informe del IOM concluye

que las enfermedades infecciosas deben considerarse como un componente de una ecología global dinámica y compleja, que se forma y que se alimenta de tecnología, cambios sociales, económicos, ambientales, por no mencionar adaptación y cambio microbianos.

Claramente, se necesitan coaliciones más amplias, y la comunicación debe mejorarse si nosotros estamos delante de la curva. Esta nueva revista es parte de la estrategia total para prestar atención a través del mundo a las infecciones emergentes y mejorar la comunicación. Dada la multiplicidad de factores que contribuyen a las enfermedades emergentes, se presentarán los conceptos relevantes de profesionales de múltiples disciplinas y diseminará la información sobre enfermedades infecciosas emergentes a fin de desarrollar y aplicar intervenciones ecológicamente aceptables que beneficiarán a la humanidad. La prevención y el control de enfermedades infecciosas nuevas y emergentes depende de la participación de científicos y otros profesionales en los sectores privados y públicos.

Aunque hay muchas similitudes entre nuestra vulnerabilidad a las enfermedades infecciosas y el de nuestros antecesores, hay una diferencia: nosotros tenemos el beneficio de un amplio conocimiento científico. Finalmente, nuestro éxito en combatir las enfermedades infecciosas dependerá de cuan bien usemos la información disponible. Un informe reciente del «Carnegie Commission Science, Technology Government for a Changing World», brinda aportes valiosos al respecto (46). Comentando en la «Cumbre de Tierra» en Río de Janeiro en 1992, el informe enfatiza la necesidad de cambiar las «manifestaciones de cambios ambientales en el aire, tierra, agua, y plantas y reino animal hasta las causas que ocasionan esos cambios». Desde luego, el consejo de que el informe desafía a todos «nuestra capacidad para generar, integrar, diseminar, y aplicar el conocimiento determinará la perspectiva humana en el siglo XXI.»

El Dr. Satcher es el director del «Centers for Disease Control and Prevention», Atlanta, Georgia. Fue presidente del «Meharry Medical College, Nashville, Tennessee», desde 1982 a 1993 y anteriormente fue miembro del «King-Drew Medical Center» y el «UCLA School of Medicine», Los Angeles, California.



Referencias

1. Zinsser H. Rats, lice and history. Boston: Little, Brown, and Company, 1935.
2. Hopkins DR. Princes and peasants: smallpox in history. Chicago: University of Chicago Press, 1983.
3. Bollet AJ. Plagues and poxes. New York: Demos Publications, 1987.
4. Burnet M, White DO. Natural history of infectious disease. London: Cambridge University Press, 1972.
5. McNeill WH. Plagues and peoples. Garden City, New York: Anchor Press / Doubleday, 1976.
6. Bennett JV, Holmberg SD, Rogers MF, Solomon SL. Infectious and parasitic diseases. In: Amler RW, Dull HB, editors. Closing the gap: the burden of unnecessary illness. New York: Oxford University Press, 1987.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
8. World Health Organization. Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84: Supp 2:1-65.
9. World Health Organization. Tropical disease research: progress 1991-92 — Eleventh Programme Report of the UNDP / World Bank, WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR). Geneva: World Health Organization, 1993.
10. Gubler DJ. Vector-borne diseases. In: Encyclopedia of the environment. New York: Houghton Mifflin Co., 1994.
11. Marston BJ, Plouffe JF, Breiman RF, et al. Preliminary findings of a community-based pneumonia incidence study. In: Barbaree JM, Breiman RF, Dufour AP, editors. *Legionella*: current status and emerging perspectives. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1993.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria outbreak — Russian Federation, 1990-1993. MMWR 1993; 42:840-1, 847.
13. MacKenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, et al. A massive outbreak in Milwaukee of *Cryptosporidium* infection transmitted through the public water supply. N Engl J Med 1994; 331:161-7.
14. Organización Panamericana de la Salud. El cólera en las Américas. Informe No. 10; Junio 1994.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Expanded tuberculosis surveillance and tuberculosis morbidity — United States 1993. MMWR 1994; 43:361-6.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Multidrug-resistant tuberculosis in a hospital — Jersey City, New Jersey, 1990-1992. MMWR 1994; 43:417-9.
17. Murphy FA. New, emerging, and reemerging infectious diseases. Adv Virus Res 1994; 43:1-52.
18. Morse SS, editor. Emerging viruses. New York: Oxford University Press, 1993.
19. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. Lancet 1973; 2:1281-3.
20. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. Lancet 1975; 1:72-3.
21. Nime FA, Burek JD, Page DL, Holscher MA, Yardley JH. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. Gastroenterology 1976; 70: 592-8.
22. Johnson KM, Webb PA, Lange JV, Murphy Isolation and partial characterization of a new virus causing acute haemorrhagic fever in Zaire. Lancet 1977; 1:569-71.
23. McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TR, Redus MA, Dowdle WR, Laboratory Investigation Team. Legionnaires' disease. 2: Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N Engl J Med 1977; 297:1197-1203.
24. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J Infect Dis 1978; 137:298-308.
25. Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: a new disease. Br Med J 1977; 2:9-11.
26. Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci 1980; 77: 7415-9.
27. Schlievert PM., Shands KN, Gan BB, Schmid GP, Nishimura RD. Identification and characterization of an exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic shock syndrome. J Infect Dis 1981; 143:509-16.
28. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 1983; 308:681-5.
29. Kalyanaraman S, Sarangadharan MG, Poesz B, Ruscetti FW, Gallo RC. Immunological properties of a type C retrovirus isolated from cultured human T-lymphoma cells and comparison to other mammalian retroviruses. J Virol 1981; 38:906-15.
30. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis?. Science 1982; 216:1317-9.
31. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. Science 1983; 220:868-71.
32. Marshall B. Comment in: Lancet 1983; 1:1273-5.
33. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. Lancet 1988; 1:1065-7.
34. Dawson JE, Anderson BE, Fishbein DB, Sanchez JL, Goldsmith CS, Wilson KH, Duntley CW. Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. J Clin Microbiol 1991; 29: 2741-5.
35. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244:359-61.
36. Salas R, de Manzione N, Tesh RB, Rico-Hesse R, Shope RE, Betancourt A, Goday O, Bruzual R, Pacheco ME, Ramos B, Taibo ME, Tamayo JG, Jaimes E, Vasquez C, Araoz, F, Querales J. Venezuelan hemorrhagic fever. Lancet 1991; 338:1033-6.
37. World Health Organization. Epidemic diarrhea due to *Vibrio cholerae* non-01. Wkly Epidemiol Rec 1993; 68:141-2.
38. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE III, Rodríguez-Barradas MC, Jones DC, Carr JH. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient. J Clin Microbiol 1992; 30:265-74.
39. Welch DF, Pickett DA, Slater LN, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Rochalimaea henselae* sp. nov., a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis. J Clin Microbiol 1992; 30:275-80.
40. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, Sanchez A, Childs J, Zaki S, Peters, CJ. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science 1993; 262:914-7.
41. Liseux T, Coimbra M, Nassar ES, Burattini MN, de Souza LT, Ferreira I, Rocco IM, daRosa AP, Vasconcelos PF, Pinheiro FP, et al. New arenavirus isolated in Brazil. Lancet 1994; 343:391-2.
42. Relman DA, Falkow S, LeBoit PE, Perkocho LA, Min K-W, Welch DF, Slater LN. The organism causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatitis, and fever and bacteremia in immunocompromised patients. N Engl J Med 1991; 324:1514.
43. Institute of Medicine. The future of public health. Washington, D.C.: National Academy Press, 1988.
44. Berkelman RL, Bryan RT, Osterholm MT, LeDuc JW, Hughes JM. Infectious disease surveillance: a crumbling foundation. Science 1994; 264: 368-70.
45. Institute of Medicine. Emerging infections: microbial threats to health in the United States. Washington, D.C.: National Academy Press, 1992.
46. Malone TF. The institutions of science and the global prospect: the case of environment. In: Science, technology, and government for a changing world: the concluding report of the Carnegie Commission on Science, Technology, and Government. New York: Carnegie Commission, 1993.