

# ***Fusobacterium nucleatum* un comensal puente con otros microorganismos patógenos de la periodontitis**

## ***Fusobacterium nucleatum* a commensal bridge with other pathogenic Microorganisms of periodontitis**

Donald Ramos-Perfecto<sup>1ac</sup>, Luis Maita Véliz<sup>1,b</sup>, César Piscoche-Botello<sup>1</sup>

### RESUMEN

El objetivo de esta revisión es determinar las características más relevantes de *Fusobacterium nucleatum*, el cual, es un microorganismo comensal de la cavidad bucal, su capacidad de actuar como puente entre colonizadores iniciales y tardíos en la formación del biofilm dental es conocida, pero sumado a su gran capacidad de colonizar, invadir y activar citocinas proinflamatorias, le dan gran importancia para su accionar como patógeno local como a distancia, ya que se ha podido aislar en diferentes tejidos y órganos del cuerpo humano. La metodología de recolección y obtención de información para el desarrollo de la revisión, se basa en artículos de relevancia en el tema, obtenidos, de bases de datos científicas como: PubMed, Hinari, Wiley, Scielo, entre otras. En esta revisión se trató de describir y comprender un poco más de esta bacteria, que forma parte del complejo naranja, según Socransky. Concluyendo que este microorganismo es de relevancia en la patogénesis de las enfermedades periodontales.

**Palabras clave:** *Fusobacterium nucleatum*; Factores de virulencia; Diagnóstico; Tratamiento. (Fuente: DeCS BIREME)

### ABSTRACT

The objective of this review is to determine the most relevant characteristics of *Fusobacterium nucleatum*, which is a commensal microorganism of the oral cavity, its ability to act as a bridge between early and late colonizers in the formation of dental biofilm is known, but in addition its great capacity to colonize, invade and activate pro-inflammatory cytokines, give it great importance for its action as a local and distant pathogen, since it has been isolated in different tissues and organs of the human body. The methodology for collecting and obtaining information for the development of the review is based on relevant articles on the subject, obtained from scientific databases such as: PubMed, Hinari, Wiley, Scielo, among others. This review tried to describe and understand a little more about this bacterium, which is part of the orange complex, according to Socransky. Concluding that this microorganism is of relevance in the pathogenesis of periodontal diseases.

**Key words:** *Fusobacterium nucleatum*; Virulence factors; Diagnosis; Treatment. (Source: MeSH NLM)

**Recibido:** 1 de agosto de 2020

**Aprobado:** 2 de octubre de 2020

**Publicado:** 07 de octubre de 2020

<sup>1</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Magíster en Microbiología

<sup>b</sup> Doctor en Odontología

<sup>c</sup> Doctor en Estomatología

#### Correspondencia:

Donald Ramos Perfecto

Correo electrónico: dramosp@unmsm.edu.pe

Dirección: Ciudad universitaria UNMSM, Av. German Amezaga 375, Lima, Perú

Este es un artículo Open Access distribuido bajo la licencia Creative Commons Atribución-No Comercial- Compartir Igual 4.0



**Citar como:** Ramos Perfecto D, Maita Veliz L, Piscoche Botello C. *Fusobacterium nucleatum* un comensal puente con otros microorganismos patógenos de la periodontitis. KIRU. 2020; 17(4): 230-236. https://doi.org/10.24265/kiru.2020.v17n4.8

## INTRODUCCIÓN

Es un microorganismo comensal de la cavidad bucal, su capacidad de coexistir con diversos patógenos periodontales <sup>(1)</sup>, así como ser un puente entre colonizadores primarios y secundarios la hacen un microorganismo versátil. Se ha podido aislar de los diversos ecosistemas primarios de la cavidad bucal <sup>(2)</sup>. Su típica morfología similar a un huso con bordes anteriores como son los reconocidos en la microscopía <sup>(2)</sup>. Por su naturaleza son patógenos de moderada actividad en las lesiones periodontales <sup>(2,3)</sup> siendo clasificado por Socrasky en el complejo naranja <sup>(4)</sup>.

*Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) puede habitar la cavidad bucal pero su capacidad de diseminarse ha podido ubicarse en diferentes regiones extrabucales asociado a diversas patologías severas como; el parto prematuro <sup>(5)</sup>, apendicitis <sup>(6)</sup>, endocarditis <sup>(7)</sup>, abscesos <sup>(8)</sup>, osteomielitis <sup>(9)</sup>, cáncer colorrectal <sup>(10-12)</sup> entre otras.

La revisión tuvo como base, libros y artículos científicos de diferentes idiomas como; inglés, portugués y español de relevancia en la identificación de las características más importantes del microorganismo, siendo buscados por las palabras: taxonomía, factores de virulencia, diagnóstico, susceptibilidad, entre otras. Para la búsqueda de información se utilizaron bases de datos como: PubMed, Hinari, Wiley, Scielo, entre las principales.

## Taxonomía

*F. nucleatum* es una especie que pertenece a la familia *Bacteroidaceae* <sup>(2)</sup>, del género *Fusobacterium*, entre las especies más importantes de este género, se pueden mencionar a: *F. necrophorum* (asociado a patología extrabucales), *F. mortiferum* (ratones), *F. simiae* (macacos), *F. equinum* (caballos), *F. spp* (cocodrilos). Su nombre proviene por su forma de huso, bacilar y de una estructura nuclear (gránulos intracelulares) visto frecuentemente en preparados de microscopía electrónica. La especie *F. nucleatum*, tiene cinco subespecies que son; ss. *Animals*, ss. *fusiforme*, ss. *nucleatum*, ss. *polymorphum*, y ss. *vincentii* <sup>2,13</sup>, siendo una de las cepas más mencionadas en estudios la ATCC 25586 de *F. nucleatum*.

## Características generales

*F. nucleatum* es un bacilo fusiforme de bordes redondeados, no esporulado, no motil, Gram negativo, con una longitud aproximada de 5 a 25 µm de largo, presenta un contenido de G + C de 27 a 28 mol% y su genoma presenta cerca de  $2,4 \times 10^6$  bp <sup>(2,14)</sup>.

Es un microorganismo anaerobio, pero puede crecer hasta con una presencia de oxígeno de 6%, teniendo como producto más común de su metabolismo al ácido butírico, proveniente del catabolismo de péptidos y aminoácidos como aspartato, glutamato, histidina y lisina, así como una actividad sacarolítica moderada o escasa. Esta característica junto con sus constituyentes lipídicos, marcan una diferencia con otras especies de *Fusobacterium*. Así también *F. nucleatum* no presenta actividad sialidasa <sup>(14-16)</sup>.

## Factores de Virulencia:

### Fad A

Es considerada el mayor factor de virulencia de relevancia en *F. nucleatum*, ubicada en la membrana externa de su pared celular, la cual permite adhesión a la célula huésped, participando en la colonización bacteriana. Este microorganismo invade células epiteliales y endoteliales, siendo la adhesina esencial para la colonización, diseminación, invasión y evasión de la defensa del huésped así como induce una respuesta inmune por parte del huésped <sup>(13,17)</sup>.

FadA, se puede encontrar en dos formas, la pre FadA completa que consta de 129 residuos de aminoácidos y la FadA madura secretada (mFadA) que consta de 111 residuos de aminoácidos. Tanto la pre FadA y la mFadA forman un complejo activo (FadAc) que sirve para la unión e invasión a la célula huésped. FadA está presente en las formas patógenas de *Fusobacterium*, como *F. nucleatum* y *F. periodonticum*, ausente en la mayoría de especies de este microorganismo, siendo así que la FadA es un buen marcador para identificar estas formas agresivas <sup>(13)</sup>.

Así también FadA, se ha identificado con mayor frecuencia en muestras de biofilm dental, de pacientes con gingivitis o periodontitis, que en sanos. También de esta adhesina se ha podido determinar que su gen *fadA* se eleva a medida que hay cambios anormales en el tejido del

colon, así esta más presente en adenomas que en tejido normal y en carcinomas que en adenomas de colon<sup>(11)</sup>.

Su capacidad invasiva se da porque la FadA, se une a moléculas de unión celular como las cadherinas, así FadA se une a la cadherina VE en las células endoteliales y las cadherinas E en las células del cáncer epitelial y colorrectal. La unión a la cadherina VE, genera una migración de la unión célula – célula a los compartimentos intracelulares, lo que genera un aumento de la permeabilidad del endotelio, produciéndose una invasión directa hacia la célula huésped, pudiendo ingresar no solo *F. nucleatum*, sino otras cercanas a ella facilitando la invasión intracelular de otras especies (*Streptococcus cristatus*, *E. coli*)<sup>(11, 13)</sup>.

### Producción de enzimas hidrolíticas y proteolíticas

*F. nucleatum* produce hialuronidasa y condroitinasa, que estaría degradando la matriz del tejido conectivo, aunque con una capacidad limitada, ya que depende de otras bacterias proteolíticas que le proporcionarían una fuente de aminoácidos. Así también produce proteasas como una enzima tipo tripsina y/o quimiotripsina, elastasas, dipeptidil-peptidasa o aminopeptidasas, que degradarían proteínas o sustratos sintéticos<sup>(15)</sup>. La serina proteasa de *F. nucleatum* estaría induciendo un daño al tejido del huésped así como la degradación de Ig A generando al mismo tiempo un mecanismo que le permite adquirir nutrientes<sup>(18)</sup>.

### Lipopolisacáridos (LPS)

Su LPS estaría estimulando la secreción de citocinas proinflamatorias de IL-8 en macrófagos. Así también estaría aumentando la actividad de la fosfolipasa C y D que contribuirían a la mayor presencia de P<sub>G</sub> E-2 (prostaglandina E-2) y este mediador inflamatorio está relacionado con la pérdida ósea alveolar del periodonto<sup>(15)</sup>.

El LPS de *F. nucleatum* está formado por un polisacárido de Ag O, un oligosacárido central y un lípido A. Sea podido identificar al ácido siálico como un componente de la repetición del Ag O, aunque no está muy bien definido su accionar, el LPS sializado pudiera interferir en la respuesta inmune, ya que la sialidación puede bloquear el ataque del complemento sérico, así también causaría una inmunosupresión mediante la

activación de receptores similares a la Ig G, que se une al ácido siálico, evitando la correcta vigilancia inmunológica del huésped<sup>(19)</sup>.

### Proteína FomA

Es una porrina ubicada en la membrana externa de la pared celular, con un peso molecular de 40 kDa, participando en los mecanismos de coagregación bacteriana y la formación de la biopelícula microbiana<sup>(20,21)</sup>. Su presencia induce un incremento de anticuerpos Ig A mucosal y de Ig G. La FomA se une a la estaterina, una proteína salival que se adhiere muy bien a la superficie dura como el esmalte dental, su capacidad de unirse a un aminoácido específico de estaterina YQPVE podría conducir, la adhesión, colonización e interacción con bacterias tempranas y tardías formadoras del biofilm dental<sup>(22)</sup>.

### Capacidad inductora-inflamatoria

*F. nucleatum* es un potente estimulador de citocinas inflamatorias, como IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Así también al unirse con las células NK (Natural Killer) activa una respuesta inflamatoria implicada en la enfermedad periodontal. Este microorganismo en condiciones de disbiosis (periodontitis) se vuelve un patógeno agresivo a distancia, ya que puede diseminarse fuera de la cavidad bucal. Así se ha podido identificar a *F. nucleatum* en células de cáncer colorrectal, activando una respuesta inflamatoria, así como genes oncogénicos y *Wnt* que son característicos de la tumorigenesis<sup>(23)</sup>.

En relación al cáncer de colorrectal se ha determinado que *F. nucleatum* podría estar relacionado con la recurrencia de la patología, después de la quimioterapia, ya que estaría activando la autofagia de la célula infectada, de esta forma estaría disminuyendo la muerte celular inducida por la quimioterapia. Esta relación estaría correlacionando la abundancia de *F. nucleatum* y el pronóstico del tratamiento<sup>(12)</sup>.

### Capacidad coagregativa

Los estudio acerca de *F. nucleatum* la han considerado una bacteria mutualista/ comensal, ya que ayuda a unas y de ellas también recibe algún beneficio. En todo caso es un puente que permite enlazar colonizadores tempranos con los tardíos en el biofilm dental, entre ellas a patógenos como *Porphyromonas gingivalis*. Por lo que haría una especie de sinergia con

*Tannerella forsythia* y especies de *Streptococcus* <sup>(12,13)</sup>. Así también se coagrega con *Streptococcus sanguis* colonizador pionero del biofilm dental, formando un conglomerado llamado mazorca de maíz <sup>(24)</sup>. En esta capacidad de coagregación tiene mucha importancia una adhesina llamada RadD de *F. nucleatum*, que se une a la adhesina SapP de *Streptococcus mutans* para mediar una coagregación conjunta, así también media la unión a levaduras como *Candida*, participando de forma muy activa en la formación del biofilm dental.

### Capacidad de diseminación a distancia

Es un mecanismo que no está muy claro, pero este sería por la vía hematológica, su presencia en muestras clínicas de una variedad de enfermedades como; apendicitis, abscesos cerebrales, osteomielitis, pericarditis, corioamnionitis (gestantes) y otras, da a entender su capacidad de unirse e invadir una diversidad de células, donde estaría implicada la adhesina FadA. Así por ejemplo en el embarazo, la infección placentaria por *F. nucleatum* podría generar un parto prematuro, ya que esta bacteria podría invadir células endoteliales umbilicales humanas y localizados en dicho lugar generar una respuesta inflamatoria <sup>(12)</sup>.

### Fisiopatología

*F. nucleatum* está presente en la cavidad bucal como un comensal, su presencia en el biofilm subgingival, como un elemento de enlace para poder poblar de especies patógenas la biopelícula sería una de sus particularidades, así como la presencia de la adhesina FadA, su mayor factor de virulencia, en la colonización e invasión, son los dos mecanismos de mayor importancia, que hacen de este microorganismo participe de los procesos de las enfermedades periodontales. El incremento de su presencia en patologías tan severas como la periodontitis, estarían indicando una participación de relevancia en estos cuadros, así su capacidad de activar la respuesta inflamatoria podría llevar a una mayor destrucción del periodonto con la cronicidad de la enfermedad. Si bien es cierto que no forma parte del complejo rojo, que según Socransky es el grupo más agresivo en la periodontitis, esta bacteria participaría posicionándolas en el biofilm gingival, para que puedan desarrollar toda su actividad patogénica. En relación a su capacidad de diseminación, un factor de virulencia a destacar a nivel extrabucal,

ya que esta estaría relacionada con una variedad de patologías o enfermedades, pero la que más destaca por su gravedad es la asociada al cáncer colorrectal, ya que *F. nucleatum* se ha podido aislar de biopsias de cáncer colorrectal y de muestras de heces de estos pacientes oncológicos, donde se estaría dando la implicancia de asociación de *F. nucleatum* y la tumorigénesis colorrectal. *F. nucleatum* estaría llegando a dicha región por vía oral (bucal-gastrointestinal) o hematológica <sup>12</sup>. Así también esta bacteria tiene una gran capacidad de inducir una respuesta tumorigénica, ya que al bloquear con un péptido sintético la unión FadA con la E-cadherina, esta neutraliza la respuesta tumorigénica, dando a entender que este proceso maligno, requiere la internalización de FadA, en las células cancerosas, activando la respuesta inflamatoria <sup>(13)</sup>.

### Aislamiento

En la cavidad bucal *F. nucleatum* se ha podido aislar en gran cantidad de la bolsa periodontal, pero también se ha podido recuperar de la lengua, saliva, amígdala <sup>2</sup>, abscesos, sangre entre otros. Así también se ha podido encontrar en patologías como otitis, sinusitis, abscesos periamigdalinos y extras bucales. Para su aislamiento se ha podido elaborar diversos medios de cultivo selectivos, destacando el medio CVE (agar, cristal violeta, eritromicina), este medio tiene tripticasa al 1%, extracto de levadura al 0,5%, sangre de oveja al 5%, principalmente y como agentes inhibidores al cristal violeta y eritromicina a unas concentraciones de 4 y 5 µg/mL respectivamente <sup>(25)</sup>.

El medio CVE una vez sembrada la muestra tiene que ser incubado a 37°C por 5 días en una atmósfera de anaerobiosis ( 80% N<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub> y 10% H<sub>2</sub> ). En este medio se puede observar el crecimiento de dos formas de colonias de *F. nucleatum*. La primera o tipo I, tiene un diámetro de 2 mm, transparente, de consistencia blanda, redondas y de color azul. En el tipo II, tiene un diámetro de 1 a 2 mm, transparente, redondo o irregular, de color azul con un aspecto moteado en la colonia <sup>(25)</sup>. Otro medio de posible uso para el aislamiento de *F. nucleatum*, es el medio TSBV (agar tripticasa soya, suero de caballo, bacitracina, vancomicina), previa a la siembra, la muestra de biofilm subgingival es diluida en un medio VMG-I (Viability-Maintaining Microbiostatic Medium I),

tomando un inóculo de 0,1 mL de la dilución para hacer la siembra en este medio. La incubación se hace en condiciones anaerobias (90% N<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>) a 37% por 4 días <sup>(26)</sup>.

En este medio *F. nucleatum* crece formando colonias de apariencia granular, bordes enteros, convexas, con un diámetro de 3 a 4 mm, que son fácilmente removidos es decir no son muy adheridas al medio.

*F. nucleatum* reacciona de forma negativa a la coloración Gram, son catalasa negativa, H<sub>2</sub>S negativo, lipasa negativa e indol positivo. Se pueden hacer pruebas bioquímicas de fermentación de carbohidratos (glucosa, galactosa, lactosa, sacarosa y fructosa) para su identificación en su condición de cepa <sup>(26)</sup>.

Pruebas moleculares pueden realizarse para la identificación de *F. nucleatum*, como la PCR (reacción en cadena de polimerasa), la cual tiene una gran especificidad y sensibilidad para detectar este microorganismo de muestras de biofilm subgingival <sup>(27,28)</sup>.

## Tratamiento

*F. nucleatum* es un microorganismo anaerobio estricto Gram negativo, sensible a una variedad de antibióticos como; clindamicina, metronidazol y β- lactámicos a excepción de la penicilina <sup>(12)</sup>, además antibióticos con efecto eficaz son imipenem y cloranfenicol entre otros <sup>(2,29)</sup>. Así también presenta una sensibilidad reducida o resistente a vancomicina, neomicina, eritromicina, amoxicilina, ampicilina y fenoximetilpenicilina. Se ha podido identificar cepas de *F. nucleatum* productoras de penicilinasas.

El antimicrobiano que se ha utilizado como adjunto en el tratamiento de las patologías periodontales donde prolifera *F. nucleatum*, es la tetraciclina, doxiciclina o la minociclina, antimicrobianos inhibidores de la síntesis proteica, que tienen amplio espectro y son bacteriostáticos <sup>(2)</sup>.

Los antibióticos pueden usarse de forma local, en fibras impregnada con tetraciclina y en forma de gel con metronidazol, contra bacteria periodontopatógenas entre ellas *F. nucleatum*. Así también la clorhexidina ha demostrado su efecto contra esta bacteria, en estudio clínicos de corto y larga data. Otra buena opción de uso de antimicrobianos es hacer combinaciones

como la de amoxicilina más metronidazol, para el tratamiento de bacterias en la bolsa periodontal <sup>(2)</sup>.

En relación a *F. nucleatum* y su sensibilidad a los antimicrobianos, algunos estudios han tenido resultados, negativos, donde el nivel de resistencia de este microorganismo a amoxicilina y metronidazol es alto, ya que esta bacteria tendría cepas productoras de betalactamasas <sup>(30)</sup>. Otros estudios han determinado que *F. nucleatum* es resistente al metronidazol, 25% sensible a clindamicina y 100% sensible a tetraciclina <sup>(31)</sup>.

En relación a algunos estudios evaluando el efecto antibacteriano de productos naturales como el aceite esencial de *Citrus reticulata*, han dado resultados antibacteriano sobre este microorganismo, proponiéndose como una alternativa para el control de esta bacteria y de uso como complemento de la terapia periodontal <sup>(32)</sup>.

Se han propuestos el uso de vacunas contra la molécula FomA de *F. nucleatum*, con la finalidad de reducir o controlar el mal aliento o halitosis, ya que esta bacteria por su capacidad degradadora de compuestos proteicos (cisteína o metionina) estarían generando productos como SH<sub>2</sub> y metilmercaptano <sup>(12,16)</sup>.

En relación a otras patologías no periodontales, como el cáncer colorectal. Sea podido identificar que la colonización abundante de *F. nucleatum* en el colon (intestino grueso), puede condicionar el desarrollo de adenomas o adenocarcinomas, así como acelerar la carcinogénesis. Así la molécula FadA, considerado el mayor factor de virulencia de esta bacteria, en estos pacientes con estas patologías, pueden incrementarse de 10 a 100 veces que en individuos sanos. Así en pacientes con cáncer de este tipo, mostraban una abundante presencia de *F. nucleatum* y que al recibir tratamiento con metronidazol se redujo los volúmenes tumorales, pero también hay que tener en cuenta que las bacterias anaerobias tienen a mejorar la respuesta a quimioterápicos. De esto se propone que tratamientos dirigidos a ciertos factores de virulencia (tratamiento antivirulencia) podría ser una opción a futuro, ya que en el caso de *F. nucleatum*, su adhesina Fap2 estaría comprometido en promover el enriquecimiento (mayor presencia) <sup>(12)</sup> de *F. nucleatum* en los tejidos tumorales <sup>(12)</sup>.

Así también se ha propuesto que la identificación de FadA sería muy importante en el diagnóstico y futuro tratamiento de esta patología oncológica. En la misma mira, está el utilizar péptidos que puedan bloquear al *F. nucleatum*, lo cual sería de mucha utilidad para controlar la formación de biofilm dental, como la colonización e invasión de las células del colon<sup>(11)</sup>.

Novedosos procedimientos para controlar los cuadros infecciosos periodontales asociados a microorganismos como el *F. nucleatum* se vienen estudiando, procesos moleculares que estarían viendo las vías inmunológicas y su desencadenamiento en la liberación de mediadores inflamatorios causantes de daño periodontal, así conceptos como el abordaje de algunos pasos de la respuesta inmune para bloquear la liberación de citoquinas sumamente agresivas en procesos crónicos como la periodontitis podrían ser una opción. Por ejemplo el estudio de los inflamasomas, complejos multiproteicos ensamblados en la célula huésped en respuesta a una infección bacteriana, pueden generar la liberación de citocinas proinflamatorias o generar un estrés celular que puede llevar a la muerte celular llamada piroptosis. Así estudios en modelos de animales sobre el inflamasoma NLRP3 en células murinas de macrófagos y epiteliales gingivales en respuesta al *F. nucleatum*, conducen a la piroptosis y secreción de IL1 $\beta$ / IL-18, y como ya es muy estudiado la IL.1 $\beta$  es una de las mayores mediadoras de la inflamación asociado al daño periodontal. Por tanto procedimientos nuevos en el tratamiento bloqueando o alterando estas vías de conexión podrían servir como posible tratamiento en el futuro<sup>(18)</sup>.

### Conclusiones

*F. nucleatum* es un microorganismo con gran capacidad de interactuar con otros microorganismos de gran importancia en la patogénesis de la periodontitis, pudiendo actuar de forma sinérgica generando una mayor gravedad de la lesión. Así también su facultad de adhesión está principalmente relacionada a la proteína FadA, molécula que sería su mayor factor de virulencia.

**Contribución de autoría:** DRP, LMV, CPB diseñaron la estructura del artículo, recopilaron

y analizaron la información. Redactaron y aprobaron el artículo.

**Financiamiento:** propio

**Conflicto de interés:** Los autores declararon no tener conflicto de interés

### REFERENCIAS

- Haffajee A, Socransky S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1994;5:78-111.
- Bolstand A, Jensen H, Bakken V. Taxonomy, Biology and Periodontal aspect of *Fusobacterium nucleatum*. *Clin Microbiol rev*. 1996;9(1):55-71.
- Hurtado A, Bojorquez Y, Montaña M, López J. Bacterias asociadas a enfermedades periodontales. *Oral*. 2016;17(54):1374-1378.
- Socransky S, Haffajee A. Dental biofilm: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002;28:12-55.
- Wang X, Buhimschi CS, Temoin S, Bhandari V, Han YW, Buhimschi IA. Comparative Microbial Analysis of Paired Amniotic Fluid and Cord Blood from Pregnancies Complicated by Preterm Birth and Early-Onset Neonatal Sepsis. *PLoS ONE* 2013;8(2):e56131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056131>.
- Swidsinski A, Dorffel Y, Loening V, Theissing F, Recker J, Ismail M, et al. Appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum* / *necrophorum*. *Gut*. 2011;60(1):34-40.
- Varela L, Miguelena J, Cobo J, Romero J. Endocarditis por *Fusobacterium nucleatum*. *Rev Colom. Cardiol*. 2017;24(5):539-540.
- Jayasimhan D, Wu L, Huggan P. *Fusobacterium* liver abscess: a case report and review of literature. *BMC Infect Dis*. 2017; 17:440. DOI: 10.1186 / s12879-017-2548-9
- Mediavilla-Santos L, Fernández-Mariño J, Sánchez-Somolinos M, Vicente-Herrera E, Díaz -Mauriño J, Marin-Martin M. Espondilodiscitis por *Fusobacterium nucleatum*: nueva forma de diagnóstico. *Acta Ortopédica Mexicana*. 2014;28(4): 248-252.
- Fukugaiti M, Ignacio A, Fernandes M, Ribeiro U, Nakano V, Avila campos M. High occurrence of *Fusobacterium nucleatum* and *Clostridium difficile* in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients. *Braz J Microbiol*. 2015;46(4):1135-1140.
- Zerón A, Porras D. *Fusobacterim nucleatum* ¿un patógeno periodontal promotor de

- carcinogénesis colorrectal?. Revista ADM. 2016;73(6):280-285.
12. Brennann C, Garrett W. *Fusobacterium nucleatum* –symbiont, opportunist and oncobacterium. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):156-166.
  13. Han Y. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. Curr Opin Microbiol. 2015;0:141-147. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.013
  14. Marsh P. Microbiología Oral. 5ta ed. Gran Bretaña: Elsevier/Amolca; 2011.
  15. Eley B. Periodoncia. 1a ed. London: Elsevier España; 2012.
  16. Liebana J. Microbiología Oral. 2da ed. Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana de España; 2002.
  17. Han Y, Ikegami A, Rajanna CH, Kawsar H, Zhou Y, Li M, et al. Identification and Characterization of a Novel adhesin unique to Oral *Fusobacteria*. J Bacteriol. 2005;187(15):5330-5340.
  18. Queiroz K, Coutinho C, Coutinho-Silva R. Immunological Pathways Triggered by *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*: Therapeutic possibilities. Mediators Inflamm. 2019; 72411312. DOI: 10.1155/2019/7241312
  19. Z Vinogradov E, San Miguel F, Homma K, Sharma A, Cox . Structure of the LPS-O chain form *Fusobacterium nucleatum* strain 10953, containing sialic acid. Carbohydr Res. 2017;440-441:38-42.
  20. Liu P, Huang I, Shu C, Huang C. Halitosis vaccines targeting FomA a biofilm-brigging protein of *Fusobacterium nucleatum*. Curr mol med. 2013;13(8):1358-1367.
  21. Bolstad A, Hogh B, Jensen H. Molecular characterization of a 40 KDa outer membrane protein , FomA, of *Fusobacterium periodonticum* and comparison with *Fusobacterium nucleatum*. Oral Microbiol Immunol. 1995;10(5):257-264.
  22. Nakagaki H, Sekine Sh, terao Y, toe M, Tanaka M, Ito H, et al. *Fusobacterium nucleatum* envelope protein FomA is immunogenic and binds to the salivary statherin-derived peptide. Infec Immun. 2010;78(3):1185-1192.
  23. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin. Cell Host Microbe. 2013;14:195–206.
  24. Lancy P, Dirienzo J, Appelbaum B, Rosan B, Holt C. Corncob formation between *Fusobacterium nucleatum* and *Streptococcus sanguis*. Infec Immun. 1983;40(1);303-309.
  25. Walker C, Ratliffe D, Muller D, Mandell R, Socransky S. Medium for selective isolation of *Fusobacterium nucleatum* from human periodontal Pockets. J Clin Microbiol. 1979;10(6):844-849.
  26. De Joao V, Avila-Campos M. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Fusobacterium nucleatum* en biopelículas subgingivales de pacientes brasileños con y sin enfermedad periodontal: comparación de dos métodos de detección. Odontol Sanmarquina. 2018;21(4):268-277.
  27. Avila-Campos M, Rivera I, Nakano V. Genetic diversity of oral *Fusobacterium nucleatum* isolated from patients with different clinical conditions. Rev Inst Medicina Trop S Paulo. 2006;48(2):59-61
  28. Badanian A, Ponce de Leon E, Rodriguez L, Bascuas T, Capo C, Battle A, et al. Detección de patógenos de una población con periodontitis agresiva en Uruguay mediante metodología convencional y molecular. Odontostomatología. 2018; 20(32):68-77.
  29. López-Urrutia L, de Frutos M, Oteo J, Eiros J. Vigilancia de la sensibilidad antibiótica de anaerobios Gramnegativos: RedMiva 2010-2016. Enferm Infec Microbiol Clin. 2018;36(3):198-202.
  30. Upegui L, Molina D. Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos anaerobios aislados de infecciones endodónticas primarias a Amoxicilina y Metronidazol y su asociación con los parámetros clínicos: serie de casos. Int J Odontostomat. 2016;10(1).149-159.
  31. Cárdenas T. Estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos de patógenos periodontales. Act Odontol Venez. 2008;46(3):273-277.
  32. Pardo C, Monsalvez G, Erira A, Espinoza Y, Jaramillo G. Efecto antimicrobiano del aceite esencial de *Citrus reticulata* sobre *Fusobacterium nucleatum* asociada a enfermedad periodontal. Rev Colomb Biotecnol. 2017;19(2):7-14.

Donald Ramos Perfecto  
dramosp@unmsm.edu.pe

Luis Maita Veliz  
lmaitav@unmsm.edu.pe

Cesar Piscoche Botello  
cpiscocheb@unmsm.edu.pe

 <http://orcid.org/0000-0001-5870-3962>

 <https://orcid.org/0000-0003-0672-9356>

 <http://orcid.org/0000-0003-0003-3796>