

# Virus de la Hepatitis A

## Ficha de peligros/ACHIPIA N°03/2017

El virus de la hepatitis A (VHA) infecta el hígado, generando una enfermedad caracterizada por inflamación hepática y el desarrollo de ictericia. La infección por VHA puede ser asintomática en aquellos casos que son leves, o puede provocar daño hepático severo en casos crónicos. La hepatitis A es endémica en muchos países en desarrollo, mientras que en los países desarrollados ocurren casos esporádicos.

### 1. Descripción del peligro

El VHA pertenece a la familia de los virus *Picornaviridae* y al género *Hepatitisvirus*. La familia *Picornaviridae* se compone de pequeños virus no envueltos (25-28 nm) que son generalmente más rústicos y sobreviven mejor en el medio ambiente en comparación con virus envueltos. Las partículas de VHA consisten en una única cadena de ARN contenida dentro de una cáscara proteica de forma icosaédrica (Bidawid et al., 2000b; Ye et al., 2017).

El VHA tiene un serotipo y seis genotipos (I-VI). Los genotipos I-III se han asociado con enfermedades humanas y estos además se subdividen en sub-genotipos A y B. La mayoría de las cepas humanas de VHA pertenecen al genotipo I o III (FDA, 2012). Los aislados de un brote particular de VHA suelen ser del mismo genotipo (Normann et al., 2008).

### 2. Características de crecimiento y sobrevivencia

El VHA requiere células vivas específicas (células huésped) para replicarse. Esto significa que el nivel de VHA en alimentos contaminados no aumentará durante el procesamiento, el transporte o el almacenamiento (Koopmans and Duizer, 2004). Aunque no es capaz de replicarse fuera del huésped, se ha demostrado que el VHA sobrevive en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo (FDA, 2012). La supervivencia del VHA se ve influenciado por una variedad de factores ambientales como la temperatura, el pH, los productos químicos y la composición de los alimentos.

Ambiente: Se ha demostrado que bajo condiciones que simulan la exposición ambiental típica, el VHA sigue siendo infeccioso después de ser secado y almacenado durante 30 días (McCaustland et al., 1982). También se ha demostrado que el VHA sobrevive en varias superficies no porosas tales como aluminio, porcelana y látex durante 60 días, mientras que, en materiales porosos como papel y tela de algodón, su supervivencia es menor (Abad et al., 1994). Por otra parte, un estudio demostró que el VHA sobrevive y permanece infeccioso en las manos humanas después de 4 horas y que además puede ser transferido entre las manos y las superficies inanimadas (Mbithi et al., 1992).

Se ha demostrado que el VHA sobrevive en agua de río fresca, agua de mar, agua subterránea y agua de grifo no tratada (Enriquez et al., 1995; Rzeżutka and Cook, 2004), mejorando la supervivencia del VHA en el agua cuando éstas se encuentran a bajas temperaturas ( $<4^{\circ}\text{C}$ ) (Rzeżutka and Cook, 2004).

Temperatura: Estudios han demostrado que el VHA puede persistir bajo condiciones normales de almacenamiento doméstico durante largos períodos de tiempo. Por ejemplo, Croci *et al.* (2002) demostraron que cuando los productos frescos se almacenaban a  $4^{\circ}\text{C}$ , el VHA sobrevivió y permaneció infeccioso durante 4 días en zanahorias y durante 9 días en lechuga (Croci et al., 2002). Por otro lado, Shieh *et al.* (2009) (19) demostraron que cuando la espinaca se almacenó a  $5,4^{\circ}\text{C}$  se produjo una reducción en  $1\log_{10}$  en el nivel de VHA (Shieh et al., 2009). Los factores químicos y físicos pueden afectar la resistencia al calor del VHA, así lo evidenció Deboosere *et al.* (2004), quien describió a inactivación del VHA en puré de frutillas y encontró que el aumento de la concentración de sacarosa resultó en una mayor resistencia del VHA al calor. Por el contrario, se encontró que la reducción del pH disminuyó la resistencia al calor del VHA (Deboosere et al., 2004). Bidawid *et al.* (2000) demostraron que los aumentos en el contenido de grasa también generan un aumento en la resistencia al calor del VHA. Así, productos con mayor contenido de grasa requieren tiempos más largos de exposición al calor que los productos bajos en grasa para lograr el mismo nivel de reducción del VHA (Bidawid et al., 2000b)

Se ha descrito que el VHA es resistente a temperaturas de hasta  $60^{\circ}\text{C}$ . A temperaturas de  $61^{\circ}\text{C}$  durante 10 minutos, el 50% de las partículas de VHA se desintegran y liberan su ARN viral. Al hablar de alimentos, se ha descrito su comportamiento en mariscos, donde se ha observado una inactivación completa de HAV cuando se calientan a  $85^{\circ}\text{C}$  durante 3 minutos o a  $95^{\circ}\text{C}$  durante 2 minutos (Millard et al., 1987). Para leche y crema, el calentamiento a  $85^{\circ}\text{C}$  durante 30 segundos es suficiente para provocar una reducción de  $5\log_{10}$  en el título de HAV (Bidawid et al., 2000b).

Por el contrario, las bajas temperaturas no tienen un efecto significativo sobre la supervivencia del VHA. Butot *et al.* (2008) demostraron que el almacenamiento congelado de berries y hierbas contaminadas con VHA tuvo poco efecto sobre la supervivencia del virus (Butot et al., 2008).

pH: El VHA es altamente resistente a condiciones ácidas y disolventes. Scholz *et al.* (1989) demostraron que a pH 1 a 24°C el VHA seguía siendo infeccioso después de 5 horas (Scholz et al., 1989). En condiciones que simulan la acidez del estómago humano (38°C y pH 1), el VHA permaneció infeccioso durante 90 minutos. Además, al ser un virus no envuelto, es resistente a disolventes tales como éter al 20% y cloroformo (FSANZ, 2013).

### 3. Síntomas de la enfermedad

Incubación: El periodo de incubación de la hepatitis A suele ser de unos 14–28 días (WHO, 2016).

Síntomas: La infección por VHA a menudo causa una infección leve en los seres humanos, pudiendo en ocasiones, no generar enfermedad clínica (FDA, 2012). Los síntomas tienen carácter moderado o grave y comprenden fiebre, malestar, pérdida de apetito, diarrea, náuseas, molestias abdominales, coloración oscura de la orina e ictericia (coloración amarillenta de la piel y la esclerótica ocular). Los infectados no siempre presentan todos esos síntomas. Los adultos desarrollan signos y síntomas con mayor frecuencia que los niños. La gravedad de la enfermedad, así como la mortalidad, aumentan con la edad. Los menores de seis años infectados no suelen tener síntomas apreciables, y solo el 10% muestran ictericia (WHO, 2016). Los niños con infección sintomática usualmente desarrollan síntomas similares a los de una gripe sin cursar con ictericia (FDA, 2012). La hepatitis sintomática ocurre en menos del 10% de los menores de 6 años, en 40-50% entre los 6 a 14 años y 70-80% de los mayores de 14 años.

La mayoría de los pacientes se recuperan completamente de los síntomas dentro de los 3 a 6 meses de la aparición de la enfermedad. La tasa de mortalidad por VHA es de aproximadamente 2,4%, siendo más probable que ocurra muerte en ancianos (Koff, 1998; FDA, 2012).

El VHA es diseminado a través de las heces de individuos infectados. La infectividad máxima se correlaciona con la mayor excreción viral en las heces durante las dos semanas antes del inicio de la ictericia o elevación de los niveles de las enzimas hepáticas. La viremia ocurre poco después de la infección y persiste durante el período de elevación de la enzima hepática. Pueden producirse múltiples recaídas y en el 3 a 20% de los casos, las recaídas ocurren con síntomas más leves (22).

Periodo de diseminación: Típicamente de 1 a 2 semanas, aunque los casos prolongados o recurrentes pueden continuar hasta 6 meses en una minoría de los pacientes (Koff, 1998; FDA, 2012).

Consecuencias: Casi todos los pacientes con hepatitis A se recuperan totalmente y adquieren inmunidad de por vida. No obstante, una proporción muy pequeña de casos pueden morir de hepatitis fulminante (WHO, 2016). Se han reportado casos de infecciones graves por VHA causando insuficiencia hepática aguda en niños. Sin embargo, esta forma de presentación es más común en la población de mediana edad, adultos mayores y personas con

enfermedad hepática crónica subyacente. La insuficiencia hepática aguda es también una complicación rara de la infección por VHA durante el embarazo (Koff, 1998; FDA, 2012).

#### **4. Virulencia e infectividad**

El órgano blanco del VHA es el hígado, al cual llega a través del torrente sanguíneo una vez que fue ingerido y que infectó el tracto gastrointestinal. En el hígado, el VHA se une a los receptores en la superficie de los hepatocitos, entra a éstos y se replica. El daño celular no es inmediato, se produce después de la replicación y liberación del virus. La respuesta inmune del huésped es responsable de destruir las células infectadas por el VHA y como consecuencia de este daño patológico, el hígado se inflama. Las partículas virales liberadas entran en el conducto biliar y pasan al tracto gastrointestinal, donde son eliminadas a través de las heces. La resistencia del VHA a la inactivación por las enzimas proteolíticas biliares e intestinales facilita la transmisión fecal-oral (FDA, 2012; FSANZ, 2013).

#### **5. Modo de transmisión**

El VHA se transmite principalmente por vía fecal-oral, esto es, cuando una persona no infectada ingiere alimentos o agua contaminados por las heces de una persona infectada (WHO, 2016).

A diferencia de la transmisión persona a persona, los brotes de infecciones por VHA generalmente ocurren por contaminación fecal de una fuente de alimento o agua. Los alimentos pueden contaminarse en sus áreas de crecimiento o durante el riego, usualmente al entrar en contacto con aguas contaminadas. Las verduras que crecen a ras de suelo y los moluscos crudos o mal cocidos, son unos de los alimentos más frecuentemente implicados en su transmisión. Los alimentos también pueden ser contaminados por los manipuladores de alimentos infectados. Los manipuladores de alimentos infectados pueden contaminar los alimentos directamente o contaminar las superficies en las que se preparan los alimentos. Un problema importante con los manipuladores de alimentos infectados es que a menudo no saben que constituyen un peligro, ya que la mayor eliminación fecal de VHA ocurre antes del inicio de los síntomas clínicos. Los establecimientos de alimentos con condiciones sanitarias deficientes y tratamiento y/o eliminación inadecuados de desechos humanos (aguas residuales), junto con prácticas de fabricación insatisfactorias, también pueden contribuir a la contaminación de los alimentos (Sattar et al., 2000; FDA, 2012; FSANZ, 2013; WHO, 2016)

La transmisión del VHA a través de sangre y productos sanguíneos es rara. El VHA está presente en la sangre de individuos infectados por aproximadamente un período de 2 semanas. Sin embargo, se han producido infección por VHA después de transfusión, principalmente en hemofílicos que recibieron concentrado de factor VIII derivado de plasma sanguíneo contaminado (FSANZ, 2013)

## 6. Incidencia de la enfermedad y datos de brotes

El VHA tiene una distribución mundial, sin embargo, la prevalencia de la infección está relacionada con la calidad del suministro de agua, el nivel de saneamiento y la edad del individuo infectado. De esta manera, se pueden distinguir zonas geográficas de nivel elevado, intermedio o bajo de infección por VHA, las cuales se describen a continuación (WHO, 2016).

### Zonas con altos niveles de infección

En los países en desarrollo con condiciones de saneamiento y prácticas de higiene deficientes, la mayoría de los niños (90%) han sufrido la infección antes de los 10 años. Los infectados durante la infancia no padecen síntomas visibles. Las epidemias son poco frecuentes porque los niños más mayores y los adultos suelen estar inmunizados. En estas zonas las tasas de morbilidad sintomática son bajas y los brotes epidémicos son raros.

### Zonas con niveles intermedios de infección

En los países en desarrollo, los países con economías en transición y las regiones con niveles desiguales de saneamiento, los niños suelen eludir la infección durante la primera infancia y llegan a la edad adulta sin inmunidad. Paradójicamente, esas mejoras de la situación económica y del saneamiento pueden traducirse en un aumento del número de adultos que nunca se han infectado y que carecen de inmunidad. Esta mayor vulnerabilidad en los grupos de más edad puede aumentar las tasas de morbilidad y produce grandes brotes epidémicos.

### Zonas con bajos niveles de infección

En los países desarrollados con buen nivel de saneamiento e higiene las tasas de infección son bajas. La enfermedad puede aparecer en adolescentes y adultos de los grupos de alto riesgo, como los consumidores de drogas inyectables, los hombres con relaciones homosexuales y las personas que viajan a zonas de alta endemicidad, así como en algunas poblaciones aisladas, como las comunidades religiosas cerradas. Sin embargo, cuando el virus se introduce en esos grupos de población, la buena higiene detiene la transmisión de persona a persona y los brotes se extinguen rápidamente.

En la Tabla 1 se detallan las tasas de notificación del virus Hepatitis A a nivel internacional.

### Situación Nacional

En Chile, la hepatitis A es una enfermedad endémica de declaración obligatoria. La incidencia de infección por VHA notificada en Chile en el año 2015 fue de 11,4 casos por 100.000 habitantes (2046 casos), un 57,3% más que el año anterior (7,6/100.000) (MINSAL, 2015). Valores que siguen aumentando, ya que a la semana epidemiológica N° 14 de 2017, a nivel nacional se notificó un total de 484 casos de VHA y sin especificación, con una tasa acumulada de 2,6 casos por cien mil habitantes. Estos datos muestran un aumento de un 19% respecto del mismo

período del año 2016, donde se presentó una tasa de 2,1 por cien mil habitantes (381 casos) (MINSAL, 2017a). Cabe mencionar que, en abril del 2017, después de una investigación realizada por la SEREMI de Salud Metropolitana respecto a los casos de Hepatitis A, se descartó que la principal causa se deba a malas condiciones sanitarias de alimentos, sino que se asocia en la mayoría de los casos a conductas sexuales (MINSAL, 2017b).

Tabla 1 Incidencia de Hepatitis A en el extranjero.

País	Periodo	Casos/100.000	Referencia
Australia	2016	0,4	(NNDS, 2017)
Nueva Zelanda	2011	1,0	(Lopez et al., 2016)
Estados Unidos	2015	0,4	(CDC, 2017)
Unión Europea	2014	3	(ECDPC, 2015)
Canadá	2015	0,5	(PHAC, 2017)

Las mayores tasas de Hepatitis A se presentan en los grupos etarios quinquenales, que van entre los 15 y los 39 años, quienes concentran el 80% del total de casos notificados para el 2017, pudiendo observarse que el 85% de los casos notificados en la región Metropolitana son hombres (MINSAL, 2017a).

## 7. Ocurrencia en alimentos

Por más de 40 años se han reconocido brotes de VHA transmitidos por alimentos, sin embargo, estos se informan con poca frecuencia, lo cual se debe a que el período de incubación de 2-6 semanas hace más difícil asociar la fuente de infección con un alimento en particular (Appleton, 2000).

Dentro de los alimentos que han estado implicados en brotes de VHA, se encuentran embutidos y sándwiches, frutas y jugos de frutas, leche y productos lácteos, verduras, ensaladas, mariscos y bebidas heladas (FDA, 2012).

Los tipos de alimentos más frecuentemente implicados en los brotes de VHA son los que se consumen crudos o sólo ligeramente cocidos, por ejemplo, mariscos o aquellos extensivamente manipulados antes del consumo, por ejemplo, la recolección y envasado de productos crudos en el campo y la preparación de sándwiches y ensaladas (Koopmans and Duizer, 2004).

Los moluscos bivalvos recogen nutrientes mediante el filtrado de partículas del agua. Si los moluscos se cultivan en agua contaminada con heces humanas, los moluscos pueden recoger y concentrar el VHA del agua a concentraciones 100 veces mayores que el agua circundante y puede persistir durante 7 días en ellos (Enriquez et al., 1992; Appleton, 2000; Moore, 2001). El VHA se ha detectado en muestras de ostras tomadas 2 meses después

del supuesto suceso de contaminación. Se cree que esto se debe a la recontaminación de las ostras debido a los sedimentos en el agua (Conaty et al., 2000). Por otra parte, se han hecho estudios de VHA en hortalizas de hojas verdes y berries, puesto que son otro grupo de alto riesgo al ser regadas con aguas que no siempre son limpias y al ser alimentos que se consumen crudos. Un mayor riesgo aún se ha descrito en berries, los cuales no pasan por procesamientos de lavado, desinfección o cocción previo durante el procesamiento primario/secundario (EFSA, 2014b, a).

## 8. Factores del hospedero que influyen en la enfermedad

A menos que hayan tenido una infección previa o vacunación, la población en general, independiente de su edad, es susceptible a la infección por VHA. La enfermedad es más leve en los niños menores de 6 años. Así, los riesgos son mayores en aquellas personas de mayor edad y no previamente expuestas (ESR, 2001; FDA, 2012).

Una única infección con VHA o la administración de la vacuna contra el virus previo a la exposición, confiere inmunidad por 14-25 años (Rebmann et al., 2017)

## 9. Dosis respuesta

No se conoce el número de partículas de VHA requeridas para causar infección, sin embargo, se presume que 10-100 partículas virales podrían ser causantes de infección (FDA, 2012) (20). De hecho, se ha sugerido que una sola partícula viral ingerida puede causar infección, sin embargo, la probabilidad de que esto ocurra es muy baja (Cliver, 1985) (25). Se ha estimado que en 1 mg de heces puede haber hasta 13.000 partículas de VHA infecciosas (Bidawid et al., 2000a)

## 10. Lecturas recomendadas y links de utilidad

Cook N, Rzesutka A (2006) Hepatitis viruses. Ch 11 In: Motarjemi Y, Adams M (eds) Emerging Foodborne Pathogens. Woodhead Publishing, Cambridge, p. 282-308.

FDA (2012) Bad bug book: Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook, 2nd ed, US Food and Drug Administration, Silver Spring, p. 154-158.

<http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/CausesOfIllnessBadBugBook/ucm2006773.htm>

Hollinger FB, Emerson SU (2007) Hepatitis A virus. Ch 27 In: Knipe DM, Howley PM (eds) Fields Virology. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 911-947. WHO (2016) Hepatitis A. World Health Organization, Geneva. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/es/>

## Referencias

- Abad, F.X., Pinto, R.M., Bosch, A., 1994. Survival of enteric viruses on environmental fomites. *Applied and Environmental Microbiology* 60, 3704-3710.
- Appleton, H., 2000. Control of food-borne viruses. *British medical bulletin* 56, 172-183.
- Bidawid, S., Farber, J., Sattar, S., 2000a. Contamination of foods by food handlers: experiments on hepatitis A virus transfer to food and its interruption. *Applied and environmental microbiology* 66, 2759-2763.
- Bidawid, S., Farber, J., Sattar, S., Hayward, S., 2000b. Heat inactivation of hepatitis A virus in dairy foods. *Journal of Food Protection* 63, 522-528.
- Butot, S., Putallaz, T., Sanchez, G., 2008. Effects of sanitation, freezing and frozen storage on enteric viruses in berries and herbs. *International journal of food microbiology* 126, 30-35.
- CDC, 2017. Surveillance for Viral Hepatitis – United States, 2015.
- Cliver, D., 1985. Vehicular transmission of hepatitis A. *Public health reviews* 13, 235.
- Conaty, S., Bird, P., Bell, G., Kraa, E., Grohmann, G., McAnulty, J., 2000. Hepatitis A in New South Wales, Australia, from consumption of oysters: the first reported outbreak. *Epidemiology and Infection* 124, 121-130.
- Croci, L., De Medici, D., Scalfaro, C., Fiore, A., Toti, L., 2002. The survival of hepatitis A virus in fresh produce. *International journal of food microbiology* 73, 29-34.
- Deboosere, N., Legeay, O., Caudrelier, Y., Lange, M., 2004. Modelling effect of physical and chemical parameters on heat inactivation kinetics of hepatitis A virus in a fruit model system. *International journal of food microbiology* 93, 73-85.
- ECDPC, 2015. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2015. Hepatitis A. Stockholm: ECDC, 2016.
- EFSA, 2014a. Scientific Opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 2 (Salmonella and Norovirus in berries). *EFSA Journal* 12, 95.
- EFSA, 2014b. Scientific Opinion on the risk posed by pathogens in food of non-animal origin. Part 2 (Salmonella and Norovirus in leafy greens eaten raw as salads). 12 3.
- Enriquez, C.E., Hurst, C.J., Gerba, C.P., 1995. Survival of the enteric adenoviruses 40 and 41 in tap, sea, and waste water. *Water Research* 29, 2548-2553.
- Enriquez, R., Frösner, G.G., Hochstein-Mintzel, V., Riedemann, S., Reinhardt, G., 1992. Accumulation and persistence of hepatitis A virus in mussels. *Journal of medical virology* 37, 174-179.
- ESR, 2001. Hepatitis A virus. Ministry for Primary Industries, New Zealand.
- FDA, 2012. Bad bug book: Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. Silver Spring US Food and Drug Administration.
- FSANZ, 2013. Agents of Foodborne Illness. 2nd ed, Food Standards Australia New Zealand, Canberra.
- Koff, R.S., 1998. Hepatitis A. *Lancet* 351.
- Koopmans, M., Duizer, E., 2004. Foodborne viruses: an emerging problem. *International journal of food microbiology* 90, 23-41.

- Lopez, L., Roos, R., Cressey, P., Horn, B., 2016. Foodborne Disease in New Zealand 2015. In: Industries, M.f.P. (Ed.), New Zealand.
- Mbithi, J.N., Springthorpe, V.S., Boulet, J.R., Sattar, S.A., 1992. Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *Journal of Clinical Microbiology* 30, 757-763.
- McCausland, K., Bond, W., Bradley, D., Ebert, J., Maynard, J., 1982. Survival of hepatitis A virus in feces after drying and storage for 1 month. *Journal of clinical microbiology* 16, 957-958.
- Millard, J., Appleton, H., Parry, J., 1987. Studies on heat inactivation of hepatitis A virus with special reference to shellfish: Part 1. Procedures for infection and recovery of virus from laboratory-maintained cockles. *Epidemiology and infection* 98, 397-414.
- MINSAL, 2015. Hepatitis A y Hepatitis viral sin otra especificación. Situación epidemiológica, enero-diciembre 2015.
- MINSAL, 2017a. Boletín Epidemiológico Trimistral de Hepatitis A y viral sin especificación. Boletín Epidemiológico Trimestral 1113.
- MINSAL, 2017b. Casos de Hepatitis A en la Región Metropolitana se produjeron mayoritariamente por conductas sexuales. Ministerio de Salud.
- Moore, J., 2001. An introduction to the invertebrates. Cambridge University Press New York, United States of America.
- NNDS, 2017. National Notifiable Diseases Surveillance System.
- Normann, A., Badur, S., Önel, D., Kilic, A., Sidal, M., Larouzé, B., Massari, V., Müller, J., Flehmig, B., 2008. Acute hepatitis A virus infection in Turkey. *Journal of medical virology* 80, 785-790. 9
- PHAC, 2017. Public Health Agency of Canada. Canadian notifiable disease surveillance system count of reported cases of disease over time in Canada (Hepatitis A).
- Rebmann, T., Baskin, C.R., Loux, T.M., Wakefield, M., 2017. Uptake and attitudes regarding hepatitis A vaccine among childcare centre staff, administrators, and parents. *Public Health* 142, 152-158.
- Rzeżutka, A., Cook, N., 2004. Survival of human enteric viruses in the environment and food. *FEMS Microbiology Reviews* 28, 441-453.
- Sattar, S.A., Tetro, J., Bidawid, S., Farber, J., 2000. Foodborne spread of Hepatitis A: Recent Studies on Virus Survival, Transfer and Inactivation. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 11, 159-163.
- Scholz, E., Heinrich, U., Flehmig, B., 1989. Acid stability of hepatitis A virus. *Journal of General Virology* 70, 2481-2485.
- Shieh, Y.C., Stewart, D.S., Laird, D.T., 2009. Survival of hepatitis A virus in spinach during low temperature storage. *Journal of food protection* 72, 2390-2393.
- WHO, 2016. Hepatitis A. Fact sheet N°328.
- Ye, K., Manzano, M., Muzzi, R., Gin, K.Y.-H., Saeidi, N., Goh, S.G., Tok, A.I.Y., Marks, R.S., 2017. Development of a chemiluminescent DNA fibre optic genosensor to Hepatitis A Virus (HAV). *Talanta* 174, 401-408.

-0-