

Caracterización de la microbiota oral y su relación con el estado dental y periodontal, en niños y adolescentes con fisura labiopalatina no sindrómica

Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis

Bustos A 1, Eras M 1, Bernal M 2, Escobar F 3, Suárez A 4

1. Odontólogas, Residentes Posgrado de Odontopediatria, Pontificia Universidad Javeriana.
2. Odontóloga, Especialista en Estomatología Pediátrica, Universidad Nacional de Colombia, Especialista en gerencia en salud, Universidad Santo Tomás de Aquino, Docente postgrado PUJ.
3. Odontóloga, Especialista en periodoncia, Pontificia Universidad Javeriana, Ms© Educación, Docente posgrado PUJ.
4. Odontóloga, Especialista en epidemiología, Universidad El Bosque. Ms© Salud. Pública. Docente posgrado PUJ.

Resumen

Objetivo: Identificar las características de la microbiota oral y su relación con el estado dental y periodontal en niños y adolescentes de 0 a 18 años con FLP no sindrómica a través de la medicina basada en la evidencia. **Método:** Se consultaron cinco bases de datos, empleando lenguaje controlado y no controlado; se incluyeron publicaciones del periodo comprendido entre el 1 de enero de 1985 al 30 de junio de 2020, en inglés, español y portugués, incluyendo literatura gris. La evaluación de la calidad de los estudios observacionales se realizó mediante la escala de Newcastle–Ottawa (NOS). La evaluación de calidad metodológica de los estudios experimentales se realizó a través de la guía CONSORT. El riesgo de sesgo de los estudios se determinó mediante el programa Rev Manager 5.4. Posterior al proceso cualitativo se metaanalizaron 5 publicaciones. **Resultados:** La microbiota encontrada en las intervenciones pre y posquirúrgicas en los individuos con FLP fue: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina* y *Cándida spp*. Respecto a la microbiota cariogénica se identificaron *Lactobacillus spp* y *Streptococcus mutans* en niveles elevados. Además, se reportaron microorganismos periodontopatógenos relacionados con *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium spp*, *Campylobacter spp*, *Fusobacterium nucleatum* y *Parvimonas micra*. Se encontraron: *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp* y *Cándida spp*, en pacientes con FLP incompleta. Existe gran heterogeneidad de los recuentos microbiológicos en estos pacientes. El metaanálisis reveló que los pacientes con FLP tienen una probabilidad 2,03 veces mayor de presentar caries frente al grupo control ($p < 0.005$). **Conclusión:** Los niños con FLP incluidos en las publicaciones analizadas presentaron gran diversidad de microorganismos los mismos que pueden variar de acuerdo con el tipo de fisura e intervenciones quirúrgicas predisponiéndolos a una mayor probabilidad de caries dental.

Palabras clave: labio y paladar hendido, microbiología, biofilm, caries dental, enfermedad periodontal.

Abstract

Objective: To identify the characteristics of the oral microbiota and its relationship with dental and periodontal status in children and adolescents from 0 to 18 years old with non-syndromic cleft lip and palate through evidence-based medicine. **Method:** Five databases were consulted, using controlled and uncontrolled language; scientific articles in the period from January 01 of 1985 to June 30 of 2020 in English, Spanish and Portuguese, were included gray literature. The quality assessment of observational studies was performed using the Newcastle – Ottawa (NOS). The quality assessment of experimental studies was performed using the and CONSORT scales. Using the Rev Manager 5.4 program, the included studies were assessed for risk of bias. After the qualitative process, 5 publications were meta-analyzed. **Results:** The microbiota found in pre and postoperative interventions in individuals with FLP, it was as follows: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus resistant to methicillin* and *Candida spp*. Regarding the cariogenic microbiota, elevated levels of *Lactobacillus spp* and *Streptococcus mutans*. Periodontopathogenic microorganisms were isolated such as: *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium spp*, *Campylobacter spp*, *Fusobacterium nucleatum* and *Parvimonas micra*. Were found: *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp* and *Candida spp* in patients with incomplete cleft lip and / or palate. Therefore, there is a great heterogeneity in microbiological counts in cleft patients. The meta-analysis revealed that patients with cleft lip and palate are 2.03 times more likely to develop caries compared to the control group ($p < 0.005$). **Conclusions:** Children with cleft lip and palate have a great diversity of microorganisms, which can vary according to the type of cleft and surgical interventions predisposing them to a greater likelihood of dental caries.

Key words: cleft lip and palate, microbiology, biofilm, dental caries, periodontal disease

INTRODUCCIÓN

La fisura labio palatina (FLP) es una de las malformaciones craneofaciales congénitas más frecuentes, la cual se origina entre la cuarta y sexta semana de vida intrauterina (1,2). La OMS reporta una incidencia de FLP, al año, de 1 por cada 700 nacidos vivos en todo el mundo (3), en América del Sur la prevalencia ha sido reportada en 1 de 800 nacidos vivos y en Colombia, de acuerdo al cuarto estudio nacional de salud bucal, (ENSAB IV 2013-2014), la prevalencia es 1 en 700 (0,07%) (4).

Su etiología es fenotípicamente heterogénea, relacionada con factores genéticos, étnicos y ambientales (3). La Asociación Americana de Paladar Hendido-Craneofacial, recomienda un manejo interdisciplinario de esta condición, a temprana edad, mediante la valoración de: pediatría, cirugía, psicología, psiquiatría, trabajo social, genética, odontología pediátrica, fonoaudiología, otorrinolaringología; para que el niño pueda obtener una atención completa, personalizada, coordinada e integral (5).

La presencia de esta malformación desarrolla un defecto anatómico en la zona fisurada, que contribuye a problemas en la fonación, masticación, deglución, malposiciones y alteraciones dentales en forma, número y estructura; esta discontinuidad de los tejidos de las cavidades, oral y nasal, contribuyen a la formación de ecosistemas bacterianos desequilibrados (1,6). En los primeros meses de vida, generalmente se realizan intervenciones quirúrgicas para reparar el defecto a través de un cierre primario de la fisura por lo que la literatura ha mostrado (7) una mayor prevalencia de microorganismos Gram negativos antes de la cirugía y mayor frecuencia de microorganismos Gram positivos luego de la misma, relacionado al cierre quirúrgico del espacio nasofaríngeo. Es por eso que Durhan et al. en 2019 (7) demostraron que el riesgo de colonización temprana de microorganismos aumenta de manera significativa en niños con FLP.

La microbiota en pacientes con FLP ha sido ampliamente investigada; es así como Shashni et al. en 2015 (8) y Sundell et al. en 2018 (6), han sugerido que los niños y adolescentes con fisura labiopalatina, pueden mostrar niveles elevados de *Streptococcus mutans*, *Cándida spp* y *Lactobacillus spp* en saliva, antes y después de la queilorrafia y palatorrafi. Por su parte, Chuo y Timmons, citados por Zhang, en 2016 (2) aislaron *Streptococcus beta hemolítico* y *Staphylococcus aureus*, perteneciente a la cavidad nasal en la fisura labiopalatina. Rawashdeh et al. en 2011(9), encontraron niveles significativos (63,3%) de *Cándida spp*, en niños con fisura labiopalatina en comparación con niños sin el defecto anatómico y esto se asume a la inmunosupresión que pueden presentar los pacientes con la condición al momento de su nacimiento; entre tanto Tuna et al. en 2008, mencionaron que el *Streptococcus spp*, se encuentra en el tracto respiratorio superior, se ha aislado frecuentemente en la cavidad oral, por la comunicación con el espacio nasofaríngeo, en los individuos con FLP, generando complicaciones en el manejo del mismo, tales como la resistencia microbiana en infecciones orales.

La fisura labiopalatina no sindrómica (FLPNS), predispone a la formación de zonas retentivas de biopelícula y como secuelas de la intervención quirúrgica, aparecen fístulas oronasales recidivantes, dehiscencias de la herida y bridas cicatrizales, que generan zonas de retención de biopelícula bacteriana adicional, lo que conjuntamente ocasiona diferentes valores de pH, concentraciones locales de oxígeno, estados Redox, composiciones iónicas, capacidad de amortiguación e interacciones mecánicas, que tras la acumulación de alimentos, fluidos orales y nasales, crea un ambiente propicio para el crecimiento de diversos grupos bacterianos (1,8). Los cambios en la microbiota pueden producir una alteración en el equilibrio ecológico causando perturbaciones ambientales que conducen a un predominio de microorganismos perjudiciales que contribuye a la patogénesis de enfermedades orales como la caries y la enfermedad periodontal, entre otras patologías (1,10). Es por esto que se hace relevante considerar el cambio anatómico que genera la FLP y sus secuelas podrían impactar y alterar la microbiota oral, así como en la colonización, multiplicación y expansión de bacterias

periodontopatógenas o cariogénicas, lo cual posiblemente favorecería la aparición de las patologías orales frecuentes (10,11).

En este sentido, Perdikiogianni et al. en 2009 (12), mencionan que la microbiota oral es diferente en niños que presentan esta condición, en comparación a los niños que no la presentan. Adicionalmente, Zhang et al. en 2016 (2) y Machorowska et al. en 2017 (1), coinciden en que los niños con (FLPNS) presentan alto riesgo de padecer diferentes patologías de origen infeccioso, pero aún no se establece un consenso sobre la caracterización de la microbiota oral en esta población y si la misma difiere de la microbiota de la población sin la condición. Algunos estudios recomiendan profundizar la identificación y el comportamiento de las comunidades microbianas orales y nasales patógenas (1,2).

El propósito de la investigación fue profundizar las características y posibles diferencias de la microbiota oral en niños y adolescentes con fisura labiopalatina, de manera que permita visualizar el efecto que dichas fisuras pueden representar para el desarrollo de patologías orales, como la caries y la enfermedad periodontal, en pro de establecer estrategias y futuras investigaciones clínicas en las que se analice si la microbiota oral encontrada es un factor predisponente en el desarrollo de morbilidad oral en estos pacientes.

El objetivo del estudio fue identificar las características de la microbiota oral y su relación en el estado dental y periodontal en niños y adolescentes de 0 a 18 años con fisura labio palatina no sindrómica a través de la medicina basada en la evidencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, de acuerdo con las pautas PRISMA (13). La pregunta se planteó bajo la estructura PEO: *¿Cuáles son las características de la microbiota oral en niños y adolescentes de 0 a 18 años con fisura labiopalatina no sindrómica y su relación en el estado dental y periodontal?*

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron investigaciones que evaluaran la microbiota oral en niños y adolescentes entre 0 y 18 años diagnosticados con FLPNS. Se tomaron en cuenta diseños observacionales analíticos de casos y controles, cohorte, corte transversal, prevalencia analítica; estudios de intervención: antes - después, series de casos intervenidas, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados. Se excluyeron artículos cuyos pacientes se les administraron terapia antimicrobiana.

Estrategia de Búsqueda

Se realizó búsqueda electrónica empleando las bases de datos: Medline-PubMed, Embase-Elsevier, EBSCO, Scopus, Web of Science y búsqueda de la literatura gris a través de Google Scholar. La búsqueda se restringió a artículos en inglés, español y portugués, publicados en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1985 al 30 de junio de 2020. Se emplearon descriptores de búsqueda en lenguaje controlado y no controlado relacionados con: *cleft lip, cleft palate, cleft lip and palate no syndromic, microbiology, biofilm, dental caries, periodontal diseases, dental caries susceptibility* y lenguaje no controlado como: *child, children, teenagers, oral microbiota, oral microbioma, periodontal state, dental state*. Se plantearon diferentes combinaciones en las fórmulas, a partir del empleo de los operadores booleanos AND, OR y NOT, caracterizando las fórmulas de búsqueda, según las particularidades de cada base de datos.

Evaluación metodológica de las publicaciones

Se realizó la identificación de la calidad metodológica de las publicaciones a través de la propuesta *NOS* (Newcastle Ottawa) (14), para los estudios observacionales descriptivos y analíticos y la lista de chequeo *Consort* para los estudios experimentales, incluidos en la investigación (15).

Aspectos estadísticos y de análisis

La búsqueda y extracción de la información se realizó de manera independiente por cuatro revisores. Una vez extraídos los datos de los artículos, estos fueron analizados utilizando el software Review Manager Computer Program 5.4.

Para calcular el tamaño del efecto se utilizaron los artículos que incluyeron tanto el OR con el IC 95%, como los datos crudos para los estudios con diseño observacional analítico. Asimismo, se realizó el análisis de medias para determinar las diferencias entre estas; la heterogeneidad se evaluó utilizando el método estadístico Q basado en v^2 y la medición de I², con significación indicada por $P < 0,05$.

Revisión de resúmenes y títulos

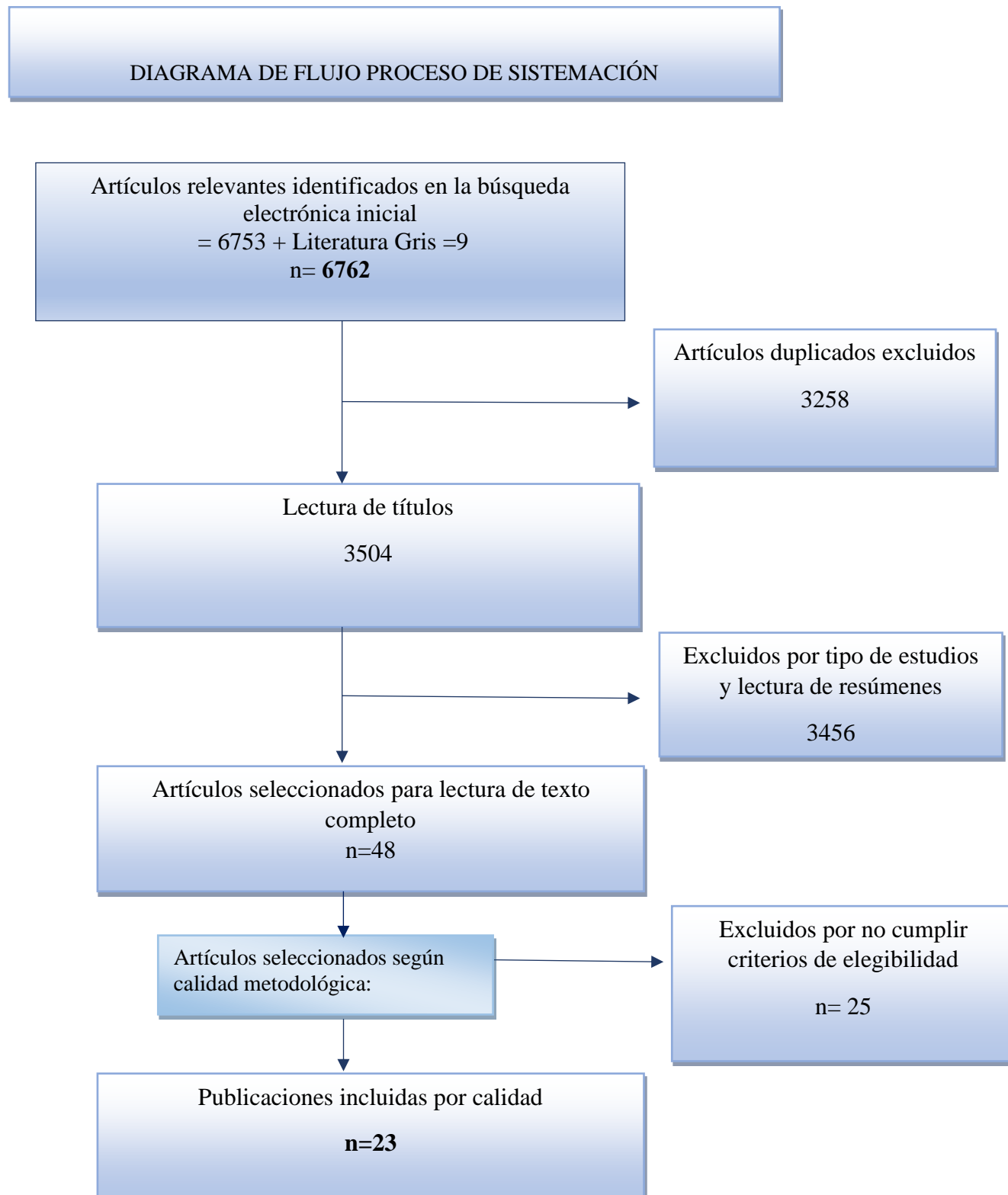
Luego de la búsqueda inicial, se excluyeron las publicaciones duplicadas de forma manual, a través del programa Excel de Microsoft®, posteriormente cuatro investigadores revisaron los títulos y los resúmenes de la búsqueda electrónica, estableciendo acuerdo a partir de los criterios de inclusión. A continuación, se obtuvieron los textos completos de los artículos elegidos, confirmando los criterios de elegibilidad; asimismo los cuatro investigadores evaluaron de forma independiente el texto completo para confirmar su inclusión. Los desacuerdos, con respecto a las investigaciones reportadas, se resolvieron mediante discusión entre los investigadores. Las publicaciones incluidas en el último filtro se analizaron a partir de una matriz de extracción de datos, que permitió realizar el análisis de los resultados y responder la pregunta de investigación.

RESULTADOS

La búsqueda electrónica inicial, identificó 6762 referencias, las cuales fueron revisadas para eliminar los artículos duplicados, como primer filtro y la verificación de títulos y resúmenes por cuatro investigadores independientes; se seleccionaron 48 artículos para la lectura de texto completo. 23 publicaciones cumplieron los criterios de elegibilidad y calidad metodológica para ser incluidos en la revisión sistemática (Flujograma de sistematización) Figura 1.

La información esencial de cada estudio, incluyendo tipo de exposición, resultados y conclusiones se resume en la Tabla 1. Los 23 estudios se publicaron entre los años 1996 y 2020, de diecisiete países de cuatro continentes, el rango de edad de la población analizada en las investigaciones, abarcó el nacimiento hasta los 18 años.

Figura 1. Diagrama de flujo Selección de artículos de la revisión sistemática de la literatura.



Características de los estudios

El tipo de exposición analizada en los estudios se relacionó con: análisis microbiológico, frecuencia de aislamiento, recuento de colonias, cultivos bacterianos, tipos de fisura, ortopedia prequirúrgica, intervenciones quirúrgicas y complicaciones posoperatorias.

Calidad de los informes

La evaluación de la calidad de los informes se determinó por medio de la Escala Newcastle – Ottawa para estudios observacionales (tabla 1); se empleó lista de chequeo Consort para estudios experimentales, los cuáles cumplieron con los criterios de selección y se incluyeron en el análisis.

Tabla 1. Calidad metodológica de estudios observacionales analíticos y descriptivos

Artículo científico	Selección	Comparabilidad	Exposición	Resultado
Thomas 2012	****	**	*	***** 7/9
Sundell A, 2015	****	***	**	***** 9/9
Machorowska A, 2017	****	***	**	***** 9/9
Ahluwalia M, 2004	****	*	**	***** 7/9
Lucas V, 2000	****	*	**	***** 7/9
Loveren C, 1998	****	**	***	***** 9/9
Bokhout B, 1996	****	**	**	***** 8/9
Perdikogianni H, 2009	****	*	**	***** 7/9
Quirynen M, 2003	****	*	**	***** 7/9
Da Silva J, 2018	****	*	**	***** 7/9
Costa B, 2003	****	*	**	***** 7/9
Durhan M, 2018	****	*	**	***** 7/9
Sundell A, 2018	***	*	***	***** 7/9
Cocco J, 2010	***	*	***	***** 7/9
Rawashdeh, 2011	***	**	**	***** 7/9
Tuna E, 2008	***	**	**	***** 7/9

Análisis de riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis

Mediante el programa Rev Manager 5.4, se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, evidenciando que los estudios en su gran mayoría (90%) corresponden a estudios de casos y controles y estudios longitudinales prospectivos en los que se determinó un nivel de riesgo de sesgo alto (figura 2).

Figura 2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis.

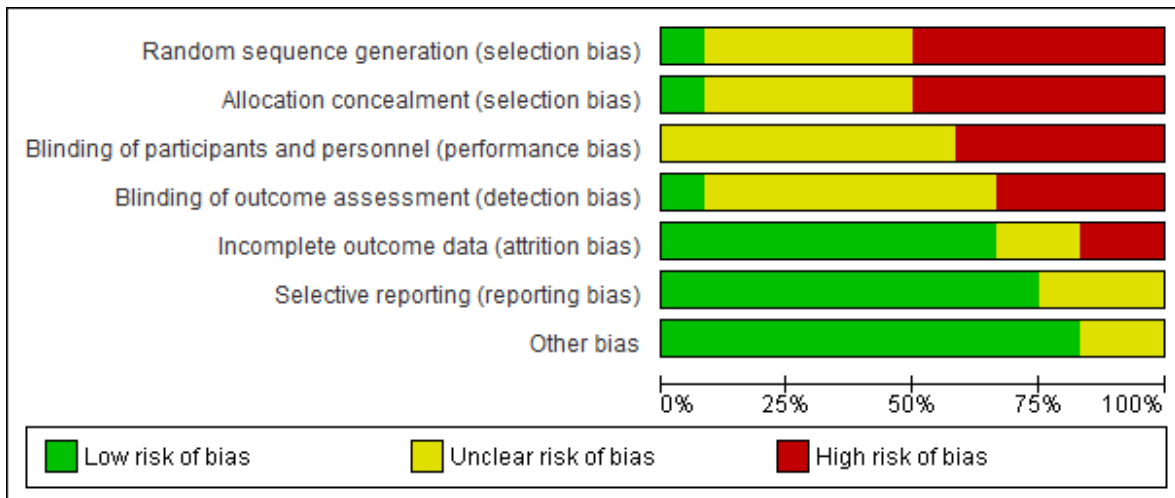


Tabla 2. Información esencial de los estudios

Autor- Año	Diseño del estudio	Población	Tipo de exposición	Resultados	Conclusiones
Ahluwalia M, 2004. Londres (16)	Prevalencia analítica	142 pacientes: 81 niños y 61 grupo control entre 6 y 16 años	Cultivo microbiológico Unidades Formadoras de Colonias (CFU/mL) Muestras de saliva	<ul style="list-style-type: none"> Niveles salivales de <i>Streptococcus mutans</i> mediana 1, <i>Lactobacillus spp</i> mediana 4,13 y levaduras mediana 1,71 fueron significativamente mayores ($p < 0,001$) en los niños con paladar hendido que en el grupo control. Niños con paladar hendido tuvieron puntajes más altos de CPOD mediana 1 - ceod mediana 2 ($p < 0,001$) estadísticamente significativo en comparación al grupo control. Niños con paladar hendido presentaron un mayor índice gingival chi cuadrado 57,31 estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en comparación al grupo control. 	No existe claridad por que los niños con paladar hendido presentan mayor prevalencia de caries. Se reporta que los pacientes disminuyen los tiempos de cepillado y, en consecuencia, existen microorganismos y niveles más altos de caries.
Lucas V, 2000. Londres (17)	Prevalencia analítica	120 pacientes: 60 niños y 60 grupo control entre 3 y 15 años	Cultivo microbiológico Frecuencia de aislamiento Muestras de placa dental	<ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus mutans</i>, mediana 1,58 entre el sitio proximal distal y el sitio remoto de la hendidura maxilar ($p < 0,01$) y mediana 2,13 entre sitio anterior contralateral y sitio remoto de la hendidura maxilar ($p < 0,04$). <i>Lactobacillus spp</i> mediana de 0,46 entre el sitio proximal distal, mediana de 0,23 en sitio contralateral anterior y mediana de 0,18 en el sitio remoto de la hendidura maxilar ($p > 0,05$). No hubo diferencias significativas entre los niños con fisura labiopalatina y grupo control para el índice de CPOD-ceod, placa dental y gingivitis en la dentición decidua y permanente. 	No hubo diferencias entre ceod- CPOD. Los niños con fisura tuvieron un mayor número de caries sin restaurar en comparación a los niños controles, por lo tanto, requieren un servicio dental restaurador más eficaz.
Durhan M, 2018. Turquía (3)	Observacional descriptivo longitudinal prospectivo	34 pacientes: 21 con fisura labio palatina recién nacidos y 13 grupo control recién nacidos entre 0 - 3 años	Cultivo microbiológico CFU/ mL Muestras de saliva	<ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus mutans</i>, presente en las muestras de saliva del 10% de los bebés con fisura labio palatina al nacer. Microorganismos más frecuentes en el nacimiento las levaduras (9, 42%). 7 bebés con fisura labio palatina presentaron mayor infección de <i>Lactobacillus spp</i> al nacer en comparación con el grupo control ($p = 0,029$) y 12 bebés con fisura después de la erupción del primer diente deciduo ($p = 0,030$). No hubo relación estadísticamente significativa entre la caries inicial y la presencia de microorganismos. 	Los pacientes con fisura labio palatina pueden ser considerados como un grupo con mayor riesgo de caries.

Sundell A, 2018. Suecia (6)	Corte transversal	80 con fisura, 144 grupo control, entre 5 años	Hibridación ADN-ADN Recuento bacteriano Muestras de saliva	<ul style="list-style-type: none"> • Los niños con fisura presentaron mayor prevalencia de caries 36% ($p < 0,05$) en comparación al grupo control 18%. • <i>Streptococcus mitis</i> 73% estudio y 90% control, <i>Streptococcus gordonii</i> 61% estudio 82% control, <i>Fusobacterium nucleatum</i> 55% estudio 75% control, <i>Rothia dentocariosa</i> 50% estudio 58% control fueron detectados con frecuencia. • <i>Bifidobacterium dentium</i> 6%, <i>Fusobacterium nucleatum</i> 55%, <i>Streptococcus gordonii</i> 61%, <i>Streptococcus mitis</i> 73%, <i>Streptococcus salivarius</i> 35%, <i>Veillonella p�rvara</i> 6%, presentaron diferencias significativas fueron menos frecuentes en los pacientes con fisura labiopalatina ($p < 0,05$). 	El perfil de la microflora salival en niños de 5 años con y sin hendiduras orales fue similar y mostró diferencia con respecto a las bacterias comensales.
Cocco J, 2010. Estados Unidos (18)	Prevalencia analítica	35 pacientes sometidos a reparación primaria del labio hendido, 44 sometidos a palatoplastia primaria. En total 79 pacientes de 6-12 meses en un periodo de 3 años	Cultivo microbiológico Recuento bacteriano Muestras nasales, sublinguales y orofaríngeas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella pneumoniae</i>, predomina en un 56% en la orofaringe de los pacientes con labio y paladar hendido que se someten a la reparación primaria del labio. • Pacientes con paladar hendido aislado presentaron mayor colonización de <i>Staphylococcus aureus</i> 34% dentro de la cavidad oral antes de la operación ($p = 0,298$), en comparación con los pacientes con labio hendido aislado. • Período posoperatorio el <i>Staphylococcus aureus resistente a la meticilina</i>, se presentó en un 2,3% a los 6 meses, aumentó 4,5% a los 12 meses de la palatoplastia. • <i>Klebsiella pneumoniae</i>, presentó una prevalencia del 34% y <i>Enterobacter cloacae</i> un 22,7% durante el período preoperatorio, posteriormente estos patógenos presentaron una reducción significativa del 14% y 4,5% respectivamente en la orofaringe 12 meses después del cierre de la hendidura palatina ($p < 0,05$). • La mayor complicación fue la dehiscencia palatina y estuvo directamente relacionada con la infección de <i>Streptococcus beta hemolítico del grupo A (Streptococcus pyogenes)</i> (sin dato de la fuente). 	<p>La infección de la herida posoperatoria fue baja a pesar de la alta prevalencia de posibles patógenos antes de la reparación del labio y el paladar hendido.</p> <p>La colonización del <i>Streptococcus beta hemolítico</i> del grupo A (<i>Streptococcus pyogenes</i>), se asoció con un alto riesgo de complicación de dehiscencia de la herida. Se debe realizarse la detección de forma rutinaria antes de la cirugía.</p>
Rawashdeh, 2011. Jordania (9)	Corte transversal analítico	60 pacientes con fisura, 60 grupo control entre 5 años hasta 17 años	Prueba del tubo germinativo y panel de prueba bioquímico automatizado VITEK. Recuento bacteriano Muestras de lengua, mucosa nasal y palatina	<ul style="list-style-type: none"> • Colonización por <i>Cándida spp</i>, fue mayor en pacientes con fisura labiopalatina bilateral (77,7%), en comparación a los pacientes con fisura labiopalatina unilateral y fisura palatina (57,1%). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la colonización por <i>Cándida</i> oral entre los 3 tipos de hendidura ($p = 0,3$). • Diferencia estadísticamente significativa en la tasa de colonización por <i>Cándida spp</i>, entre los pacientes con hendidura que se sometieron a 3 intervenciones quirúrgicas 	Los pacientes con hendidura presentaron mayor colonización por <i>Cándida oral</i> en comparación con los pacientes control, esto varía con la edad, tipo de hendidura y número de intervenciones quirúrgicas. Se evidenció pobre higiene oral en pacientes con hendidura.

				<p>78,2% y los que se sometieron a 1 intervención quirúrgica 40% (p=0.01).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hendidura y el grupo control mostraron un índice gingival y de placa de 1. • Pacientes con hendidura mostraron puntuaciones 3,3 CPOD y 2,93 ceod, más altas que los controles sanos y la diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,0001 y p= 0,015, respectivamente). • Tipo de hendidura y el número de intervenciones quirúrgicas no influyeron significativamente en las puntuaciones del índice gingival, índice de placa, CPOD y ceod. 	
Tuna E, 2008. Turquía (19)	Corte transversal de correlación	Fisura labial palatina unilateral completa y fisura labial palatina bilateral completa	<p>Cultivo microbiológico</p> <p>CFU/mL</p> <p>Muestras salivales y nasales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se identificó <i>Staphylococcus aureus</i> en el 53,1% de las muestras de saliva y el 40,6% de las muestras nasales en pacientes fisurados. 	La transmisión de <i>Staphylococcus aureus</i> de la fistula oronasal en niños con fisura labio palatina aumenta con el tamaño de la fistula oronasal, los niños con fistula oronasal presentan mayor recuento de <i>Staphylococcus aureus</i> en la saliva en comparación con los niños sin fistula oronasal.
Arief E, 2005. Malasia (20)	Intervención antes- después	15 pacientes con fisura labio palatina 22 pacientes sanos entre 3-39 meses	<p>Cultivo microbiológico</p> <p>CFU/mL</p> <p>Muestras salivales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los microorganismos encontrados con mayor frecuencia en los pacientes con fisura labiopalatina fueron: • <i>Streptococcus mitis</i>, preoperatorio 6%, posoperatorio 0%; <i>Streptococcus biovar</i> preoperatorio 25%, posoperatorio 28,7%; <i>Streptococcus salivarius</i> preoperatorio 21%, posoperatorio 23,8% y <i>Streptococcus oralis</i>, preoperatorio 21%, posoperatorio 28,7%. • <i>Staphylococcus aureus</i>, fue la especie más encontrada en pacientes con fisura labio palatina en la fase preoperatoria en un 47,4% y 0% en la posoperatoria fueron diferencias estadísticamente significativas (p <0,05). 	Los pacientes con fisura labio palatina tiene mayor colonización de microorganismos en la cavidad oral. La colonización disminuye después de la reparación del labio y paladar.
Cheng LI, 2007. Australia (21)	Ensayo clínico no aleatorizado	110 niños entre 12 y 17 años. Dos grupos de estudio con y sin fisura labio palatina y con tratamiento de ortodoncia. Dos grupos control con y sin fisura labio palatina sin	<p>CRT bacteria test</p> <p>CFU/mL</p> <p>Muestras salivales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus spp.</i>, diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de sujetos $\geq 10^5$ CFU/mL, entre el grupo con tratamiento sin hendidura (76,7%), grupo con tratamiento de la hendidura (73,3%), grupo control sin hendidura (46,7%) y grupo control con hendidura (40%) bajo tratamiento de aparatología fija. • Porcentajes más altos y bajos de sujetos con $\geq 10^5$ CFU/mL de <i>Streptococcus mutans</i>, fue el grupo sin hendidura con tratamiento (86.7%) y el grupo hendido con tratamiento (60%). 	Niños con fisura labio palatina con ortodoncia fija tienden a presentar perfiles microbiológicos y salivales más favorables para el desarrollo de caries.

		tratamiento de ortodoncia.		<ul style="list-style-type: none"> • Grupo control sin hendidura (76,7%) y grupo control con hendidura (75%) presentaron porcentajes similares de sujetos con $\geq 10^5$ CFU/mL de <i>Streptococcus mutans</i>. • Sujetos con fisura labial y/o palatina sometidos a tratamiento de ortodoncia tienden a presentar perfiles microbiológicos y salivales menos favorables para el desarrollo de caries. 	
Funahashi K, 2019. Japón (22)	Serie de casos intervenida	6 pacientes con fisura labio palatina, 4 grupo control entre 7 y 15 años	<p>Recuento bacteriano: 16S rRNA</p> <p>OTU (unidades taxonómicas operativas)</p> <p>Muestras de placa supragingival</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En ambos grupos, el género más predominante fue <i>Actinomyces spp</i> (14,0% en el grupo fisura labio palatina y 10,6% grupo control), <i>Corynebacterium matruchotii</i> y <i>Leptotrichia hofstadii</i>, ($4,9 \pm 0,80\%$ en el grupo fisura labio palatina) y ($4,3 \pm 4,1\%$ en el grupo control). • Se identificaron 15 taxones en el grupo fisura labio palatina y 3 taxones en el grupo de control que fueron específicos de cada grupo: <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Lactobacillus fermentum</i>, <i>Streptococcus salivarius</i>, <i>Prevotella pallens</i>, <i>Aggregatibacter aphrophilus</i>, <i>Streptococcus gordonii</i>, <i>Streptococcus cristatus</i>, <i>Prevotella pleuritidis</i>, <i>Capnocytophaga gingivalis</i>, <i>Prevotella marshii</i>, <i>Prevotella micans</i>, <i>Streptococcus anginoscoccus spp</i>, <i>Catonella morbi</i> y <i>Selenomonas artemidis</i> en el grupo fisura labiopalatina y <i>Prevotella loescheii</i>, <i>Stomatobaculum longum</i>, y <i>Streptococcus sanguinis</i> en el grupo de control. • <i>Anaeroglobus geminatus</i>, <i>Bifidobacterium dentium</i>, <i>Lactobacillus vaginalis</i>, <i>Lactobacillus fermentum</i>, <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Mycoplasma salivarium</i>, <i>Scardovia wiggsiae</i>, <i>Shuttleworthia satelles</i> y <i>Sneathia amnii</i>, tuvieron una abundancia baja pero específica en el grupo fisura labio palatina. • <i>Leptotrichia spp</i>, en el grupo fisura labio palatina y <i>Neisseria spp</i>, en el grupo de control, fueron los géneros más predominantes en promedio (13,2% y 16,8%, respectivamente). • El índice gingival se puntuó en 0 en cuatro sujetos fisura labio palatina y en tres sujetos de control, mientras que el índice gingival superior a 0 se puntuó en dos sujetos fisura labio palatina y un sujeto control. • El CPOD se puntuó en 0 en tres sujetos con fisura labio palatina y tres sujetos control, mientras que el CPOD mayor que 0 se 	La disbiosis funcional en la microbiota oral en los pacientes con fisura labio palatina tuvo un cambio impredecible y podría estar asociado con la cariogenicidad.

				puntuó en tres sujetos con fisura labio palatina y un sujeto control.	
Liu L, 2016. Estados Unidos (10)	Antes y después	28 pacientes con labio y paladar hendido; entre 8 hasta 16 años	Recuento bacteriano: 16S rRNA OTU (unidades taxonómicas operativas) Muestras de saliva	<ul style="list-style-type: none"> Phyla más abundantes fue <i>Firmicutes spp</i> (media 38,1% del grupo de inflamación y media del 39,3% del grupo sin inflamación), <i>Proteobacterias spp</i> (31,2% en el grupo de inflamación y 32,9% en el grupo sin inflamación), <i>Bacteroidetes spp</i> (17,8% en el grupo de inflamación y 16,1% en el grupo sin inflamación), <i>Actinobacterias spp</i> (7,4% en el grupo con y sin inflamación), <i>Fusobacterias spp</i> (3,6% en el grupo de inflamación y 2,5% en el grupo de no inflamación). Estas cinco phyla predominantes constituyeron el 98,1% de la microbiota total en el grupo de inflamación y 98,2% en el grupo de no inflamación. OTU relacionados con la inflamación: <i>Tannerella spp</i>, <i>Porphyromonas spp</i>, <i>Gemella spp</i>, <i>Moraxella spp</i>, <i>Prevotella nigrescens</i> y <i>Prevotella intermedia</i>. OTU relacionados sin presencia de inflamación <i>Lautropia spp</i>, <i>Neisseria spp</i>, <i>Capnocytophaga spp</i>, <i>Veillonella dispar</i>, <i>Veillonella párvula</i> y <i>Prevotella melaninogenica</i>. OTU correspondientes a <i>Streptococcus spp</i> y <i>Prevotella spp</i>, estuvieron presentes en ambos grupos. OTU enriquecidas en los sujetos sin inflamación mostraron una correlación positiva (Spearman 's coeficiente de correlación > 0,4, P<0,05), al igual que las OTU enriquecidas con inflamación, como <i>Tannerella spp</i>, <i>Porphyromonas spp</i>, <i>Gemella spp</i>, <i>Moraxella spp</i> y <i>Prevotella nigrescens</i>. 	La composición microbiana salival y la variación antes del procedimiento quirúrgico difieren significativamente entre los sujetos con fisura labio palatina con inflamación posoperatoria y sin inflamación.
Hassani H, 2020. Estados Unidos (23)	Ensayo clínico no aleatorizado	63 pacientes con fisura: 30 sanos, 23 con FLP con moldeador nasoalveolar, 8 con FLP sin moldeador nasoalveolar entre 2-11 meses	CRT bacteria test Recuento de colonias Muestras de saliva	<ul style="list-style-type: none"> Recuento de colonias de <i>Streptococcus mutans</i> mediana 637, recuento de colonias de <i>Lactobacillus spp</i>, mediana 464,1, prueba de riesgo de caries por <i>Streptococcus mutans</i> mediana 3 y prueba de riesgo por <i>Lactobacillus</i> mediana 2,6, mostró una diferencia significativa (p<0,0001) en los pacientes con fisura labio palatina con moldeador nasoalveolar. 	El conteo bacteriano fue alto en el grupo de moldeador nasoalveolar, los pacientes con fisura labio palatina que utilizan moldeador nasoalveolar tienen alto riesgo de caries.

Zhang M, 2016. Ámsterdam (2)	Ensayo clínico no aleatorizado	20 pacientes, 10 con fisura y 10 grupo control entre 1 año de edad	ADN genómico microbiano, PCR Composición bacteriana Muestras de saliva y nasales	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lautropia spp</i> 40% y <i>Bacillus spp</i> 10%, estuvieron significativamente menos presentes entre las muestras de saliva del grupo con fisura palatina completa (P =0 .029). • Especie <i>Dolosigranulum spp</i>, 100% fue el género más predominante en la cavidad nasal del grupo control, pero la frecuencia fue menor en el grupo fisura palatina completa 50% (P = 0.016). • <i>Bacillus spp</i> 10% en las muestras nasales del grupo con fisura palatina completa (P = .029). • <i>Streptococcus spp</i>, 80%, fueron más predominantes en hisopados nasales en niños con fisura labio palatina que en el grupo control (p = 0,012). 	El ecosistema ecológico alterado en el microbioma oral y nasal de niños con paladar hendido se presentan como consecuencia de la comunicación anormal entre las dos cavidades.
Loveren C, 1998. Países bajos (24)	Prevalencia analítica	21 uso de PNAM, 28 con fisura labio palatina y 35 grupo control de 12 a 18 meses	Cultivos microbiológicos CFU/uL Muestras de saliva y placa dental	<ul style="list-style-type: none"> • A los 18 meses de edad no hubo diferencia en la prevalencia de <i>Streptococcus mutans</i> 20% y esto no fue estadísticamente significativo (chi-cuadrado P=0.4). • Todos los niños con placa acrílica colonizados con <i>Streptococcus mutans</i>, a la edad de 9 y 13 meses ya estaban colonizados con <i>Lactobacillus spp</i>, en un examen anterior. • En los niños de 6 meses de edad, se aislaron 80 cepas de <i>Lactobacillus spp</i>. Tres de estas cepas se identificaron como <i>Lactobacillus jensenii</i>. • Presencia de <i>Lactobacillus spp</i>, mostró una razón de posibilidades de 8 (IC 95% 1,5-43,2; p <0,05) para ortopedia prequirúrgica. 	La presencia de <i>Streptococcus mutans</i> en saliva en los niños con la fisura oral estuvo asociado con el consumo de snacks y con la presencia de <i>Lactobacillus spp</i> .
Bokhout B, 1996. Países bajos (25)	Prevalencia analítica	62 niños entre 18 meses y sus madres	Cultivos microbiológicos CFU/mL Muestras de saliva y placa dental	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus mutans</i>, en saliva en 45,2% y en placa en 48,4%; <i>Lactobacillus spp</i>, 16,1% en saliva y 8,1% en placa. • Fisura labial: <i>Streptococcus mutans</i> en la saliva 38,5%, en dientes 23,1%; <i>Lactobacillus spp</i> en la saliva y dientes 0%. • Fisura labio alveolar: <i>Streptococcus mutans</i> en la saliva 50%, en dientes 40%; <i>Lactobacillus spp</i> en la saliva 20%, en dientes 0%. • Fisura labiopalatina unilateral: <i>Streptococcus mutans</i>, 44,4% en la saliva, 61,1% en dientes; <i>Lactobacillus spp</i> 33,3% en saliva y en dientes 22,2%. • Fisura labiopalatina bilateral: <i>Streptococcus mutans</i>, en la saliva 57,1%, en dientes 71,4%; <i>Lactobacillus spp</i>, en la saliva 14,3%, en dientes 14,3%. 	Los niños con fisuras tienen un riesgo incrementado de infectarse por <i>Streptococcus mutans</i> y <i>Lactobacillus spp</i> a muy temprana edad y la colonización indica un alto riesgo de caries en la dentición decidua.

				<ul style="list-style-type: none"> • Fisura palatina: <i>Streptococcus mutans</i>, en la saliva 42,9%, en dientes 50%; <i>Lactobacillus spp</i>, en la saliva 7,1% y en dientes 0%. • <i>Lactobacillus spp</i>, en saliva representó un OR 4,7 (95%IC, 1,00-22,45). • La presencia de <i>Lactobacillus spp</i> en la saliva de los niños dependía de la ortopedia prequirúrgica OR 4,8 (95% IC, 1,10-20,92). 	
Perdikogianni H, 2009. Grecia (12)	Corte transversal analítico	41 niños y adolescentes, 41 grupo control. Entre 4 -18 años	Cultivo microbiológico CFU/mL Muestras de placa subgingival	<ul style="list-style-type: none"> • Cocos anaerobios facultativos grampositivos, <i>Gemella hemolysans</i>, <i>Streptococcus spp</i> 7.9×10^6 en molares de niños fisurados, en molares del control 8.7×10^7; Bacilos anaerobios facultativos grampositivos, <i>Actinomyces spp</i>, <i>Lactobacillus spp</i>, <i>Rothia dentocariosa</i> 5.2×10^6 en molares de niños fisurados, 4.3×10^6 molares de control; Bacilos anaerobios facultativos gramnegativos <i>Capnocytophaga spp</i>, <i>Eikenella corrodens</i>, <i>Haemophilus spp</i> 3.8×10^6 en molares de niños fisurados, 3.0×10^7 molares de control; Bacilos anaeróbicos gramnegativos, <i>Bacteroides spp</i>, <i>Bilophilla wadworthia</i>, <i>Campylobacter spp</i>, <i>Wollinella spp</i>, <i>Fusobacterium spp</i>, <i>Porphyromonas gingivalis</i>, <i>Prevotella intermedia / nigrescens</i>, <i>Prevotella loeschii</i>, <i>Prevotella melaninogenica</i>, <i>Prevotella oralis</i>, <i>Selenomonas spp</i> 5.5×10^6 molares de niños fisurados, 4.0×10^5 molares de control con $p < 0,005$. • Código 1, que involucra sangrado al sondaje, se encontró en el 0% de los niños del grupo de estudio y 7% del grupo control. • Código 2 cálculos dentales, 68% del grupo de estudio y 78% del grupo de control, en las superficies linguales de los dientes anteriores inferiores. • Código 3, correspondiente a profundidad de sondaje de bolsas de hasta 5,5 mm, 31% en los niños del grupo de estudio, 5% grupo control. • Hubo diferencia significativa en la profundidad de sondaje de los dientes frontales superiores entre el grupo de estudio y el de control ($p < 0,05$). 	Los jóvenes con fisura labio palatina mostraron una pobre higiene bucal y un deficiente estado periodontal, en comparación con los controles.

				<ul style="list-style-type: none"> Los dientes cercanos a la hendidura en el grupo de estudio presentaron diferencias estadísticas ($p < 0.05$) mayor porcentaje de superficies que sangraron (42%) al sondaje en comparación con los incisivos superiores (IU) del grupo control (29%). Niños con fisura labio palatina, presentaron mayor porcentaje de dientes (20%) con puntuación 3 de movilidad. 	
Quirynen M, 2003. Bélgica (26)	Corte transversal analítico	75 pacientes (52 hombres, 23 mujeres) entre 8 y 18 años con fisura labio palatina bilateral (antes (30), durante (34) y después (11) del tratamiento de ortodoncia activo	Cultivo microbiológico CFU/mL Muestras de saliva, placa dental y dientes	<ul style="list-style-type: none"> <i>Prevotella intermedia</i> (58,7% frente a 38,7%), <i>Peptostreptococcus micros</i> (24% vs 16%) y <i>Campylobacter rectus</i> (56% vs 46,6%) fueron levemente más altos, pero no significativamente diferentes para los sitios vecinos a la hendidura que para sus oponentes contralaterales. Diferencia significativa para el índice de placa mediana 1,03 entre los sitios vecinos a la hendidura, diente contralateral y dientes vecinos a la hendidura ($p = 0,01$). Dientes cerca o vecinos a la hendidura mostraron de forma significativa ($p < 0.01$) mayor profundidad de sondeo y mayores pérdidas $> 2\text{mm}$ que sus contralaterales. 	Los dientes vecinos anteriores a la hendidura unilateral de labio y paladar no están necesariamente predispuestos a una pérdida de inserción.
Da Silva J, 2018. Brasil (27)	Descriptivo longitudinal prospectivo	46 niños entre 0 hasta 12 años, con hendiduras orofaciales indicados para rehabilitación quirúrgica	PCR CFU/mL Muestras prequirúrgicas de la fisura orofacial y posquirúrgicas de la cavidad oral	<ul style="list-style-type: none"> Antes de la asepsia y antibioticoterapia en la sala de cirugía, observaron la colonización oral de especies de <i>Cándida</i> en 18 pacientes (39,1%): <i>Cándida albicans</i> (15,2%; $\geq 0 < 350$ ufc/mL), <i>Cándida tropicalis</i> (17,4%; $\geq 0 < 350$ ufc/mL) y <i>Cándida krusei</i> (8,7%; $\geq 0 < 350$ ufc/mL) A pesar de la frecuencia de 39,1% de <i>Cándida spp</i>, esto no tuvo correlación con los diferentes tipos de hendiduras orofaciales o antecedentes quirúrgicos. Un paciente mostró sospecha de manifestación clínica de candidiasis pseudomembranosa (Fisura labio palatina: <i>Cándiasis tropicalis</i>, ≥ 350 ufc/mL). 	Las conductas clínicas y terapéuticas para la rehabilitación quirúrgica, las características anatómicas y fisiológicas de los pacientes con hendiduras orofaciales y comportamiento cultural y regionalismo de la población de pacientes atendidos podrían influenciar en las frecuencias y dinámicas de la colonización oral de especies de <i>Cándida spp</i> .
Costa B, 2003. Brasil (11)	Corte transversal	57 pacientes entre 5 hasta 6 años 30 con fisura labio palatina 27 grupo control	Cultivos microbiológicos CFU/mL Muestras de placa subgingival	<ul style="list-style-type: none"> <i>Prevotella nigrescens</i>, se detectó el 16.67% en el grupo experimental y 11.11% en el grupo control, mientras que <i>Porphyromonas gingivalis</i> y <i>Treponema denticola</i> no se detectaron. Índice gingival medio en el grupo experimental ($1,82 \pm 0,38$) fue significativamente mayor ($p < 0,05$) que en el grupo control ($0,79 \pm 0,33$). Área de la hendidura en el grupo experimental, con un índice de placa medio de $2,04 \pm 0,58$ y un índice gingival medio de $1,11 \pm 0,26$, en comparación con el área posterior, con un índice de placa medio de $1,74 \pm 0,37$ y un índice gingival medio de $1,04 \pm 0,26$, mostró una diferencia estadísticamente significativa en el índice de placa. ($p < 0,04$) 	Los niños con fisura mostraron mayor inflamación gingival, gran acúmulo de placa y prevalencia de microorganismos patógenos.

				<ul style="list-style-type: none"> Niños en el grupo experimental y control presentaron un grado de índice de placa moderado (73,33% y 81,48%, respectivamente) y una alta prevalencia de gingivitis leve (53,33% y 70,37%, respectivamente). 	
Thomas G, 2012. Reino Unido (28)	Descriptivo longitudinal prospectivo (Incidencia)	144 pacientes de 12 meses Fisura labio palatina unilateral y bilateral, fisura labial unilateral y bilateral, fisura palatina aislada	Staphaurex Latex and Prolex Streptococcal Grouping Latex kits Biotipos de <i>Cándida</i> Muestras nasales y orofaríngeas	<ul style="list-style-type: none"> 47 casos fueron positivos para <i>Staphylococcus aureus</i> 21%, <i>Streptococcus B-hemolítico</i> 3% y <i>Streptococcus pneumonia</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, <i>Streptococcus millerae</i>, <i>Enterococos spp</i>, <i>Coliformes spp</i>, <i>Moraxella spp</i>, <i>Difteroides spp</i> y <i>Cándida albicans</i>, se aislaron en el preoperatorio. <i>Streptococcus betahemolítico</i>, fue más común en los pacientes con fisura labio palatina bilateral antes de la cirugía en comparación a la fisura labial aislada y al paladar hendido (sin dato de la fuente). No se detectó diferencia significativa en el número de casos con cultivo microbiológico positivo preoperatoriamente en comparación con el muestreo perioperatorio (48% y 50%). Los cultivos preoperatorios fueron poco predictivos en la flora oronasal en la cirugía. 	La investigación preoperatoria microbiológica no favoreció como predictor de la flora nasal orofaríngea en el momento de la cirugía.
Hupkens P, 2007. Holanda (29)	Intervención antes -después	124 pacientes entre 1 hasta 12 años. Cirugías palatinas	Cultivos microbiológicos Evaluación microbiológica Muestras nasales y la mucosa orofaríngea	<ul style="list-style-type: none"> Cultivos positivos para <i>Streptococcus spp</i>, presentaron combinación de cultivos con <i>Staphylococcus aureus</i>. 8 pacientes con infección de la herida presentaron: 46 <i>Haemophilus influenzae</i>, 10 <i>Staphylococcus aureus</i>, 30 <i>Streptococcus pneumoniae</i>, 8 <i>Streptococcus Hemolytic grupo A</i>, 8 <i>Streptococcus Hemolytic grupo B</i>, 3 <i>Streptococcus Hemolytic grupo C</i>, 0 <i>Streptococcus Hemolytic grupo G</i>, 1 <i>Klebsiella ozaena</i>, 4 <i>Klebsiella pneumoniae</i>, 2 <i>Serratia liquefaciens</i>, 31 <i>Moraxella catarralis</i>, 4 <i>Pseudomonas spp</i>, 9 <i>Escherichia coli</i>, 5 <i>Actinobacter spp</i>, 1 <i>Citrobacter spp</i>, 3 <i>Enterobacter cloacae</i>, 1 <i>Xanthomonas maltoph</i>, 1 <i>Cándida albicans</i>, 1 otras levaduras. De los 124 pacientes, 8 tenían cultivos preoperatorios positivos para cultivos de <i>Streptococcus</i> del grupo A. 	La herida quirúrgica es una puerta potencial de entrada de los microorganismos que invaden el campo de la cirugía.

<p>Sundell A, 2015. Noruega (30)</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>430 niños de 5 a 10 años. 133 con fisura labio palatina 297 grupo control</p>	<p>Dentocult® SM-Strip mutans, Dentocult®LB Evaluación microbiológica Muestras de saliva</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Niños con fisura labio palatina presentaron recuentos significativamente más altos de <i>Lactobacillus spp</i> en porcentaje bajo 81%, medio 17% y alto en 2%, con un valor ($p < 0,05$) en comparación al grupo control. • No existió aumento de los recuentos de <i>Streptococcus mutans</i>, en los niños con fisura labiopalatina. • Probabilidad de ser categorizado con alto riesgo de caries el grupo con fisura labio palatina fue significativamente alto (OR = 1,89; IC del 95% = 1,25-2,86). 	<p>Niños con fisura labio palatina mostraron mayores probabilidades de ser clasificados en alto riesgo de caries con higiene bucal deficiente y recuentos elevados de <i>Lactobacillus spp</i>.</p>
<p>Machorowska A, 2017. Polonia (1)</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>30 pacientes Neonatos, infantes después de 37 semanas, con fisura labial palatina completa unilateral o bilateral 25 pacientes con fisura del paladar blando aislada.</p>	<p>Cultivos microbiológicos Análisis microbiológico Muestras de mucosa palatina en el margen de la fisura, dorso de la lengua y mucosa palatal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En el periodo neonatal el género <i>Streptococcus spp</i>, se presentó con mayor frecuencia en los grupos de fisura labio palatina y fisura del paladar blando en un (63%). • <i>Streptococcus mitis</i>, fue la especie más frecuente en los grupos fisura labio palatina (63,3%) y fisura del paladar blando (60%). • Lactantes del grupo con fisura labio palatina y fisura del paladar blando presentaron <i>Streptococcus agalactiae</i> (6,6%, 16%). Lactantes con fisura labio palatina presentaron <i>Streptococcus pyogenes</i> (13,3%). • <i>Staphylococcus aureus sensible a la meticilina (MSSA)</i>, fue significativamente mayor en el grupo con fisura labio palatina (40%) ($p = 0,020$) que en el grupo de fisura del paladar blando (12%). • Periodo neonatal aparecieron en mayor frecuencia <i>Streptococcus mitis</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> en un 20% dominantes en la lengua, <i>Streptococcus sanguinis</i> 28% dominante en el paladar, estas especies se mantuvieron en el periodo de la infancia. • <i>Streptococcus salivarius</i>, fue la especie bacteriana aislada con mayor frecuencia en pacientes con fisura labio palatina y fisura del paladar blando en un 84% al 100%. • Pacientes con fisura labio palatina presentaron un porcentaje significativamente mayor de: <i>Streptococcus mitis</i> 63,3% ($p = 0,002$), <i>Streptococcus salivarius</i> 26,6% ($p = 0,022$), <i>Staphylococcus aureus MSSA</i> 40% ($p < 0,001$), <i>Staphylococcus epidermidis</i> 33,3% ($p < 0,001$), <i>Enterobacter cloacae</i> 10% ($p = 0,007$), <i>Klebsiella pneumoniae</i> 20% ($p < 0,001$) y <i>Klebsiella oxytoca</i> 16,6% ($p < 0,001$). • Después de la cirugía existió un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de 24% <i>Gemella morbillorum</i> ($p = 0,041$). 	<p>El desarrollo del microbiota en niños con fisura labio palatina se acompaña de un aumento significativo de organismos comensales y potencialmente patógenos. Los pacientes con fisura labio palatina tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas orales.</p>

				<ul style="list-style-type: none">• <i>Streptococcus salivarius</i> en el grupo fisura labio palatina después de la cirugía fue 22 veces mayor en comparación a antes de la cirugía, OR = 22 [IC 95%, 2,96-16,21].• Razón de posibilidades para <i>Staphylococcus aureus</i> MSSA, OR = 16 [IC del 95%, 2,12-12,65] y <i>Klebsiella oxytoca</i>, OR = 18 [IC del 95%, 2,40-13,83], fue entre 16 y 18 veces mayor después de la cirugía.• Grupo con fisura del paladar blando presentó un aumento significativo en la frecuencia de <i>Streptococcus salivarius</i> ($p = 0,022$) después de la cirugía, OR = 5,5 [IC del 95%, 1,219–24,814].	
--	--	--	--	---	--

Microbiota cariogénica y su relación con el estado dental

Con relación a la microbiota cariogénica en sitios de fisura labio palatina, se observó que existen microorganismos similares a los encontrados en pacientes sin fisura, aunque con diferencias en el porcentaje. Autores como Ahluwalia, et al. (16) Hassani, et al. (23) Lucas et al. (17), en sus estudios indican que existen recuentos mayores de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp*, con diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con fisura labio palatina. Cheng et al. (21) y Sundell, et al. (30), reportaron porcentajes significativamente mayores de *Lactobacillus spp*, en los pacientes con esta condición. Se evidenciaron así mismo microorganismos relacionados con lesiones endodónticas como el *Peptostreptococcus micros* y *Catonella morbi*. Los microorganismos cariogénicos que fueron reportados en la literatura, así como sus características se presentan en la tabla 3.

Con relación a la condición dental se observó que en estos pacientes de acuerdo a lo reportado por Ahluwalia et al. (16) se encontraron puntuaciones más altas en el índice CPOD- ceod, en comparación con el grupo control, mientras que Lucas et al. (17) y Durhan et al. (3), no encontraron puntuaciones estadísticamente significativas en el índice CPOD- ceod y caries inicial, en los pacientes con fisura labio palatina.

Tabla 3. Bacterias cariogénicas aisladas en niños y adolescentes con fisura labio palatina (31)(32)

<i>Streptococcus mutans</i>	Cocos anaerobios facultativos grampositivos, son los agentes más importantes implicados en la caries dental.
<i>Streptococcus mitis</i>	Cocos anaerobios facultativos grampositivos.
<i>Streptococcus salivarius</i>	Cocos anaerobios facultativos grampositivos.
<i>Streptococcus cristatus</i>	Especie de <i>Streptococcus viridans</i> , reprime la producción de fimbrias largas de <i>Porphyromonas gingivalis</i> e interrumpe la formación de biopelícula.
<i>Streptococcus gordonii</i>	Cocos anaerobios facultativos grampositivos.
<i>Lactobacillus spp</i> - <i>Lactobacillus rhamnosu</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Lactobacillus ultunensi</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus crispatus</i> , <i>Lactobacillus rennin</i> , <i>Lactobacillus paracase</i> , <i>Lactobacillus iner</i> , <i>Lactobacillus piscium</i>	Microorganismos grampositivos, facultativos o microaerófilos, baciliforme, la producción de ácido láctico disminuye el pH del entorno.
<i>Peptostreptococcus micros</i>	Bacterias anaerobias, Gram positivas, no formadoras de esporas, de forma cocoide. Se denomina actualmente <i>Parvimonas micra</i> , producen ácido acético, butírico y son sacarolíticos.
<i>Rothia dentocariosa</i>	Bacilos aerobios facultativos Gram positivos. Esta especie se ha relacionado con la caries dental y la enfermedad periodontal. Produce ácido láctico, acético y propiónico.
<i>Actinomyces spp</i>	Bacilos anaerobios facultativos Gram positivos, de crecimiento filamentosos.
<i>Prevotella micans</i>	Bacilo gramnegativo, anaerobio obligado. Es sacarolítico y produce una serie de ácidos, como acético, isobutírico, succínico.
<i>Prevotella marshii</i>	Microorganismo anaerobio estricto, Gram negativo, se encuentra en la cavidad bucal y se aísla de muestras provenientes de placa dental supragingival en pacientes sanos, así como en sujetos con enfermedad periodontal e infecciones endodónticas.
<i>Catonella morbi</i>	Bacilo de tinción gramnegativa, aislada de surcos gingivales. Participa en la microbiota asociada con las infecciones endodónticas primarias. Su papel en la periodontitis y endocarditis se encuentra en investigación.

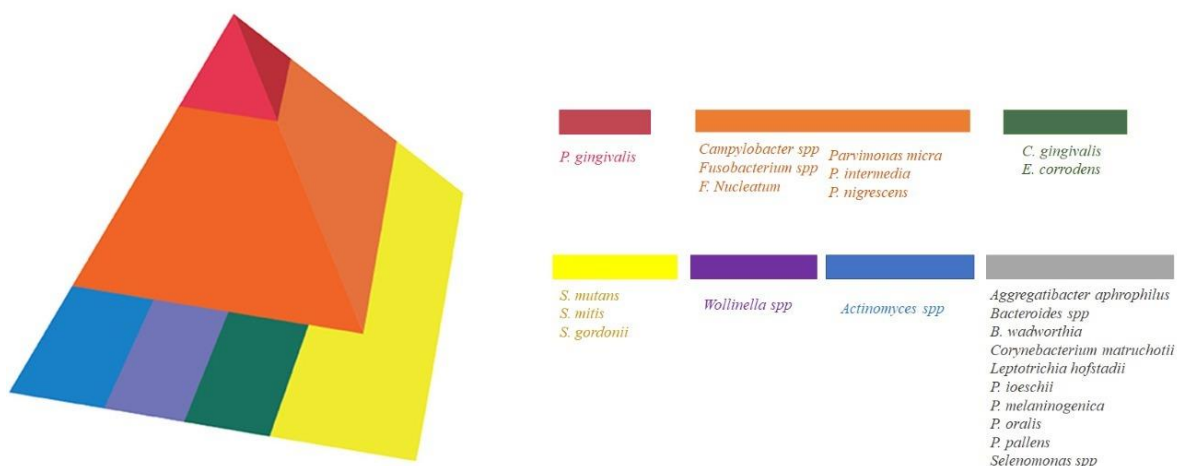
Microbiota periodontopatígena y su relación con el estado periodontal

La caracterización de la microbiota periodontopatígena se realizó de acuerdo a lo postulado por Socransky (33), quien presenta a la biopelícula bacteriana relacionada con la condición periodontal. En la fisura labio palatina se encontraron diferentes periodontopatígenos. Ver Tabla 4 y Fig. 3.

Tabla 4 Microorganismos periodontopatígenos (33)(34)(35)

MICROORGANISMOS		CARACTERISTICAS
AMARILLO		
	<i>Streptococcus mutans</i>	Cocos anaerobios facultativos grampositivos, agentes más importantes implicados en la caries dental.
	<i>Streptococcus mitis</i>	Cocos anaerobios facultativos grampositivos.
	<i>Streptococcus gordonii</i>	Cocos anaerobios facultativos grampositivos.
VERDE		
	<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	Bacilos anaerobios facultativos gramnegativos.
	<i>Eikenella Corrodens</i>	Bacilos anaerobios facultativos gramnegativos
VIOLETA		
	<i>Wolinella spp</i>	Bacilos anaeróbicos gramnegativos, se ha implicado como patógeno periodontal.
AZUL		
	<i>Actinomyces spp</i>	Estos microorganismos se encuentran en la superficie en la mucosa, pero cuando esta se ve alterado ingresa a los tejidos y causa reacciones patológicas
NARANJA		
	<i>Campylobacter spp</i>	Bacilos anaeróbicos gramnegativos. <i>Campylobacter rectus</i> se ha implicado como patógeno periodontal.
	<i>Fusobacterium spp</i>	Bacilos anaeróbicos gramnegativos, se ha implicado como patógeno periodontal, no móvil y no formador de esporas perteneciente a la familia <i>Bacteroidaceae</i> . Este forma parte de la flora habitual de la cavidad oral, del tracto gastrointestinal y del aparato genitourinario femenino.
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Bacilo gramnegativo anaerobio que habita la orofaringe y está implicado en la enfermedad periodontal.
	<i>Prevotella intermedia/nigrescens</i>	Bacilos anaeróbicos gramnegativos, microorganismos como <i>Prevotella intermedia</i> y <i>Prevotella nigrescens</i> , son periodontopatígenos que juegan un papel fundamental en el establecimiento y desarrollo de enfermedades periodontales polimicrobianas.
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	Bacterias anaerobias, Gram positivas, no formadoras de esporas, de forma cocoide. Se denomina actualmente <i>Parvimonas micra</i> , producen ácido acético, butírico y son sacarólíticos.
ROJO		
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Cocobacilo Gram negativo que habita el surco gingival. Sus factores patogénicos estructurales como las fimbrias facilitan su adhesión al tejido.

Figura 3. Clasificación de Socransky (33)



Con relación a la condición gingival y periodontal, Ahluwalia et al. (16), Rawashdeh et al. (9), Funahashi et al. (22), Perdikogianni et al. (12), Quirynen et al. (26), Costa et al. (11), señalan que en los pacientes con fisura labio palatina, se observaba mayor índice gingival, índice de biopelícula, profundidad del sondaje, sangrado al sondaje y pérdida de inserción, mientras que Lucas et al. (17), no encontraron diferencias significativas en los indicadores periodontales.

Microbiota oral y su relación con el tipo de fisura

Existe heterogeneidad en relación a la microbiota y el tipo de fisura; es así como Rawashdeh et al. (9) en muestras de lengua, mucosa nasal y palatina con pruebas del tubo germinativo y panel de prueba bioquímico automatizado VITEK, reportan una tasa de colonización por *Cándida spp*, mayor en pacientes con fisura labio palatina bilateral (77,7%), en comparación a los pacientes con fisura labiopalatina unilateral y fisura palatina (57,1%), esto se atribuye a que los pacientes con hendiduras presentan una higiene oral deficiente.

Bokhout et al. (26), en muestras de saliva y placa dental en cultivos microbiológicos reportaron que pacientes con fisura labio palatina bilateral presentaban mayor porcentaje de microorganismos: *Streptococcus mutans*, en la saliva 57,1% y en dientes 71,4%; *Lactobacillus spp* en la saliva 14,3% y en dientes 14,3%, aunque señalaron un menor porcentaje de estos microorganismos en las fisuras labial aislada y fisura palatina aislada.

El Streptococcus mitis, Streptococcus salivarius, Staphylococcus aureus MSSA, Staphylococcus epidermidis, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae y Klebsiella oxytoca, predominaron en la fisura labio palatina en comparación a la fisura del paladar blando.

Por su parte, Zhang et al. (2), en muestras de saliva y nasales a través del ADN genómico microbiano y PCR, mencionan que el género de *Lautropia spp, Bacillus spp*, estuvieron menos presentes entre las muestras de saliva del grupo con fisura palatina completa ($p=.029$).

Microbiota oral y su relación con la intervención quirúrgica

Se encontraron microorganismos asociados a la condición pre y postquirúrgica relacionado con la queilorrafia y palatorrafiya, y es así como Cocco et al. (36), Tuna et al. (37), Arief et al. (20), Thomas et al. (28), Hupkens et al. (29), Machorowska et al. (1), identificaron diferentes porcentajes de

Staphylococcus aureus en los pacientes con fisura labio palatina. Tuna et al. (19), mencionan que la transmisión de este microorganismo aumenta con el tamaño de la fistula oronasal residual postquirúrgica. Cocco et al. (36), Hupkens et al. (29) y Thomas et al. (28), reportan que el *Streptococcus beta hemolítico* (*Streptococcus pyogenes*), se asoció con alto riesgo de complicación como la dehiscencia de la herida quirúrgica.

Cocco et al. (18) Machorowska et al. (1) y Hupkens et al. (29), aislaron el género de *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, siendo estas bacterias más predominantes en el periodo preoperatorio y disminuyeron en proporción después de la cirugía.

Por otro lado, Thomas et al. (28), Hupkens et al. (29), aislaron *Moraxella catarrhalis* en los pacientes intervenidos quirúrgicamente y Machorowska et al. (1) y Cocco et al. (36), aislaron *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina*, los cuales aumentaron en número después de la reparación quirúrgica.

Rawashdeh et al. (9) y Da silva et al. (27), encontraron *Cándida spp*, *Cándida albicans*, *Cándida krusei* y *Cándida tropicalis*, antes y después de la reparación quirúrgica reportando mayores proporciones de este microorganismo posterior a la intervención quirúrgica con diferencias estadísticamente significativas, señalando que a mayor número de intervenciones quirúrgicas se evidencia mayor colonización por *Cándida spp*.

Liu et al. (10), encontraron variaciones significativas de la microbiota en los pacientes sometidos quirúrgicamente que presentaron inflamación en comparación a los sin inflamación entre ellos se menciona: Unidades taxonómicas operatorias (OTU) relacionados con la inflamación: *Tannerella spp*, *Porphyromonas spp*, *Gemella spp*, *Moraxella spp*, *Prevotella nigrescens* y *Prevotella intermedia*. OTU relacionados sin presencia de inflamación: *Lautropia spp*, *Neisseria spp*, *Capnocytophaga spp*, *Veillonella dispar*, *Veillonella párvula* y *Prevotella melaninogenica*. OTU correspondientes a *Streptococcus spp* y *Prevotella spp* estuvieron presentes en ambos grupos.

Otros Hallazgos

Microbiota de Orofaringe y de diferentes hábitats en fisuras nasopalatinas

Los microorganismos encontrados provenientes de la orofaringe y de hábitats diferentes a la cavidad oral de los individuos con fisura labio palatina, se reportan con sus características en la tabla 5. Se evidenciaron en la zona de la fisura, bacterias del tracto respiratorio como: *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Gemella hemolysans*. Así mismo se evidenciaron microorganismos cuyo hábitat principal es el tracto gastrointestinal como: *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli*.

Tabla 5. Caracterización de la microbiota de orofaringe y otros hábitats en las fisuras nasopalatinas (38)(39)

Microorganismo	Caracterización
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	Cocobacilo Gram negativo que forma parte de la flora orofaríngea.
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Antes conocida como Branhamella catarrhalis, es una bacteria Gram negativa, aeróbica, oxidasa positiva con forma de diplococos que puede colonizar y causar infección del tracto respiratorio.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Patógeno oportunista y persistente en el medio ambiente. Es uno de los principales patógenos implicados en infecciones nosocomiales y en pacientes inmunosuprimidos.
<i>Dolosigranulum pigrum</i>	Coco grampositivo, puede causar infecciones oculares, sepsis, neumonía nosocomial. Se ha sospechado en sinovitis y colecistitis y también se ha aislado del contenido gástrico, cultivos de sangre, orina, regiones nasofaríngeas y médula espinal.
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i> o <i>Streptococcus β-hemolítico</i> , es un coco grampositivo, anaerobio facultativo, forma parte de la flora normal del tracto gastrointestinal y a veces del genitourinario.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Bacteria anaerobia facultativa, grampositiva, productora de coagulasa, catalasa. Puede producir como celulitis, abscesos profundos, osteomielitis, meningitis, sepsis, endocarditis o neumonía.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Anaerobia facultativa forma parte de la flora bacteriana de la mucosa nasal y faríngea posterior.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus beta-hemolítico</i> del grupo A, Gram positivo, produce infecciones localizadas y generalizadas (fiebre reumática y glomerulonefritis)
<i>Escherichia coli</i>	Bacteria del tracto gastrointestinal, bacilo gramnegativo, bacteria anaerobia facultativa comensal más abundante de la microbiota del tracto gastrointestinal.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Bacteria Gram negativa de enfermedades infecciosas oportunistas. Es el agente causal de infecciones del tracto urinario, neumonías, sepsis, infecciones de tejidos blandos e infecciones de herida quirúrgica.
<i>Haemophilus aegyptius</i>	Bacteria Gram negativa, que se encuentra en revestimientos de células epiteliales y se ha relacionado con casos de conjuntivitis aguda y fiebre purpúrica brasileña (FBP).
<i>Streptococcus anginosus</i>	Puede ser beta-hemolítico en la cavidad oral y forma parte de la flora bacteriana.
<i>Gemella hemolysans</i>	Coco anaerobio facultativo grampositivos, comensal de la vía respiratoria superior con bajo poder patógeno, pero en pacientes inmunodeprimidos es causa de infección oportunista (abscesos en la piel y tejido blando, queratitis, abscesos cerebrales, bacteriemias y endocarditis.
<i>Prevotella pleuritidis</i>	Bacilos gramnegativos, anaerobios estrictos que producen ácido acético y ácido succínico.

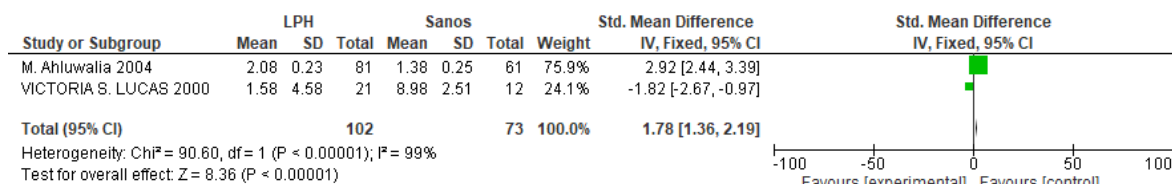
Análisis Cuantitativo

Resultados del metaanálisis

Con el fin de determinar el grado de asociación entre los diferentes factores evaluados en los artículos incluidos en la revisión, se realizó un metaanálisis para determinar la asociación entre los microorganismos analizados y la caries dental. De los 23 artículos incluidos en esta revisión se lograron metaanalizar 5.

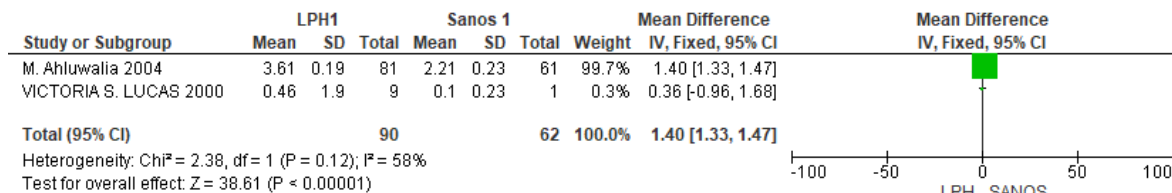
Diferencia de medias en presencia de *Streptococcus mutans*

Para realizar esta comparación se analizaron 2 estudios que reportaban el desenlace en medias, se observó que no existe diferencia entre las medias de pacientes sanos o con labio y paladar hendido, los resultados de estos estudios muestran una heterogeneidad muy alta lo cual hace que este análisis debe revisarse con detenimiento.



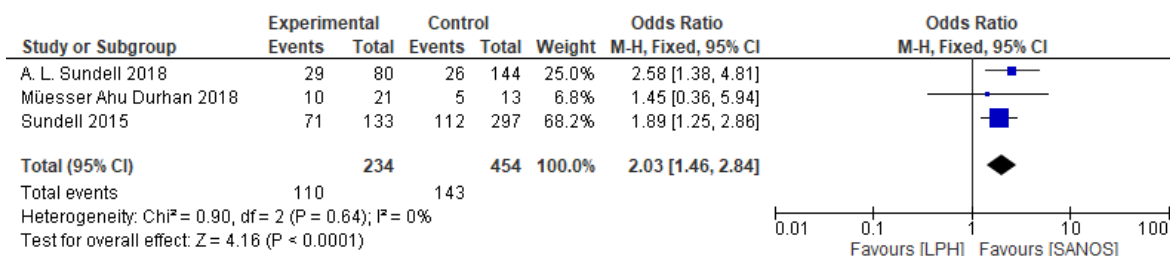
Diferencia de medias en presencia de *Lactobacillus spp*

Se reporta que para este desenlace no existen diferencias significativas entre los pacientes con fisura labio palatina frente a los pacientes sanos, la diversidad de los estudios permite tener en cuenta su alta heterogeneidad, sin embargo, se observa un valor p significativo.



Evaluación riesgo de caries

Para el análisis del riesgo de caries de los pacientes con labio y paladar hendido frente a los pacientes sanos se incluyeron 3 estudios que evaluaron la proporción de pacientes con caries en ambos grupos. Con los 3 estudios incluidos se obtuvo un OR de 2.03 que significa que los pacientes con fisura labio palatina tiene una probabilidad 2,03 veces mayor de presentar caries frente al grupo control. La heterogeneidad es baja con una significancia estadística p<0.005.



DISCUSIÓN

Con relación a la microbiota cariogénica en sitios de FLP, los resultados de la presente investigación mostraron, que existen microorganismos similares a los encontrados en pacientes sanos, aunque con un mayor porcentaje en los sitios de fisura especialmente mayores recuentos de *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus spp.* Estos resultados son similares a lo planteado por Chaudhari et al. (40) quienes evaluaron el recuento de *Streptococcus* y *Lactobacillus spp* en saliva y reportaron recuentos mayores en pacientes con fisura labio palatina ($\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias/ml de saliva). Igualmente mostraron que los recuentos de *Lactobacillus spp* salivales estimulados, eran mayores (60%) en los niños con fisura labio palatina. Hallazgos similares reporta Parapanisiou et al. (41), los cuales mostraron niveles elevados de *Lactobacillus spp* ($> 10^5$ UFC/ml) en los pacientes con FLP.

Contrario a los hallazgos reportados en la presente investigación, Shashni et al. (8), no encontraron diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los niveles de *Lactobacillus spp*, entre los niños con fisura labiopalatina, niños con alto riesgo de caries sin hendidura y niños sin caries y sin hendidura. Así mismo, Dahllöf et al. (42), no observaron diferencias en el recuento salival de *Lactobacillus spp*, tanto en el grupo con fisura labial o con fisura palatina.

El mayor porcentaje de *Streptococcus spp* y *Lactobacillus spp*, podría estar relacionado con las condiciones anatómicas y de tratamiento que presentan los pacientes con FLP. En este sentido Shelton et al. (43), reportan que los dispositivos de ortopedia prequirúrgica alteran las condiciones de la cavidad oral estableciendo como resultado ambientes ácidos. El material acrílico de la placa generalmente presenta rugosidades lo que aumenta la probabilidad de colonización del *Lactobacillus spp* y por consiguiente aumento del *Streptococcus spp*. (43)

En relación con la condición dental se observó, en estos pacientes, puntuaciones más altas en el índice CPOD-ceod en comparación con el grupo control. Así mismo los pacientes con fisura labio palatina presentaron una probabilidad 2,03 veces mayor de presentar caries frente al grupo control, una significancia estadística $p < 0.005$.

Estos resultados son similares a los reportados por Chaudhari et al. (40), quienes analizaron la presencia de caries dental en pacientes con y sin FLP, reportando aumento en el número de dientes con caries (puntajes CPOD que aumentaron de 2-3 a 4-6) lo cual correlacionaron significativamente con recuentos de *Lactobacillus spp* salivales, tanto en niños con fisura labio palatina como en niños no fisurados, mientras que no encontraron una correlación significativa con recuentos de *Streptococcus spp* salivales, en los niños con FLP y no fisurados.

Por su parte, Worth et al. (44), en una revisión sistemática y metanálisis informaron que la diferencia de medias agrupada general en el ceod fue 0,63 (IC del 95%: 0,47 a 0,79) y en CPOD fue de 0,28 (IC del 95%: 0,22 a 0,34), sugieren que los individuos con labio y/o paladar hendido tienen mayor

experiencia de caries dental tanto en la dentición temporal como en la permanente. Contrario a nuestros resultados Bastos et al. (45) en una población brasileña, no encontraron diferencias significativas en la condición dental entre niños con y sin fisura labio palatina.

Diversos factores podrían influir en el riesgo de caries en pacientes con FLP; es así como Allam et al. (46), analizaron pacientes con fisura labio palatina, en dentición primaria y mixta, encontrando una correlación directa entre la experiencia de caries, la ingesta de alimentos que contienen azúcar entre las comidas y los hábitos de higiene, además evidenciaron que existe una correlación directa en el índice de CPOD-ceod y una mayor ingesta de alimentos azucarados.

Con respecto a la microbiota periodontal el presente estudio reporta que se han aislado: *Campylobacter spp*, *Fusobacterium spp*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia/nigrescens*, *Parvimonas micra* y *Porphyromonas gingivalis*, en los pacientes con FLP, los cuales son considerados microorganismos de gran capacidad patógena. Es relevante la presencia de bacterias periodontopatógenas como la *Porphyromonas gingivalis*, un agente etiológico en formas graves de periodontitis (enfermedad inflamatoria crónica). La periodontitis no es una enfermedad común en pacientes menores de 18 años, su presencia en niños y adolescentes ha sido relacionada con alteraciones inmunológicas como modificación en la quimiotaxis de los neutrófilos. La *Porphyromonas gingivalis* puede invadir localmente los tejidos periodontales y evadir los mecanismos de defensa del huésped. Al hacerlo, utiliza un panel de factores de virulencia que provocan la desregulación de las respuestas inmunes e inflamatorias innatas. (47)

Mombelli et al. (48), analizaron la microbiota en pacientes con labio y paladar hendido uni y bilateral, en su estudio observaron la presencia de microorganismos anaerobios gramnegativos. Así mismo reportaron la presencia de *Fusobacterium spp*, *Prevotella melaninogenica* y *Prevotella intermedia* en pacientes con FLP, pero no detectaron *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus spp* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en la población de estudio. La microbiota de la hendidura fue menos compleja independientemente del buen mantenimiento y se parecía a la de los dientes de los pacientes sanos. Las muestras de la hendidura no fueron positivas para *Wolinella spp* y albergaron significativamente menos *Capnocytophaga spp* y *Actinomyces viscosus* que las muestras de sitios dentales. Estos resultados son contradictorios a lo reportado en el presente estudio en donde se evidencio presencia de *Wolinella spp*, *Porphyromonas gingivalis* y *Actinomyces spp*.

Weckwerth et al. (49) realizaron un estudio en 31 pacientes con fisura labio palatina y otitis media supurativa crónica, obtuvieron cultivos positivos del 83% de los pacientes. En donde se aislaron los siguientes: *Pseudomona aeruginosa* (54,9%), *Staphylococcus aureus* (25,9%) y *Enterococcus faecalis* (19,2%), por otra parte, no aislaron anaerobios por cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa fue positiva para una o más bacterias investigadas en el 97,1% de las muestras. Los microorganismos anaerobios se detectaron mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa, como *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* y *Peptostreptococcus anaerobius*. Este hallazgo sugiere que los pacientes con esta condición presentan una comunicación desde el oído y la cavidad oral y por esta vía podría existir intercambio de microorganismos.

En la presente investigación, seis estudios identificaron que los pacientes con FLP presentaron valores superiores del índice gingival, índice de biopelícula, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje y pérdida de inserción. Estos resultados apoyan lo señalado por Parapanisiou y et al. (41), quienes encontraron que el índice de biopelícula fue significativamente mayor en pacientes con FLP que en el grupo control (p= 0,0003). Así mismo Veiga et al. (50) en su estudio en 156 niños entre 5 y 18 años

con FLP, evidenciaron que los pacientes fisurados presentaron índice de placa e índice gingival más altos y mayor profundidad al sondaje.

Plakwicz et al. (51), de igual forma evaluaron el índice periodontal en 34 pacientes a boca dividida reportando que la profundidad al sondaje y la pérdida de inserción clínica eran mayores en los incisivos laterales y caninos adyacentes a la fisura labio palatina, al compararlo con los mismos dientes contralaterales sin la fisura. En el mismo sentido Wyrębek et al. (52), analizaron 15 pacientes de 6 a 18 años con hendidura bilateral, encontrando un mayor sangrado al sondaje y pérdida de inserción en los dientes adyacentes a la hendidura.

En las publicaciones analizadas en el presente estudio, se identificó que existen microorganismos asociados a la condición pre y postquirúrgica relacionado con la queilorrafia y palatorrafia; los estudios reportan un mayor recuento significativo de *Staphylococcus aureus* en muestras de saliva de niños con fístula oronasal de mayor tamaño e indican una correlación positiva entre el tamaño de la fístula y la frecuencia de transmisión de *Staphylococcus aureus* a un ambiente oral. Adeyemo et al. (53) mencionan que el *Staphylococcus spp*, es un comensal de la piel, nariz y la cirugía de hendidura implica incisiones tanto extraorales como intraorales que a menudo conducen a la comunicación con la piel y la mucosa nasal. Por lo tanto, la contaminación de la herida quirúrgica en pacientes con FLP y la entrada posterior de este microorganismo en el torrente sanguíneo pueden explicar la alta prevalencia de especies de *Staphylococcus spp*, observada en este estudio. Autores como Chuo y Timmons (54), en su investigación concluyen que los niños con labio y paladar hendido no reparado tienen un mayor riesgo de portar *Staphylococcus aureus* y que estos riesgos deben tenerse en cuenta al decidir los protocolos para las pruebas de bacteriología preoperatorias y posoperatorias pertinentes.

CONCLUSIONES

- En las publicaciones analizadas en la presente investigación se identificó que los pacientes con fisura labio palatina presentaron mayor recuento de *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus spp*.
- Los resultados del metaanálisis sugieren que los individuos con esta condición pueden presentar mayor exposición al riesgo de desarrollar caries dental, por lo que se debe tener en cuenta en la toma de decisiones clínicas y adoptar medidas preventivas con la finalidad de disminuir comorbilidades orales en estos pacientes.
- Se observaron bacterias que componen la biopelícula periodontopatógena en zonas de fisuras, destacándose la presencia de *Porphyromonas gingivalis*.
- Los sitios adyacentes a la fisura presentan mayor índice de placa, índice gingival, profundidad al sondaje y mayor pérdida del nivel de inserción.
- A mayor tamaño de la fístula oronasal mayor el porcentaje de *Staphylococcus spp*.

Limitaciones

Se recomienda realizar más investigaciones en donde se unifique las unidades de medición de los microorganismos y sus diferentes métodos de recolección de muestras que permitan unificar conocimientos y llevar a cabo estudios clínicos a gran escala.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiación

La presente investigación se realizó a través de recursos propios de las investigadoras.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. MacHorowska-Pieniazek A, Mertas A, Skucha-Nowak M, Tanasiewicz M, Morawiec T. A Comparative Study of Oral Microbiota in Infants with Complete Cleft Lip and Palate or Cleft Soft Palate. 2017.
2. Zhang M, Wang R, Liao Y, Buijs MJ, Li J. Profiling of oral and nasal microbiome in children with cleft palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2016;53(3):332–8.
3. Durhan MA, Kulekci G, Tanboga I, Ozgentas E, Topcuoglu N. Microbial Profile and Dental Caries in Cleft Lip and Palate Babies Between 0 and 3 Years Old. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2018;105566561877642.
4. Rengifo Reina HA. Dental characterization of colombian children with non syndromic cleft lip and palate. *Rev Odontológica Mex.* 2016;20(3):e175–81.
5. Gómez O, Puerto B. Cleft Lip and Palate. *Obstet Imaging Fetal Diagnosis Care Second Ed* [Internet]. 2017;45(4):311-316.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.07.006>
6. Sundell AL, Ullbro C, Dahlén G, Marcusson A, Twetman S. Salivary microbial profiles in 5-year old children with oral clefts: a comparative study. *Eur Arch Paediatr Dent* [Internet]. 2018;19(1):57–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40368-018-0326-z>
7. Durhan MA, Topcuoglu N, Kulekci G, Ozgentas E, Tanboga I. Microbial Profile and Dental Caries in Cleft Lip and Palate Babies Between 0 and 3 Years Old. *Cleft Palate Craniofac J.* 2019;56(3):349–56.
8. Shashni R, Utreja A, Gauba K, Goyal A, Ray P, Jena A. Comparison of risk indicators of dental caries in children with and without cleft lip and palate deformities. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(1):58.
9. Rawashdeh MA, Ayesh JAM, Darwazeh AMG. Oral candidal colonization in cleft patients as a function of age, gender, surgery, type of cleft, and oral health. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011;69(4):1207–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.02.044>
10. Liu L, Zhang Q, Lin J, Ma L, Zhou Z, He X, et al. Investigating oral microbiome profiles in children with cleft lip and palate for prognosis of alveolar bone grafting. *PLoS One.* 2016;11(5):1–13.
11. Costa B, De Oliveira Lima JE, Gomide MR, Da Silva Rosa OP. Clinical and Microbiological Evaluation of the Periodontal Status of Children with Unilateral Complete Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2003;40(6):585–9.
12. Perdikogianni H, Papaioannou W, Nakou M, Oulis C, Papagiannoulis L. Periodontal and microbiological parameters in children and adolescents with cleft lip and/or palate. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(6):455–67.
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Vol. 62, *Journal of clinical epidemiology.* 2009. 1–34 p.
14. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603–5.

15. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340.
16. Ahluwalia M, Brailsford SR, Tarelli E, Gilbert SC, Clark DT, Barnard K, et al. Dental caries, oral hygiene, and oral clearance in children with craniofacial disorders. *J Dent Res*. 2004;83(2):175–9.
17. Lucas VS, Gupta R, Ololade O, Gelbier M, Roberts GJ. Dental health indices and caries associated microflora in children with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2000;37(5):447–52.
18. Cocco JF, Antonetti JW, Burns JL, Heggors JP, Blackwell SJ. Characterization of the nasal, sublingual, and oropharyngeal mucosa microbiota in cleft lip and palate individuals before and after surgical repair. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2010;47(2):151–5.
19. Tuna EB, Topçuoglu N, Ilhan B, Gençay K, Kulekçi G. Staphylococcus aureus transmission through oronasal fistula in children with cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2008;45(5):477–80.
20. Arief EM, Mohamed Z, Idris FM. Study of viridans streptococci and Staphylococcus species in cleft lip and palate patients before and after surgery. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2005;42(3):277–9.
21. Cheng LL, Moor SL, Kravchuk O, Meyers IA, Ho CTC. Bacteria and salivary profile of adolescents with and without cleft lip and/or palate undergoing orthodontic treatment. *Aust Dent J*. 2007;52(4):315–21.
22. Funahashi K, Shiba T, Watanabe T, Muramoto K, Takeuchi Y, Ogawa T, et al. Functional dysbiosis within dental plaque microbiota in cleft lip and palate patients. *Prog Orthod*. 2019;20(1):1–10.
23. Hassani H, Chen JW, Zhang W, Hamra W. Comparison of Microbial Activity Among Infants With or Without Using Presurgical Nasoalveolar Molding Appliance. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2020;57(6):762–9.
24. Loveren C, Buijjs J, Prahlandersen B, Ten Catae J. Incidence of mutans streptococci and lactobacilli in oral cleft children wearing acrylic plates from shortly after birth. 1998. p. 296–291.
25. Bokhout B, Van Loveren C, Hofman FXWM, Buijjs JF, Van Limbeek J, Prahlandersen B. Prevalence of Streptococcus mutans and lactobacilli in 18-month-old children with cleft lip and/or palate. Vol. 33, *Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 1996. p. 424–8.
26. Quirynen M, Dewinter G, Avontroodt P, Heidbüchel K, Verdonck A CC. A split-mouth study on periodontal and microbial parameters in children with complete unilateral cleft lip and palate. *J Clin Periodontol*. 2003;30(1):49–56.
27. Silva JJ da, Silva TA da, Almeida H de, Rodrigues Netto MF, Cerdeira CD, Höfling JF, et al. Candida species biotypes in the oral cavity of infants and children with orofacial clefts under surgical rehabilitation. *Microb Pathog*. 2018;124(July):203–15.
28. Thomas GPL, Sibley J, Goodacre TEE, Cadier MM. The value of microbiological screening in cleft lip and palate surgery. *Cleft Palate-Craniofacial J*. 2012;49(6):708–13.
29. Hupkens P, Lauret GJ, Dubelaar IJM, Hartman EHM, Spauwen PHM. Prevention of wound

dehiscence in palatal surgery by preoperative identification of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus. *Eur J Plast Surg.* 2007;29(7):321–5.

30. Sundell AL, Ullbro C, Marcusson A, Twetman S. Comparing caries risk profiles between 5- and 10- year-old children with cleft lip and/or palate and non-cleft controls. *BMC Oral Health.* 2015;15(1):1–6.
31. García-Sánchez JE, José Fresnadillo M, García-Sánchez E. Nuevas bacterias anaerobias implicadas en enfermedades infecciosas humanas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(3):173–84.
32. Quesada Gómez C. Infecciones en humanos por bacterias anaerobias del género Bacteroides: actualización en aspectos taxonómicos, bioquímicos, inmunológicos, patogénicos y clínicos. *Rev Biomédica.* 2010;21(2):89–96.
33. Socransky. Microbial complexes in subgingival plaque. *Clin Periodontol.* 1998;25:134–44.
34. Dorronsoro I. GÉNERO Capnocytophaga. 2016;1–9.
35. Ardila Medina CM, Alzate Vega J, Guzmán Zuluaga IC. Asociación de Prevotella intermedia/nigrescens, bacilos entéricos gram-negativos y parámetros clínicos en periodontitis crónica. *Av en Periodoncia e Implantol Oral.* 2013;25(3):165–70.
36. Cocco JF, Antonetti JW, Burns JL, Hegggers JP, Blackwell SJ. Characterization of the nasal, sublingual, and oropharyngeal mucosa microbiota in cleft lip and palate individuals before and after surgical repair. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2010;47(2):151–5.
37. Tuna EB, Topçuoglu N, Ilhan B, Gençay K, Kulekçi G. Staphylococcus aureus transmission through oronasal fistula in children with cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2008;45(5):477–80.
38. Farfán-García AE, Ariza-Rojas SC, Vargas-Cárdenas FA, Vargas-Remolina LV. Mecanismos de virulencia de Escherichia coli enteropatógena. *Rev Chil infectología.* 2016;33(4):438–50.
39. Esparcia Ó, Magraner J. Moraxella catarrhalis Y SU IMPLICACIÓN EN PATOLOGÍA INFECCIOSA. Control Calid SEIMC [Internet]. 2017; Available from: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/Moraxella.pdf>
40. Chaudhari PK, Kharbanda OP, Chaudhry R, Pandey RM, Chauhan S, Bansal K, et al. Factors Affecting High Caries Risk in Children With and Without Cleft Lip and/or Palate: A Cross-Sectional Study. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2020;(406).
41. Parapanisiou V, Gizani S, Makou M, Papagiannoulis L. Oral health status and behaviour of Greek patients with cleft lip and palate. *J Eur Acad Paediatr Dent.* 2009;10(2):85–9.
42. Dahllöf G, Joandi R, Ideberg M, Modeer T. Caries, gingivitis and dental abnormalities in preschool children with cleft lip and/or palate. *Fogorv Sz.* 1989;26(3):233–7.
43. Shelton K. Bacterial Flora in Cleft Lip and Palate Patients Undergoing Presurgical Nasoalveolar Molding Appliance Therapy. ProQuest Diss Theses [Internet]. 2017;100. Available from: https://search.proquest.com/docview/1937904104?accountid=26642%0Ahttp://link.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:dissertation&genre=dissertations+%26+theses&sid=ProQ:ProQuest+Dissertations+%26+Theses+Globo

44. Worth V, Perry R, Ireland T, Wills AK, Sandy J, Ness A. Are people with an orofacial cleft at a higher risk of dental caries? A systematic review and meta-analysis. *Br Dent J.* 2017;223(1):37–47.
45. Bastos Lages EM, Marcos B, Pordeus IA. Oral Health of Individuals with Cleft Lip, Cleft Palate, or Both. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2004;41(1):59–63.
46. Allam GG, Sobeh IA. Caries Experience Varies in Egyptian Children With Different Combinations of Cleft Lip and Palate and Is Related to Carbohydrate Intake Between Meals. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2020;
47. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: Major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res.* 2014;2014.
48. Mombelli A, Urs B, Niklaus L. Microbiota associated with residual clefts and neighboring teeth in patients with cleft lip, alveolus and palate. *Cleft palate-Craniofacial Journal*; 1992.
49. Weckwerth PH, De Mattias Franco AT, De Magalhães Lopes CA, Dos Santos F, Weckwerth ACVB, Vivan RR, et al. Bacterial Pathogens Related to Chronic Suppurative Otitis Media in Individuals With Cleft Palate: Bacteriological Culture and Polymerase Chain Reaction. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2014;51(2):145–53.
50. Veiga KA, Porto AN, Matos FZ, de Brito PCB, Borges ÁH, Volpato LER, et al. Caries Experience and Periodontal Status in Children and Adolescents with Cleft Lip and Palate. *Pediatr Dent* [Internet]. 2017;39(2):139–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28390464>
51. Plakwicz P, Wyrębek B, Górka R, Cudziło D. Periodontal Indices and Status in 34 Growing Patients with Unilateral Cleft Lip and Palate: A Split-Mouth Study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(6):e344–53.
52. Wyrębek B, Cudziło D, Plakwicz P. Evaluation of periodontal tissues in growing patients with bilateral cleft lip and palate. A pilot study. *Dev period Med.* 2017;21(2):154–61.
53. Adeyemo WL, Adeyemi MO, Ogunsola FT, Ogunlewe MO, Ladeinde AL, Mofikoya BO, et al. Prevalence and bacteriology of bacteremia associated with cleft lip and palate surgery. *J Craniofac Surg.* 2013;24(4):1126–31.
54. Chuo CB, Timmons MJ. The bacteriology of children before primary cleft lip and palate surgery. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2005;42(3):272–6.

ANEXO

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA			
		Años, humanos, lenguaje	PUBMED
	((cleft lip and palate)) AND microbiology	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+microbiology	73
Lenguaje controlado	((cleft lip and palate)) AND biofilm	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+biofilm	2
Lenguaje no controlado	((cleft lip and palate)) AND "microflora"	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+%22microflora%22	3
	((cleft lip and palate)) AND "oral microbiota"	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+%22oral+microbiota%22	2
	((cleft lip and palate)) AND oral microbiome	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+oral+microbiome	9
	((cleft lip and palate)) AND dental caries	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+dental+caries	118
	((cleft lip and palate)) AND dental caries susceptibility	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+dental+caries+susceptibility	7
	((cleft lip and palate)) AND dental state	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+dental+state	124
	((cleft lip and palate)) AND periodontal disease	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+periodontal+disease	102
	((cleft lip and palate)) AND periodontal state	https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.javeriana.edu.co/pubmed/?term=((cleft+lip+and+palate))+AND+periodontal+state	4
			444
Años, lenguaje, humanos			EMBASE
	cleft lip palate' AND microbiology AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-1985]/sd NOT [1-5-2020]/sd	https://www-embase-com.ezproxy.javeriana.edu.co/#advancedSearch/resultspage/history.2/page.1/25.items/orderby.relevance/source	15
	cleft lip palate' AND 'mouth flora' AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-1985]/sd NOT [1-5-2020]/sd	https://www-embase-com.ezproxy.javeriana.edu.co/#advancedSearch/resultspage/history.3/page.1/200.items/orderby.date/source	5
	cleft lip palate' AND 'microflora' AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-1985]/sd NOT [1-5-2020]/sd	https://www-embase-com.ezproxy.javeriana.edu.co/#advancedSearch/resultspage/history.4/page.1/200.items/orderby.date/source	4
	cleft lip palate' AND 'dental caries' AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-1985]/sd NOT [1-5-2020]/sd	https://www-embase-com.ezproxy.javeriana.edu.co/#advancedSearch/resultspage/history.5/page.1/200.items/orderby.date/source	60
	cleft lip palate' AND 'tooth disease' AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-1985]/sd NOT [1-5-2020]/sd	https://www-embase-com.ezproxy.javeriana.edu.co/#advancedSearch/resultspage/history.7/page.1/200.items/orderby.date/source	33
	cleft lip palate' AND 'periodontal disease' AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-1985]/sd NOT [1-5-2020]/sd	https://www-embase-com.ezproxy.javeriana.edu.co/#advancedSearch/resultspage/history.8/page.1/200.items/orderby.date/source	43

	cleft lip palate' AND 'mouth disease' AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-1985]/sd NOT [1-5-2020]/sd	https://www-embase-com.ezproxy.javeriana.edu.co/#advancedSearch/resultspage/history.11/page.1/200.its/ems/orderby.date/source	22
			182
		Años, lenguaje, NOT animales	EBSCO
	(cleft lip and palate) AND microbiology NOT animals	https://web-a-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=14&sid=1cccc2-9792-4c7c-809c-f180ac01a4e0%40sdc-v-sessmgr01&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+microbiology+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPURUMSZjbHYwPTE5ODcwMS0yMDIwMTImbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	123
	(cleft lip and palate) AND biofilm NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=12&sid=c5274be4-aa96-4348-87e3-568318515d70%40sessionmgr103&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+biofilm+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPURUMSZjbHYwPTE5ODUwMS0yMDIwMTImbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	90
	(cleft lip and palate) AND oral microbiology NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=22&sid=c5274be4-aa96-4348-87e3-568318515d70%40sessionmgr103&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+oral+microbiology+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPURUMSZjbHYwPTE5ODUwMS0yMDIwMTImbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	38
	(cleft lip and palate) AND oral biofilm NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=27&sid=c5274be4-aa96-4348-87e3-568318515d70%40sessionmgr103&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+oral+biofilm+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPURUMSZjbHYwPTE5ODUwMS0yMDIwMTImbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	10
	(cleft lip and palate) AND oral microbiome NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/folder?vid=41&sid=c5274be4-aa96-4348-87e3-568318515d70%40sessionmgr103	9
	(cleft lip and palate) AND oral microbiota NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=45&sid=c5274be4-aa96-4348-87e3-568318515d70%40sessionmgr103&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+oral+microbiota+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPURUMSZjbHYwPTE5ODUwMS0yMDIwMTImbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	12
	(cleft lip and palate) AND (dental caries in children and adolescents) NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=53&sid=c5274be4-aa96-4348-87e3-568318515d70%40sessionmgr103&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+(+dental+caries+in+children+and+adolescents+)+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPURUMSZjbHYwPTE5ODUwMS0yMDIwMTImbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	105
	(cleft lip and palate) AND dental caries NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=7&sid=2e0100f5-e33b-4cf6-b3c3-9ceb00235775%40pdc-v-sessmgr05&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+dental+caries+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPUZUJmNsdjA9WSZjbGkxPURUMSZjbHYwPTE5ODUwMS0yMDIwMDQmbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	675
	(cleft lip and palate) AND dental status NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=35&sid=2e0100f5-e33b-4cf6-b3c3-9ceb00235775%40pdc-v-sessmgr05&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+dental+status+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPUZUJmNsdjA9WSZjbGkxPURUMSZjbHYwPTE5ODUwMS0yMDIwMDQmbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	166
	(cleft lip and palate) AND periodontal disease NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=48&sid=2e0100f5-e33b-4cf6-b3c3-9ceb00235775%40pdc-v-	600

		sessmgr05&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+periodontal+disease+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPUZUJmNsdjA9WSZjbGkxPURUMSZjbHYxPTE5ODUwMS0yMDIwMDQmbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	
	(cleft lip and palate) AND periodontal status NOT animals	https://web-b-ebshost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/ehost/resultsadvanced?vid=73&sid=2e0100f5-e33b-4cf6-b3c3-9ceb00235775%40pdc-v-sessmgr05&bquery=(+cleft+lip+and+palate+)+AND+periodontal+status+NOT+animals&bdata=JmRiPWRkaCZjbGkwPUZUJmNsdjA9WSZjbGkxPURUMSZjbHYxPTE5ODUwMS0yMDIwMDQmbGFuZz1lcyZ0eXBIPTEmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d	125
			1953
		Años, lenguaje, humanos	SCOPUS
	(ALL (cleft AND lip AND palate) AND ALL (microbiology)) AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 1983) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1982) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1981) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1980) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1979) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1976) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1974) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1972) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1968) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1967)) AND (LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT- TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT- TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT- TO (LANGUAGE , "Portuguese"))	https://www-scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/results/results.uri?sort=plf-f&src=s&st1=cleft+lip+and+palate&st2=microbiology&nlo=&nlr=&nls=&sid=bf7bc154c31bf9f67574cb400c8e3b3b&sot=b&sdt=cl&cluster=scopubyr%2c%221983%22%2cf%2c%221982%22%2cf%2c%221981%22%2cf%2c%221980%22%2cf%2c%221979%22%2cf%2c%221976%22%2cf%2c%221974%22%2cf%2c%221972%22%2cf%2c%221968%22%2cf%2c%221967%22%2cf%2c%22bscoexactkeywords%2c%22Human%22%2ct%2c%22Humans%22%2ct%2c%22English%22%2ct%2c%22Spanish%22%2ct%2c%22Portuguese%22%2ct%2c%22Portuguese&origin=resultslist&zone=leftSideBar&editSaveSearch=&txGid=81e283df0c082a65b6117f18779a7f84	445
	(ALL (cleft AND lip AND palate) AND ALL (biofilm)) AND (LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT- TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT- TO (LANGUAGE , "Spanish"))	https://www-scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/results/results.uri?sort=plf-f&src=s&st1=cleft+lip+and+palate&st2=biofilm&nlo=&nlr=&nls=&sid=519267b844ddb32872a0a19168921041&sot=b&sdt=cl&cluster=scoexactkeywords%2c%22Human%22%2ct%2c%22Humans%22%2ct%2c%22English%22%2ct%2c%22Spanish%22%2ct%2c%22Portuguese%22%2ct%2c%22Portuguese&origin=resultslist&zone=leftSideBar&editSaveSearch=&txGid=9d53678c2a84ea6ca94cee4b9eb5a6a6	83
	(ALL (cleft AND lip AND palate) AND ALL (oral AND microbiota)) AND (LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT- TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT- TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT- TO (LANGUAGE , "Portuguese"))	https://www-scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/results/results.uri?sort=plf-f&src=s&st1=cleft+lip+and+palate&st2=oral+microbiota&nlo=&nlr=&nls=&sid=c82f2303ed5c68e425969ee84673b95b&sot=b&sdt=cl&cluster=scoexactkeywords%2c%22Human%22%2ct%2c%22Humans%22%2ct%2c%22English%22%2ct%2c%22Spanish%22%2ct%2c%22Portuguese%22%2ct%2c%22Portuguese&origin=resultslist&zone=leftSideBar&editSaveSearch=&txGid=ef753b749aa324eab942640ae667bbf7	83
	(ALL (cleft AND lip AND palate) AND ALL (microflora)) AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 1984) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1976) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1973)) AND (LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Human")) AND (LIMIT- TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT-	https://www-scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/results/results.uri?sort=plf-f&src=s&st1=cleft+lip+and+palate&st2=microflora&nlo=&nlr=&nls=&sid=081d98993c850a75da64f51fff3c4ab&sot=b&sdt=cl&cluster=scopubyr%2c%221984%22%2cf%2c%221976%22%2cf%2c%221973%22%2cf%2c%22bscoexactkeywords%2c%22Human%22%2ct%2c%22Humans%22%2ct%2c%22English%22%2ct%2c%22Spanish%22%2ct%2c%22Portuguese%22%2ct%2c%22Portuguese&origin=resultslist&zone=leftSideBar&editSaveSearch=&txGid=27de124daa2dd00ebdbd42ce64d25010	121

	E (PUBYEAR , 1979) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1978) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1976) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1975) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1974) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1973) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1971) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1970) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1968) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1967) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1966)) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Portuguese")) OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))	966%22%2c%22bscoexactkeywords%2c%22Human%22%2c%22Humans%22%2c%22English%22%2c%22Portuguese%22%2c%22Spanish%22%2c%22&sessionSearchId=e623cdf1783520d7729232d0bfa2bd5a&origin=resultslist&zone=leftSideBar&editSaveSearch=&txGid=1d576f6bea915ae70273bb103ded16035	
	(ALL (cleft AND lip AND palate) AND ALL (periodontal AND status)) AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 1984) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1983) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1982) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1981) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1971)) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human")) OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English")) OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Portuguese")) OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))	https://www-scopus-com.ezproxy.javeriana.edu.co/results/results.uri?sort=plf-f&src=s&st1=cleft+lip+and+palate&st2=periodontal+status&nlo=&nlr=&nls=&sid=18e3876b01e9609e7754d4d6a6dc1688&sot=b&sdt=cl&cluster=scopubyr%2c%221984%22%2c%221983%22%2c%221982%22%2c%221981%22%2c%221971%22%2c%221970%22%2c%221968%22%2c%221967%22%2c%221966%22%2c%22Human%22%2c%22Humans%22%2c%22English%22%2c%22Portuguese%22%2c%22Spanish%22%2c%22&sl=55&s=28ALL%28cleft+lip+and+palate%29+AND+ALL%28periodontal+status%29%29&origin=resultslist&zone=leftSideBar&editSaveSearch=&txGid=7263a7960212c64f29d9f07ae324b1e	326
			3636
		Años 2002, inglés, NOT animales	WEB OF SCIENCE
	TODOS LOS CAMPOS: ((cleft lip and palate)) AND TODOS LOS CAMPOS: ((microbiology)) NOT TODOS LOS CAMPOS: ((animals))	https://apps-webofknowledge-com.ezproxy.javeriana.edu.co/summary.do?product=WOS&parentProduct=WOS&search_mode=GeneralSearch&qid=1&SID=8CU9bUy41MqC33Dh6i&page=1&action=changePageSize&pageSize=50	15
	TODOS LOS CAMPOS: ((cleft lip and palate)) AND TODOS LOS CAMPOS: ((biofilm)) NOT TODOS LOS CAMPOS: ((animals))	https://apps-webofknowledge-com.ezproxy.javeriana.edu.co/Search.do?product=WOS&SID=8CU9bUy41MqC33Dh6i&search_mode=GeneralSearch&prID=9a46fa99-ce96-4ea8-8a7f-07cd014c7f3b	5
	TODOS LOS CAMPOS: ((cleft lip and palate)) AND TODOS LOS CAMPOS: ((oral microbiology)) NOT TODOS LOS CAMPOS: ((animals))	https://apps-webofknowledge-com.ezproxy.javeriana.edu.co/Search.do?product=WOS&SID=8CU9bUy41MqC33Dh6i&search_mode=GeneralSearch&prID=8fa2a49e-4a90-47a9-9573-4b14f48c7cf7	8
	TODOS LOS CAMPOS: ((cleft lip and palate)) AND TODOS LOS CAMPOS: ((oral microbiota)) NOT TODOS LOS CAMPOS: ((animals))	https://apps-webofknowledge-com.ezproxy.javeriana.edu.co/Search.do?product=WOS&SID=8CU9bUy41MqC33Dh6i&search_mode=GeneralSearch&prID=fe4f4e72-b2b1-49e7-a4a3-c221a96da5d1	5
	TODOS LOS CAMPOS: ((cleft lip and palate)) AND TODOS LOS CAMPOS: ((oral biofilm)) NOT TODOS LOS CAMPOS: ((animals))	https://apps-webofknowledge-com.ezproxy.javeriana.edu.co/Search.do?product=WOS&SID=8CU9bUy41MqC33Dh6i&search_mode=GeneralSearch&prID=60867c38-2337-4afa-8a21-644eaa60a5d8	5
	TODOS LOS CAMPOS: ((cleft lip and palate)) AND TODOS LOS CAMPOS: ((dental	https://apps-webofknowledge-com.ezproxy.javeriana.edu.co/summary.do?product=WOS&parentProduct=WOS&search_mode=GeneralSearch&parentQid=&qid=18&SID=8CU9bUy41MqC33Dh6i&update_back2search_link_param=yes&page=3	113

	caries)) NOT TODOS LOS CAMPOS: ((animals))		
	TODOS LOS CAMPOS: ((cleft lip and palate)) AND TODOS LOS CAMPOS: ((dental state)) NOT TODOS LOS CAMPOS: ((animals))	https://apps-webofknowledge-com.ezproxy.javeriana.edu.co/Search.do?product=WOS&SID=8CU9bUy41MqC33Dh6i&search_mode=GeneralSearch&prID=1e205e45-f16c-4eb8-b292-ba9039941495	347
	TODOS LOS CAMPOS: ((cleft lip and palate)) AND TODOS LOS CAMPOS: ((periodontal disease)) NOT TODOS LOS CAMPOS: ((animals))	https://apps-webofknowledge-com.ezproxy.javeriana.edu.co/Search.do?product=WOS&SID=8CU9bUy41MqC33Dh6i&search_mode=GeneralSearch&prID=faba74c7-035e-4a36-b3c9-6094c76709b5	34
	TODOS LOS CAMPOS: ((cleft lip and palate)) AND TODOS LOS CAMPOS: ((periodontal state)) NOT TODOS LOS CAMPOS: ((animals))	https://apps-webofknowledge-com.ezproxy.javeriana.edu.co/Search.do?product=WOS&SID=8CU9bUy41MqC33Dh6i&search_mode=GeneralSearch&prID=052019f4-9f7d-4d23-b3ef-051f7341f7e2	6
			538