



Vacuna contra fiebre amarilla para viajeros chilenos a Brasil. Consideraciones prácticas

Thomas Weitzel¹, Cecilia Perret^{2,3}, Francisca Valdívieso¹, Katia Abarca³ y Pablo Vial⁴

Yellow fever vaccination for Chilean tourists visiting Brazil. Practical considerations

Due to the recent yellow fever outbreak affecting the coastal region of Brazil, including main touristic destinations, there is a high demand of yellow fever vaccination. This publication addresses the most relevant practical issues regarding this vaccine for tourists visiting Brazil and aims to serve as a guideline for non-expert physicians in Chile and elsewhere.

Keywords: Yellow fever, vaccine, Travel Medicine, Brazil, outbreak.

Palabras clave: Fiebre amarilla, vacuna, Medicina del Viajero, Brasil, brote.

Brasil es uno de los principales destinos turísticos para chilenos, con más de 280.000 viajeros registrados en 2017. La reciente introducción de la fiebre amarilla (FA) en las regiones costeras de ese país, desde el Estado de Bahía hacia el sur, incluyendo sus principales ciudades turísticas, constituye un desafío para los médicos que trabajan en Medicina del Viajero y para los centros donde se administra la vacuna en Chile. La amenaza de la FA para viajeros no es solo teórica, como quedó demostrado por los recientes casos en viajeros no vacunados, que incluyeron dos casos fatales en chilenos que visitaron la localidad de Isla Grande¹. En general, se aconseja a los visitantes a regiones endémicas de FA que reciban la vacuna con anticipación; esto es aún más importante para visitas a regiones costeras de Brasil recientemente afectadas que poseen un elevado e impredecible riesgo de presentar una situación de brote epidémico.

La pregunta de qué viajero necesita la vacuna contra la FA es un tópico clásico en Medicina del Viajero, requiriendo para su respuesta de información detallada de la distribución global de FA y los requisitos de entrada de cada país visitado. La vacuna contra la FA tiene por objetivo prevenir que los viajeros presenten manifestaciones graves de FA, las que tienen una muy elevada tasa de letalidad. De los 10 casos de FA relacionados a viajes reportados en la literatura médica entre 1979 y 2002, sólo uno sobrevivió². La administración de la vacuna contra la FA es compleja por dos aspectos; primero: debido a la necesidad de una estricta cadena de frío y aspectos legales relacionados a la emisión del certificado de vacunación, sólo un número limitado de vacunatorios está autorizados para administrar la vacuna y segundo: la vacuna contra la FA es una vacuna viva atenuada, con riesgo de efectos adversos serios, que por tanto, requiere una evaluación

riesgo-beneficio de cada persona que viaja a regiones endémicas o países que tienen como requisito de entrada la certificación de la vacunación³. Como un problema adicional, la capacidad de producción de la vacuna contra la FA es limitada, a causa de la complejidad de su fabricación.

Debido al número creciente de brotes epidémicos, a la diseminación del virus en nuevas áreas geográficas, y al aumento del número de personas expuestas e infectadas en las últimas dos décadas, la escasez o falta de disponibilidad de la vacuna contra la FA es un problema emergente en varios países incluyendo Chile, que muy probablemente persistirá en el futuro próximo.

El brote de FA en curso en Brasil ha provocado un masivo aumento de personas que requieren de la vacunación en Chile. Muchos de estos son turistas que visitan la costa de Brasil, a menudo con sus familias y la mayoría por un período bastante corto de tiempo. Sao Paulo y Río de Janeiro son también frecuentes destinos para viajes de trabajo desde Chile. Como consecuencia, muchos médicos sin experiencia en Medicina del Viajero son y serán confrontados con preguntas de pacientes que están planificando visitar Brasil.

Las siguientes recomendaciones resumen algunos de los temas prácticos relevantes para médicos no expertos de Chile y de otros países.

• ¿Cómo deben planificar su vacunación los viajeros a Brasil?

Debido a que la disponibilidad de la vacuna contra la FA en Chile es limitada e impredecible, las personas que planean viajar a Brasil (o a otros destinos que requieren la vacunación) deben buscar consejería de viaje con bastante anticipación (idealmente varios meses).

¹Programa de Medicina del Viajero, Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

²Centro de Medicina del Viajero, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátricas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Conflictos de interés: ninguno.
Financiamiento: ninguno.

Recibido: 16 de octubre de 2018.

Aceptado: 21 de octubre de 2018.

Correspondencia a:

Thomas Weitzel
thomas.weitzel@gmail.com



• **¿Es obligatoria la vacuna contra la FA para viajar a Brasil?**

Brasil no requiere la vacunación contra la FA (ni ninguna otra vacuna) para entrar al país. Sin embargo, para protegerse de la infección, todos los viajeros a áreas afectadas deben ser vacunados. Los viajeros deben seguir, además, las recomendaciones para la prevención de picaduras por mosquitos.

• **¿Qué responder a un viajero que pregunta si la vacuna contra la FA es realmente necesaria?**

Los viajeros deben ser informados acerca de la gravedad de la FA, enfermedad que puede manifestarse como una fiebre hemorrágica con una tasa de letalidad comparable con la infección por virus Ébola. La enfermedad es transmitida por mosquitos infectados. Las picaduras por mosquitos son inevitables en regiones tropicales aún si se usan repelentes y otras medidas. El riesgo epidemiológico de infección depende de varios factores y es impredecible, especialmente si la enfermedad ha sido recientemente introducida en una región (como la costa de Brasil). Como consecuencia lógica, cualquier persona que entra a un área de riesgo debería ser vacunada con la debida antelación.

• **¿Cuán efectiva es la vacuna? ¿Pueden los viajeros infectarse a pesar de estar vacunados?**

La efectividad precisa de la vacuna contra la FA es desconocida ya que no se han efectuado estudios clínicos controlados. A pesar de eso, basado en datos epidemiológicos y experiencia clínica, la vacuna es considerada una

de las vacunas más efectivas disponibles. En los últimos 70 años más de 500 millones de personas han sido vacunadas y sólo se han reportado 18 casos de falla de la vacuna⁴.

• **¿Deberían vacunarse los viajeros que visitan áreas de Brasil sin riesgo de FA o que hacen escala en los aeropuertos de Sao Paulo o Río de Janeiro?**

Para viajeros que planean visitar exclusivamente regiones en Brasil sin riesgo de FA, la vacuna no está indicada. Lo mismo aplica para viajeros que sólo hacen escala en aeropuertos de Sao Paulo o Río de Janeiro.

• **¿Qué deben considerar los médicos si prescriben vacuna contra la FA?**

Los médicos que emiten prescripciones para la vacuna contra la FA deben evaluar a cada paciente para posibles contraindicaciones y precauciones, advertir sobre posibles efectos adversos y que deben evitar el embarazo (al menos por 1 mes después de la vacunación). Los viajeros con contraindicaciones no deben recibir la vacuna; aquellos con posibles contraindicaciones o con precauciones (Tabla 1) deben ser evaluados en forma individual por un médico con experiencia en Medicina del Viajero.

• **¿Cuál es el mejor momento para recibir la vacuna contra la FA?**

La producción de anticuerpos comienza aproximadamente 5 días después de la administración de la vacuna y alcanza niveles protectores después de 10 días. Por lo tanto, se consideran protegidos aquellos viajeros que reciben la vacuna al menos 10 días antes de entrar a un área de riesgo. Sin embargo, si hay suficiente tiempo, es recomendable recibir la vacuna 4 semanas o más antes del viaje.

• **¿Qué hacer si un viajero no está seguro de haber recibido la vacuna contra la FA anteriormente?**

Si no hay registro de la administración y es incierto si recibió la vacuna de FA, el viajero debe recibir la vacuna. Vacunaciones repetidas con cualquier lapso entre dosis no se asocian con mayor riesgo de efectos adversos, al contrario, las revacunaciones tienen un bajo riesgo de efectos secundarios.

• **¿Cuánto tiempo protege la vacuna? ¿Qué viajeros necesitan una revacunación o refuerzo (booster)?**

De acuerdo a recientes recomendaciones de la OMS, la vacuna contra la FA otorga protección de por vida y

Tabla 1. Contraindicaciones y precauciones para la vacuna contra fiebre amarilla

Contraindicaciones	- Edad < 6 meses - Mujeres dando lactancia a niños < 6 meses de edad o a lactantes con inmunodeficiencia grave - Inmunodeficiencia grave* - Alergia al huevo grave
Precauciones**	- Edad entre 6-9 meses - Mujeres dando lactancia a niños entre 6-9 meses de edad - Edad > 60 años - Embarazo - Inmunodeficiencia moderada

*Inmunodeficiencias primarias, enfermedades del timo, infección por VIH sintomática o con valores de linfocitos T CD4+ < 200 por μ L, quimioterapia reciente (para cáncer) o irradiación cuyo blanco sean células inmunológicas o trasplante de precursores hematopoyéticos o de órganos sólidos, tratamiento con fármacos inmunodepresores o inmunomoduladores (p. ej.: corticosteroides en dosis altas, fármacos alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de FNT, de IL-1, u otros anticuerpos monoclonales dirigidos a células inmunológicas)³. **La vacunación debe hacerse sólo después de una evaluación personalizada de los riesgos y beneficios por un médico con experiencia.



el certificado de vacunación es también válido de por vida³. Esta nueva guía incluye la vacunación contra la FA en el pasado (ya que la vacuna no ha cambiado en los últimos 70 años). De acuerdo con expertos internacionales en Medicina del Viajero, la recomendación de la OMS aplica a la mayoría de los viajeros, pero ciertos grupos podrían beneficiarse de una revacunación después de 10 años^{4,5}. Qué viajeros podrían necesitar este refuerzo es aún controvertido (en la Tabla 2 se describen los posibles factores que favorecen una revacunación). La evaluación de una revacunación en un turista que viaja a Brasil y ha recibido la vacuna contra la FA hace más de 10 años debería realizarla un experto en Medicina del Viajero.

• **¿Qué hacer si el viajero se presenta menos de 10 días antes del viaje?**

La vacuna contra la FA debe ser administrada al menos 10 días antes de entrar a una zona de riesgo (ver más arriba). Si un viajero se presenta con menos de 10 días de anticipación y el viaje no puede ser pospuesto, debería recibir la vacuna, pero debe ser advertido que su protección es incompleta y que las medidas de protección de picaduras de mosquitos son cruciales.

• **¿Es útil medir anticuerpos contra FA para ver si un paciente ha sido expuesto en viajes previos?**

No, esta medida no se recomienda. Aunque un viajero haya sido expuesto al virus de la FA previamente, debe igualmente ser vacunado si viaja a un área de riesgo.

• **¿Cómo administrar la vacuna contra la FA junto a la vacuna trespvrica u otras vacunas?**

El Ministerio de Salud de Chile recomienda que los siguientes chilenos reciban la vacuna trespvrica (sarampión-parotiditis-rubéola) antes de un viaje internacional: aquellos nacidos entre 1971 y 1981, niños con solo una dosis de vacuna trespvrica (entre 13 meses y 7 años de edad), y niños no vacunados que tengan entre 6 y 12 meses de edad. Los viajeros que requieren ambas vacunas deben recibirlas con más de 30 días de separación o el mismo día. Si ambas opciones existen, la vacunación separada es preferible, para prevenir posibles interferencias⁶. Las vacunas inactivadas como hepatitis A y B, fiebre tifoidea, influenza, tétanos/difteria/pertussis o antirrábica pueden ser administradas el mismo día o en cualquier momento o con cualquier intervalo con la vacuna contra la FA.

• **¿Qué hacer si un viajero a Brasil ha recibido recientemente la vacuna trespvrica?**

No existe una respuesta estándar para esta pregunta. La co-administración de vacuna contra la FA y trespvrica

Tabla 2. Factores a favor de un refuerzo de vacuna contra fiebre amarilla (después de 10 años o más precoz)

Factor	Referencias
Embarazo (al momento de la primera vacunación)	4, 8
Infección por VIH (al momento de la primera vacunación)	4, 8, 9, 10
Cualquier inmunodeficiencia (al momento de la primera vacunación)	8
Receptor de trasplante de precursores hematopoyéticos	4, 8
Permanencia en una región con un brote activo de FA	4
Alto riesgo de FA debido a actividades, temporada del viaje o largo período de estadía en un área endémica	4, 9
Funcionarios de laboratorios que manejan virus de FA	4
Vacunación con la cepa brasilera (17DD-YF)	11
Vacunación a edad < 2 años	8, 9, 10
Vacuna contra la FA administrada junto a trespvrica	6

sin 30 días de separación es segura, pero podría afectar la respuesta inmune a alguna de las dos vacunas⁶. Los viajeros que necesitan ser vacunados contra la FA pero recibieron la vacuna trespvrica dentro de los 30 días previos deben ser evaluados y aconsejados por un experto en Medicina del Viajero. Lo mismo aplica si un paciente ha recibido la vacuna contra la FA y tiene una indicación de refuerzo de trespvrica sin tiempo para separar ambas vacunas por 30 días.

• **¿Cómo saber si la FA está presente en una determinada área en Brasil?**

La situación epidemiológica de la FA en Brasil (y en otros países) ha sido muy dinámica en los últimos años. Los médicos que indican la vacuna contra la FA deben revisar regularmente la información epidemiológica actualizada usando fuentes confiables en Internet (Tabla 3). Fuentes informales, ej. grupos de internet o personal de salud no experto, no deben ser consultados. Se puede anticipar que en los próximos años o décadas las regiones costeras de Brasil, actualmente afectadas (incluyendo importantes áreas turísticas) se mantendrán como áreas de riesgo de la FA.

Tabla 3. Vínculos en internet con información epidemiológica en relación a fiebre amarilla

<ul style="list-style-type: none"> Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever Maps. Disponible en: https://www.cdc.gov/yellowfever/maps/index.html
<ul style="list-style-type: none"> PAHO/WHO. Yellow Fever: Epidemiological Alerts and Updates. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=2194&Itemid=40784&lang=en
<ul style="list-style-type: none"> European Centre for Disease Prevention and Control. Yellow fever. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/en/yellow-fever



• ¿Qué es una dosis fraccionada de vacuna contra la FA?

La dosis fraccionada es una medida de emergencia que ayuda a vacunar más personas en situaciones de *stock* limitado de la vacuna. De acuerdo a los expertos, el uso de una dosis fraccionada (un quinto) protege por al menos 12 meses y puede ser usado para individuos > 2 años de edad en emergencias como un brote. Algunos países (p. ej.: Canadá) han usado esta medida en tiempos de acceso limitado a vacuna para viajeros⁷. La decisión de ofrecer dosis fraccionada de vacuna contra la FA en situaciones determinadas, depende de directrices de las autoridades de salud y la disposición y capacidad de los centros de vacunación, y no de la decisión personal de un médico. Las precauciones y las contraindicaciones de esta modalidad de administración son las mismas que las establecidas para la dosis completa. No se emite el certificado internacional de vacunación a las personas que reciben una dosis fraccionada de la vacuna.

• ¿Qué hacer si la vacuna de FA no está disponible?

No hay una respuesta estándar para esta pregunta. Si la vacuna no está disponible y el viaje no se puede posponer o cambiar, el viajero debe solicitar recomendaciones de un experto en Medicina del Viajero respecto a los riesgos individuales y las opciones para reducir estos riesgos.

• ¿Se podrían beneficiar aquellos viajeros a Brasil que no pueden recibir la vacuna de recibir una carta de excepción (“waiver letter”)?

No, la carta o certificado que exime de la administración de la vacuna (*waiver letter*) son utilizadas para via-

jeros con contraindicaciones o precauciones a la vacuna, que visitan países, generalmente sin riesgo de FA, que por normativa requieren exhibir un certificado de vacunación al entrar a su territorio. Brasil no tiene este requerimiento. Pero, como se menciona arriba, los viajeros que no estén vacunados deben evitar visitar áreas de riesgo en Brasil.

Conclusiones

La vacuna contra la FA puede ser indicada por médicos sin experiencia en Medicina del Viajero a turistas que vayan a visitar áreas de riesgo en Brasil, pero deben evaluar cuidadosamente a cada uno de ellos en relación a las vacunas que han recibido recientemente, edad, embarazo, medicamentos y antecedentes de enfermedades.

En las siguientes situaciones el viajero debe ser referido a un experto en Medicina del Viajero:

- Si el paciente tiene condiciones que contraindiquen la vacuna o en aquellas en que hay que tener precauciones especiales (Tabla 1).
- Si el paciente recibió la vacuna hace más de 10 años y debe evaluarse la conveniencia de revacunar (Tabla 2).
- Si las vacunas de FA y tetravérica están recomendadas y no pueden ser administradas el mismo día ni tampoco separadas por más de 30 días.

Resumen

La aparición de fiebre amarilla en las costas brasileñas, lugares de alto interés turístico, ha provocado una alta demanda de vacunación. Este artículo entrega respuestas a las principales consultas sobre la vacuna de fiebre amarilla y puede servir como guía para médicos no expertos en Medicina del Viajero.

Referencias bibliográficas

- 1.- Hamer D H, Angelo K, Caumes E, van Genderen P J J, Florescu S A, Popescu C P, et al. Fatal yellow fever in travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 340.
- 2.- Monath T P, Gershman M, Staples J E, Barrett A D T. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2013. Pp. 870-968.
- 3.- WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper, June 2013-recommendations. *Vaccine* 2015; 33: 76-7.
- 4.- Staples J E, Bocchini JA Jr, Rubin L, Fischer M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 647.
- 5.- Patel D, Simons H. Yellow fever vaccination: is one dose always enough? *Travel Med Infect Dis* 2013; 11: 266-73.
- 6.- Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, Freire Mde S, Castro YP, Maia Mde L, et al; Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2011; 29: 6327-34.
- 7.- Yellow Fever Working Group; Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Interim Canadian recommendations for the use of a fractional dose of yellow fever vaccine during a vaccine shortage. *Can Commun Dis Rep* 2016; 42: 158-60.
- 8.- Public Health England. The Green Book. Chapter 35: Yellow Fever (June 2018). Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/716247/Greenbook_chapter_35_v2_Yellow_Fever.pdf
- 9.- Collaborative group for studies on yellow fever vaccines. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine* 2014; 32: 4977-84.
- 10.- Amanna I J, Slifka M K. Questions regarding the safety and duration of immunity following live yellow fever vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15: 1519-33.
- 11.- Campi-Azevedo A C, Costa-Pereira C, Antonelli L R, Fonseca C T, Teixeira-Carvalho A, Villela-Rezende G, et al. Booster dose after 10 years is recommended following 17DD-YF primary vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 491-502.



Yellow fever vaccination for Chilean tourists visiting Brazil.

Practical considerations

Thomas Weitzel¹, Cecilia Perret^{2,3}, Francisca Valdivieso¹, Katia Abarca³ and Pablo Vial⁴

Vacuna contra fiebre amarilla para viajeros chilenos a Brasil. Consideraciones prácticas

La aparición de fiebre amarilla en las costas brasileñas, lugares de alto interés turístico, ha provocado una alta demanda de vacunación. Este artículo entrega respuestas a las principales consultas sobre la vacuna de fiebre amarilla y puede servir como guía para médicos no expertos en Medicina del Viajero.

Palabras clave: Fiebre amarilla, vacuna, Medicina del Viajero, Brasil, brote.

Keywords: Yellow fever, vaccine, Travel Medicine, Brazil, outbreak.

Brazil is among the main touristic destinations for Chileans with more than 280,000 travelers registered in 2017. The recent introduction of yellow fever (YF) into the coastal regions from Bahia southwards, including Brazil's main touristic cities, is a mayor challenge for physicians working in Travel Medicine and vaccination centers in Chile and elsewhere. The threat of YF for travelers is not only theoretical as demonstrated by the recent cases in unvaccinated travelers from different countries including two fatal cases in Chilean travelers visiting Isla Grande¹. In general, visitors to endemic regions are advised to receive the vaccine beforehand; this is even more important for visits to the newly affected coastal regions in Brazil with the higher and unpredictable risks of an outbreak situation.

The question of which traveler needs YF vaccination is a classical topic of Travel Medicine, requiring detailed information on the global distribution of YF and the entry requirements of each of the visited countries. YF vaccine aims to prevent travelers from suffering severe YF manifestations, which have a very high fatality rate. Of the 10 cases of travel-related YF, reported between 1979 and 2002 in the literature, only two survived². The administration of YF vaccine is complicated by two aspects; 1) due to the necessity of a strict cool chain and the legal issues regarding the vaccination certificate, only a limited number of vaccination centers are licensed to administer the vaccine, and 2) YF vaccine is a live attenuated vaccine with a risk of severe side effects, therefore requiring an individual risk-benefit evaluation of each traveler to endemic regions or countries that require YF vaccination at entry³. As an additional problem, the production capacities of YF vaccine are limited by the complexity of the fabrication.

Due to the increasing number of epidemics, the spread

to new geographical areas, and the raise in exposed and infected people over the last two decades, the availability of YF vaccine is an emerging problem in various countries including Chile, which most probably will persist in the near future.

The ongoing YF outbreak in Brazil causes a massive increase of people requiring YF vaccination in Chile. Many of these are tourists visiting coastal Brazil often with their families and mostly for rather short periods of time. Sao Paulo and Rio de Janeiro are also frequent itineraries for business trips from Chile. As a consequence, many physicians who are inexperienced with Travel Medicine will be confronted with questions of patients planning to visit Brazil.

The following advices summarize some of the relevant practical issues for non-expert physicians in Chile and elsewhere.

• How should travelers to Brazil plan to get vaccinated?

Since the supply with YF vaccine in Chile is unstable and not predictable, travelers planning to travel to Brazil (or other itineraries requiring YF vaccination) should seek travel advice way ahead (ideally various months).

• Is YF vaccine obligatory to travel to Brazil?

Brazil does not require yellow fever vaccination (or any other vaccine) to enter the country. Still, to be protected from infection, all travelers to the affected areas should be vaccinated. In addition, travelers should also follow recommendations for the prevention of mosquito bites.

¹Programa de Medicina del Viajero, Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

²Centro de Medicina del Viajero, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátricas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Conflictos de interés: ninguno.
Financiamiento: ninguno.

Recibido: 16 de octubre de 2018.

Aceptado: 21 de octubre de 2018.

Correspondencia a:

Thomas Weitzel
thomas.weitzel@gmail.com



• **How to respond if travelers ask if YF vaccine is really necessary?**

Travelers should be informed about the severity of yellow fever, which might manifest as a hemorrhagic fever with case-fatality rates comparable with Ebola virus infection. Infected mosquitos transmit the infection. Mosquito bites are unavoidable in tropical regions even if repellents and other measures are used. The epidemiological risk of infection depends on various factors and is unpredictable especially if the disease is introduced into a new region (as in coastal Brazil). As a logical consequence, any person entering to a risk area should be vaccinated beforehand.

• **How effective is the vaccine? Can travelers get infected despite being vaccinated?**

The exact effectiveness of YF vaccine is not known since controlled clinical trials have not been performed. Still, based on the epidemiological data and clinical experience, the vaccine is considered one of the most effective vaccines available. In the last 70 years more than 500 million people have been vaccinated and only 18 cases of vaccine failure have been reported⁴.

• **Should travelers visiting areas in Brazil without YF risk or pass through the airports in Sao Paulo or Rio de Janeiro receive YF vaccine?**

For travelers planning to travel exclusively to regions in Brazil without risk of YF, the vaccine is not indicated. The same applies for airport stopovers in Sao Paulo or Rio de Janeiro.

• **What have physicians to be aware of if they prescribe YF vaccine?**

Physicians providing prescriptions for YF vaccine have to evaluate each patient for possible contraindications and precautions, and advice the traveler on possible side effects and avoidance of pregnancy (> 1 month after vaccination). Travelers with contraindications cannot receive the vaccine; those with possible contraindications or precautions (Table 1) should be evaluated on an individual basis by a physician with expertise in Travel Medicine.

• **When is the best time to get vaccinated?**

Antibody production starts approximately 5 days after vaccine administration and reaches protective levels after 10 days. Therefore, travelers receiving the vaccine 10 days before going to risk areas in Brazil are considered protected. Still, if there is sufficient time, it is advisable to receive YF vaccine 4 weeks or more before travelling.

• **What to do if a traveler is not sure if he has received YF vaccine before in his life?**

If the YF vaccination status is uncertain, the traveler should receive the vaccine. Repeated vaccinations within any timespan are not associated with a higher risk of adverse effects, in contrary, revaccinations have a lower risk of side effects.

• **How long does the vaccine protect? Which travelers need a revaccination or booster?**

According to recent WHO recommendations, YF vaccine provides long-term, life-long protection and the vaccination certificate is valid for life³. This new guideline also includes YV vaccination in the past (since the vaccine has not changed in the last 70 years). According to international Travel Medicine experts, the WHO recommendation applies to most travelers, but certain groups might benefit from revaccination after 10 years^{4,5}. Which traveler might need such a booster is still controversial (Table 2 lists possible factors favoring revaccination). If some tourists traveling to Brazil, who received YF vaccine > 10 years before, should be revaccinated, might be evaluated on an individual basis by a Travel Medicine expert.

• **What to do if travelers present less than 10 days before traveling?**

YF vaccine should be given at least 10 days before entering YF risk zones (see above). If travelers present

Table 1. Contraindications and precautions for yellow fever vaccine

Contraindications	<ul style="list-style-type: none"> - Age < 6 months - Breastfeeding women of infants < 6 months of age or of severely immunocompromised infant - Severe immunodeficiency* - Severe egg allergy
Precautions**	<ul style="list-style-type: none"> - Age 6-9 months - Breastfeeding of infants 6-9 months of age - Age > 60 years - Pregnancy - Minor immunodeficiency

*Primary immunodeficiencies, thymus disorder, symptomatic HIV infection or CD4 T-cell values < 200 per µL, recent chemotherapy (for malignancies) or radiation targeting immune cells or hematopoietic stem cell or solid organ transplantation, treatment with immunosuppressive or immunomodulatory drugs (e. g. high dose corticosteroids, alkylating drugs, antimetabolites, TNF-inhibitors, IL-1 blocking agent, or other monoclonal antibodies targeting immune cells)³.
**Vaccination only after individual risk-benefit evaluation by experienced physician.



with less than 10 days of anticipation and travel cannot be postponed, they should receive the vaccine, but be advised that protection is incomplete and strict mosquito bite avoidance is crucial.

• Is it useful to screen for YF antibodies to see if a patient has been exposed in previous travels?

No, this approach is not recommended. Even if a traveler might have been exposed to YF virus before, he should also get the vaccine if traveling to risk areas.

• How to administer YF vaccine together with MMR or vaccines?

The Chilean Ministry of Health recommends that the following Chileans receive measles-mumps-rubella (MMR) vaccine before international travel: those born between 1971 and 1981, children with only 1 dose of MMR (age 13 month to 7 years), and unvaccinated children aged 6 to 12 months. Travelers requiring both, YF and MMR vaccine, should receive the vaccines with >30 days of separation or on the same day. If both options exist, separated vaccination is preferable, because of possible interference⁶. Inactivated vaccines such as hepatitis A and B, typhoid fever, influenza, tetanus/diphtheria/pertussis or rabies vaccines can be administered on the same day or at any time interval with YF vaccine.

• What to do if a traveler to Brazil has recently received MMR vaccination?

There is no standard answer to this question. The coadministration of YF and MMR vaccine without 30 days of separation is safe, but might affect the immune response to the vaccines⁶. Travelers, who need to be vaccinated against YF but received MMR vaccine within the last 30 days, should be evaluated and counseled by a Travel Medicine expert. The same applies if a patient has received YF vaccine and also has an indication for a MMR booster without time to separate the vaccines by 30 days.

• How to know if YF is present in a certain area in Brazil?

The epidemiological situation of yellow fever in Brazil (and other countries) has been very dynamic in recent years. Physicians providing advice regarding YF vaccination should check regularly for up-to-date

Table 2. Factors favoring yellow fever booster vaccination (after 10 years or earlier)

Factor	Reference
Pregnancy (at time of first vaccination)	4, 8
HIV-infection (at time of first vaccination)	4, 8, 9, 10
Any immunodeficiency (at time of first vaccination)	8
Hematopoietic stem cell transplant recipient	4, 8
Stay in region with active YF outbreak	4
High YF risk due to activities, travel season or long-term stay in endemic area	4, 9
Laboratory workers who handle wild-type YF virus	4
Vaccination with Brazilian vaccination strain (17DD-YF)	11
Vaccination at age < 2 years	8, 9, 10
YF vaccine applied together with MMR	6

Table 3. Links with epidemiological information regarding yellow fever

- Centers of Disease Control and Prevention. Yellow Fever Maps. Available at: <https://www.cdc.gov/yellowfever/maps/index.html>
- PAHO/WHO. Yellow Fever: Epidemiological Alerts and Updates. Available at: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=2194&Itemid=40784&lang=en
- European Centre for Disease Prevention and Control. Yellow fever. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/yellow-fever>

epidemiological information using reliable internet sources (Table 3). Informal sources, e.g. internet groups or non-expert colleges, should not be consulted. It can be anticipated that the newly affected coastal regions in Brazil (including main touristic areas) will stay YF risk areas for the next years or decades.

• What is the fractional dose of YF vaccine?

Fractional dosing is an emergency measure that helps to vaccinate more people in situations of limited YF vaccine stock. According to experts, the use of a split dose (one fifth) protects for at least 12 months and can be used for individuals >2 years of age in emergencies such as outbreaks. Some countries (e.g. Canada) have also used this approach in times of limited vaccine access to vaccinate travelers⁷. The decision to offer fractional dose YF vaccine in certain situations depends on the health authorities and the respective vaccine centers and not on individual physicians. The precautions and contraindications are the same as for the full dose. A fractioned dose does not entitle to receive the international yellow fever certificate.



• What to do if YF vaccine is not available?

There is no standard answer to this question. If the vaccine is not available and the journey cannot be postponed or changed, the traveler should seek advice on the individual risk and on the options of risk reduction by a Travel Medicine expert.

• Do travelers to Brazil who cannot receive YF vaccination benefit from a “waiver letter”?

No, waiver letters are useful for travelers with contraindications or precautions, who visit countries, usually without YF risk, which require YF vaccination certificates at entry. Brazil does not require such a certificate, but as mentioned above, travelers should avoid visits to risk areas in Brazil if unvaccinated.

Conclusions

Physician without expertise in Travel Medicine might prescribe YF vaccine to tourists to Brazil if they visit areas of YF risk, but should carefully evaluate each of them for recent vaccines, age, pregnancy, medications, and morbidities. In the following situations, the traveler should be referred to an expert in Travel Medicine:

- If the patient has possible contraindications or precautions (see Table 1).
- If the patient has received YF vaccine >10 years ago and there are questions about the usefulness of revaccination (see Table 2).
- If YF and MMR vaccine are both indicated but cannot be given on the same day nor separated by more than 30 days.

References

- 1.- Hamer D H, Angelo K, Caumes E, van Genderen P J J, Florescu S A, Popescu C P, et al. Fatal yellow fever in travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 340.
- 2.- Monath T P, Gershman M, Staples J E, Barrett A D T. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offitt PA, editors. *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2013. Pp. 870-968.
- 3.- WHO. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper, June 2013-recommendations. *Vaccine* 2015; 33: 76-7.
- 4.- Staples J E, Bocchini JA Jr, Rubin L, Fischer M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Yellow Fever Vaccine Booster Doses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 647.
- 5.- Patel D, Simons H. Yellow fever vaccination: is one dose always enough? *Travel Med Infect Dis* 2013; 11: 266-73.
- 6.- Nascimento Silva JR, Camacho LA, Siqueira MM, Freire Mde S, Castro YP, Maia Mde L, et al; Collaborative Group for the Study of Yellow Fever Vaccines. Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine* 2011; 29: 6327-34.
- 7.- Yellow Fever Working Group; Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Interim Canadian recommendations for the use of a fractional dose of yellow fever vaccine during a vaccine shortage. *Can Commun Dis Rep* 2016; 42: 158-60.
- 8.- Public Health England. The Green Book. Chapter 35: Yellow Fever (June 2018). Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/716247/Greenbook_chapter_35_v2_Yellow_Fever.pdf
- 9.- Collaborative group for studies on yellow fever vaccines. Duration of post-vaccination immunity against yellow fever in adults. *Vaccine* 2014; 32: 4977-84.
- 10.- Amanna I J, Slifka M K. Questions regarding the safety and duration of immunity following live yellow fever vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2016; 15: 1519-33.
- 11.- Campi-Azevedo A C, Costa-Pereira C, Antonelli L R, Fonseca C T, Teixeira-Carvalho A, Villela-Rezende G, et al. Booster dose after 10 years is recommended following 17DD-YF primary vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 491-502.