



Experiencia con el uso compasivo de tigeciclina en pacientes pediátricos infectados por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas

Isabel C. Hurtado, Mónica Trujillo, Andrea Restrepo, Carlos Garcés, Carolina Tamayo y Juan G. Mesa

Experience with tigecycline compassionate use in pediatric patients infected with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*

Introduction: Infections produced by multidrug-resistant pathogens represent a therapeutic challenge because of the few therapeutic options available. Tigecycline is a relatively new antibiotic, with a wide spectrum of activity including some of these resistant bacteria. In adults is prescribed for the treatment of some infections caused by carbapenem resistant *K. pneumoniae*, however it has not been approved in children because of potential adverse effects in the dental enamel. **Materials and Methods:** Case series study. Medical records were reviewed in all children from 0 to 14 years of age that received tigecycline between January of 2008 and March of 2010. **Results:** 9 patients received Tigecycline mainly for treatment of peritonitis, bacteremia, pneumonia and sepsis caused by carbapenem resistant *K. pneumoniae*. A dose of 1 mg/kg q 12 hours was administered to all patients. No adverse events were reported and a total of 6 patients had complete resolution of the infection. **Conclusions:** Tigecycline could be considered a therapeutic option for treating infections produced by multidrug-resistant pathogens in children. The use in children is still compassionate and in this serie of cases Tigecycline was well tolerated and safe.

Key words: Tigecycline, multidrug-resistant bacteria, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemase.

Palabras clave: Tigeciclina, bacterias multi-resistentes, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenemasas.

Universidad Pontificia Bolivariana Medellín, Colombia. Residente de Pediatría (ICH). Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Grupo de Infectología Pediátrica (MT, AR, CG, CT). Instituto CORBIC, Serviucis, Medellín, Colombia (JGM).

Lugar de realización: Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Las opiniones y afirmaciones contenidas aquí son propias de los autores y no deben interpretarse como posición oficial de ningún ente oficial o privado. Los autores manifiestan que este artículo no tiene conflicto de intereses, ni recibió financiamiento alguno.

Recibido: 12 de julio de 2011

Aceptado: 9 de abril de 2012

Correspondencia a:

Mónica Trujillo Honeysberg
trupitv@gmail.com

Introducción

La tigeciclina es un nuevo antimicrobiano del grupo de las glicilciclinas, análogo de minociclina, que fue diseñado para combatir los principales mecanismos de resistencia de estas últimas: bombas de eflujo específicas y protección ribosomal, teniendo así un amplio espectro de acción sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, incluidas las multi-resistentes y los anaerobios^{1,2}.

Al igual que todas las tetraciclinas, actúa inhibiendo la síntesis bacteriana al unirse a la subunidad ribosomal 30s, ingresa a las bacterias gramnegativas por difusión pasiva a través de las porinas ubicadas en la membrana externa o por transporte activo por medio de sistemas dependientes de energía que bombean el medicamento a través de la membrana citoplasmática; a las bacterias grampositivas ingresa por sistemas dependientes de energía que hasta ahora no están totalmente comprendidos³.

Existen numerosos reportes en la literatura médica que describen la utilidad *in vitro* de tigeciclina contra microorganismos multi-resistentes⁴, incluyendo *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (Kpn KPC)^{5,6}. Hasta el momento tigeciclina está aprobada en adultos para el tratamiento de infecciones de tejidos blandos,

infecciones intra-abdominales y neumonía adquirida en la comunidad^{7,8}; no obstante, su actividad frente a bacterias multi-resistentes le confiere un promisorio papel en el tratamiento de otras infecciones en las que se sospeche o demuestre la presencia de este tipo de bacterias.

El uso de esta clase de antimicrobianos en niños siempre ha sido limitado por sus efectos secundarios sobre los dientes en formación y no están recomendados bajo 8 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia⁹; aún así, tigeciclina se ha usado en infecciones complicadas por microorganismos multi-resistentes en los cuales no hay muchas opciones terapéuticas^{1,5,6}.

Durante los primeros meses del año 2008 se presentó un brote de KpnKPC (KPC2 y KPC3) en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de adultos de nuestra institución; unos meses después se empezaron a presentar casos pediátricos. Todas las cepas aisladas, tanto de pacientes pediátricos como adultos, eran susceptibles a tigeciclina y polimixina B y sólo algunas de ellas lo eran a otros antimicrobianos como amikacina o ciprofloxacina¹⁰. Durante este tiempo no hubo disponibilidad de colistin en el medio y, por lo tanto, se decidió tratar a estos pacientes con tigeciclina.



El objetivo principal de este reporte es describir la experiencia con el uso “compasivo” de tigeciclina en niños infectados por Kpn KPC en ausencia de otras alternativas de tratamiento.

Pacientes y Métodos

Estudio de serie de casos realizado por medio de revisión de las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos entre 0 y 14 años, que recibieron tigeciclina para el tratamiento de infección por Kpn KPC, entre enero de 2008 y marzo de 2010, en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia, institución de cuarto nivel de complejidad que cuenta con 380 camas, de las cuales 78 pertenecen al servicio de pediatría.

Las variables a considerar durante la revisión de las historias clínicas fueron sexo, edad, antecedentes personales, uso de dispositivos médicos invasores, antimicrobianos usados previa o concomitantemente con tigeciclina, lugar de aislamiento del microorganismo, dosis de tigeciclina usada, duración del tratamiento, curación, muerte, reacciones adversas durante el uso del medicamento, alteraciones dentales (cambios en la coloración o hipoplasia determinadas clínicamente en las consultas de seguimiento) y retraso del crecimiento (basados en las tablas de NCHS) a largo plazo.

Las muestras clínicas se procesaron de acuerdo a los procedimientos bacteriológicos de rutina y las cepas de *K. pneumoniae* se identificaron según las recomendaciones del CLSI. Las pruebas de identificación y susceptibilidad se realizaron mediante un sistema automatizado de microdilución en caldo (Vitek 2®). Los cultivos de vigilancia epidemiológica se realizaron a partir de aspirados traqueales e hisopados rectales; estas muestras se sembraban en un agar Mac Conkey con 4 µg/mL de meropenem.

Para la identificación de las KPCs se utilizaron el test de Hodge modificado, el que consiste en demostrar el crecimiento de una bacteria susceptible a carbapenémicos alrededor de otra sospechosa de producir carbapenemasas mediante la difusión de ésta al medio de cultivo en el cual se ha puesto un disco con una concentración estandarizada de alguno de los carbapenémicos, y el test de ácido borónico que utiliza discos de sensibilidad antibacteriana con ácido borónico, un inhibidor de las β-lactamasas de serina como KPCs. Todas las cepas se enviaron a un laboratorio de referencia para hacer la prueba confirmatoria por medio de RPC para comprobar la presencia de genes que codifican las KPCs.

El seguimiento de los pacientes se realizó durante su hospitalización y posteriormente en las consultas de infectología pediátrica ambulatorias.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución, no se consideró necesario obtener consen-

timiento informado por tratarse de un estudio de mínimo riesgo.

Resultados

Entre enero de 2008 y marzo de 2010 se encontraron nueve pacientes pediátricos con infección por Kpn KPC que recibieron tratamiento con tigeciclina. Las características de los pacientes se describen en la Tabla 1. Todos los pacientes tenían menos de 5 años, con un promedio de edad de 11 meses (4 a 60 meses). Como antecedentes patológicos más significativos se encontraron la prematuridad en tres pacientes y las afecciones hepáticas en otros tres.

Todos los pacientes recibieron terapia antimicrobiana previa al uso de tigeciclina, se prescribieron con mayor frecuencia los carbapenémicos (9 pacientes), vancomicina (7), ureidopenicilinas (5), y cotrimoxazol (5).

El diagnóstico más frecuente, que justificó el uso de tigeciclina, fue peritonitis en 4 pacientes, seguido de bacteriemia en dos, neumonía en dos y sepsis clínica en uno. Los datos de los aislados se muestran en la Tabla 1.

Siete de los nueve pacientes estaban colonizados por Kpn KPC previo al diagnóstico de la infección. En dos pacientes sólo se obtuvo aislamiento de Kpn KPC en frotis rectal; sin embargo, tenían sepsis clínica y neumonía grave sin otro aislamiento microbiológico que explicara la infección, por lo que se decidió dar tratamiento dirigido contra esta bacteria.

La dosis de tigeciclina utilizada en todos los pacientes fue 1 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa; la duración media del tratamiento fue de 12,2 días (± 5,3 días).

Concomitantemente con tigeciclina se administraron aminoglucósidos en siete pacientes, cotrimoxazol en dos y vancomicina en un paciente.

Según el antibiograma todos los aislamientos fueron sensibles a tigeciclina, cinco cepas eran sensibles a amikacina y una a ciprofloxacina.

La infección se consideró curada en seis pacientes al terminar el tratamiento con tigeciclina. De éstos se documentó curación microbiológica en tres y mejoría clínica en tres pacientes. Sólo un paciente presentó deterioro clínico posterior al evento inicial asociado a reaparición de la infección por Kpn KPC.

Sólo un paciente tuvo una reacción adversa posiblemente relacionada con el uso de tigeciclina: diarrea líquida sin sangre ni moco, durante los días de administración del antimicrobiano y que cedió al suspender el mismo. A largo plazo, (2 a 3 años después del uso del medicamento) se pudo evaluar a 5 de los 9 pacientes y ninguno de ellos presentó alteraciones dentales o retraso en el crecimiento.

Durante el tratamiento tres pacientes fallecieron por causas relacionadas con la infección, dos de estos pacientes presentaron peritonitis y uno bacteriemia.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes pediátricos con *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC

Edad Sexo	Diagnóstico de base	Colonización previa por Kpn KPC	Sitio de aislamiento	Diagnóstico	Tratamiento antibiótico para Kpn KPC	Días de tigeciclina	Desenlace
2 años Masculino	Trasplante hepático secundario a atresia de vías biliares	No	Líquido peritoneal	Peritonitis	Gentamicina Tigeciclina	21	Curación
3 años Masculino	Trasplantes hepático secundario a fibrosis hepática congénita	Sí	Frotis rectal	Sepsis clínica	Gentamicina Tigeciclina	5	Mejoría clínica
1 año Masculino	Síndrome de Di George	Sí	Frotis rectal	Neumonía	Cotrimoxazol Gentamicina Tigeciclina	9	Mejoría clínica
8 meses Masculino	Prematurez extrema Hipogammaglobulinemia	Sí	Hemocultivos	Bacteriemia	Amikacina Tigeciclina	7	Muerte
10 meses Femenino	Atresia intestinal	Sí	Aspirado traqueal	Neumonía	Amikacina Vancomicina Cotrimoxazol Tigeciclina	10	Mejoría clínica
4 meses Masculino	Prematurez extrema Atrofia cerebral	Sí	Hemocultivos	Bacteriemia	Amikacina Tigeciclina	17	Curación
5 años Femenino	Trasplante por hepatitis A con falla hepática subaguda	Sí	Líquido peritoneal	Peritonitis	Gentamicina Tigeciclina	14	Curación
10 meses Femenino	Prematurez Malrotación gástrica e intestinal	Sí	Absceso de pared abdominal	Infección de tejidos blandos + peritonitis	Tigeciclina	17	Muerte
9 meses Masculino	Falla renal terminal en terapia dialítica	No	Líquido peritoneal	Peritonitis	Tigeciclina	10	Muerte

Discusión

Las infecciones por Kpn KPC están asociadas con una alta morbi-mortalidad, y generalmente se producen en personas que tienen factores de riesgo como hospitalización prolongada, inmunosupresión, uso de antimicrobianos de amplio espectro, entre otros.

Se han publicado varios estudios donde se demuestra la actividad tanto *in vitro* como *in vivo* de tigeciclina contra Kpn KPC, en los que más de 90% de los aislados son sensibles^{5-6,11,12}. Aunque tigeciclina no está aprobada para ser usada en pediatría, existen infecciones por microorganismos multi-resistentes que hacen planteable su utilización^{13,14}.

En un período de dos años se encontraron nueve pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tigeciclina para infecciones causadas por Kpn KPC el cual se inició durante un brote por esta bacteria. Todos los pacientes tenían antecedentes de importancia, que se asociaron a hospitalizaciones prolongadas o recurrentes, uso de catéteres venosos de larga duración y/o administración de antibiótico-terapia de amplio espectro, factores que facilitan la colonización por bacterias resistentes. Se ha descrito que la colonización previa es el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones graves por este tipo de bacterias. En esta serie de casos encontramos que

siete de los nueve pacientes estaban colonizados antes del desarrollo de la infección¹⁵⁻¹⁷.

Tres de nueve pacientes fallecieron, todos presentaban patologías de base de mal pronóstico y que comprometían su sistema inmune (hipogammaglobulinemia y falla renal terminal) haciéndolos más susceptibles a infecciones graves con alta probabilidad de muerte. Además, uno de los tres pacientes presentó bacteriemia, siendo ésta una indicación para la cual no está aprobado el uso de tigeciclina. Esta mortalidad concuerda con lo reportado en la literatura médica, con cifras que oscilan entre 30-48%, en la mayoría de los casos asociada a las limitaciones terapéuticas¹³. Es importante aclarar que el tiempo de inicio de la terapia no tuvo diferencias importantes entre los pacientes fallecidos y los que no.

La infección que se diagnosticó con mayor frecuencia fue la peritonitis, indicación para la cual está aprobada tigeciclina, a pesar de lo cual dos pacientes con este diagnóstico no respondieron adecuadamente a la terapia. Estos pacientes tenían enfermedades de base graves de mal pronóstico que podrían explicar la inadecuada respuesta al tratamiento. Otro de los diagnósticos que justificó su uso fue la neumonía; tigeciclina tiene adecuadas concentraciones en el parénquima pulmonar y adecuada penetración a las células alveolares².

Se debió utilizar en bacteriemia, con el conocimiento



que tigeciclina alcanza concentraciones séricas modestas^{8,18}, obteniéndose en uno de dos pacientes un curso clínico favorable. Esto puede explicarse en parte por la reducción del inóculo bacteriano en la fuente primaria de la infección y por el uso concomitante de otros antimicrobianos, algunos de los cuales demostraron susceptibilidad *in vitro*, pero es importante aclarar que este tipo de reportes no es suficiente para confirmar este tipo de hipótesis.

En dos de los nueve pacientes se usó tigeciclina sin aislamiento bacteriológico, pero justificada por la evidencia clínica de sepsis en un paciente e infección pulmonar grave en otro, sumado a la colonización por Kpn KPC y la falta de respuesta a antimicrobianos convencionales, obteniéndose una adecuada respuesta en ambos pacientes.

La dosis usada en estos pacientes fue de 1 mg/kg cada 12 horas por vía iv, la cual es extrapolada de los datos de farmacocinética y farmacodinámica existentes hasta el momento¹⁹⁻²² y se usó en promedio por 12,2 días. En la literatura científica se recomienda su uso por 5 -14 días dependiendo de la gravedad del cuadro, con posibilidad de extenderse hasta 21 si el paciente no tiene total resolución de su patología². En esta población tigeciclina mostró buena eficacia clínica, con respuesta favorable en seis de nueve pacientes.

Dentro de las reacciones adversas más comunes reportadas en la literatura médica se encuentran los síntomas gastrointestinales principalmente vómito y diarrea², siendo esta última el único evento adverso reportado, en uno de nuestros pacientes. No se presentó alguno de los efectos graves como pancreatitis, somnolencia, disgeusia, fotosensibilidad, pseudotumor *cerebri*, elevación de nitrógeno ureico ni hiperpigmentación^{2-4,23}, tampoco hubo evidencia de daño dental en consultas posteriores. Cascio y cols., reportaron que el uso de minociclina en niños fue seguro en relación a los efectos dentales²⁴; sin embargo, esta es la principal restricción para el uso de tetraciclinas en niños. Hallazgos como éstos abren la puerta para nuevos estudios en los cuales se llegue a establecer dosificación, seguridad y eficacia en la población pediátrica.

A pesar de ser un estudio con un número limitado de pacientes, podemos concluir que la dosis de tigeciclina 1 mg/kg cada 12 horas parecería ser bien tolerada, sin

mayores efectos secundarios y con buena respuesta clínica y microbiológica.

En conclusión, tigeciclina es un medicamento que puede ser efectivo para el tratamiento de infecciones por bacterias multi-resistentes en niños, con carácter compasivo. A pesar de que en nuestro grupo de pacientes fue usado en bacteriemia, queremos enfatizar el hecho de que este no es el medicamento de elección para bacteriemia o infecciones del tracto urinario; en estos casos se deben considerar otras alternativas como colistín cuando éstas se encuentren disponibles.

Hallazgos como estos abren la puerta para nuevos estudios en los cuales se llegue a establecer dosificación, seguridad y eficacia de tigeciclina en la población pediátrica.

Resumen

Introducción: Las infecciones causadas por bacterias multi-resistentes son difíciles de tratar debido a las pocas opciones terapéuticas disponibles. Tigeciclina es un antimicrobiano relativamente nuevo que tiene un amplio espectro de acción, incluyendo algunas de estas bacterias. En adultos se utiliza para el tratamiento de algunas infecciones producidas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (Kpn KPC). Sin embargo, por pertenecer al grupo de las tetraciclinas, su uso no ha sido aprobado en niños temiendo los posibles efectos adversos sobre el esmalte dental. **Material y Métodos:** Estudio de serie de casos. Se realizó una revisión de las historias clínicas de todos los niños de 0 a 14 años que recibieron tigeciclina en forma compasiva entre enero de 2008 y marzo de 2010. **Resultados:** 9 pacientes recibieron tigeciclina para tratamiento de peritonitis, bacteriemia, neumonía y sepsis por Kpn KPC. La dosis utilizada fue de 1 mg/kg/dosis cada 12 horas. No se encontraron efectos adversos importantes. La infección se consideró curada en 6 pacientes. **Conclusiones:** Tigeciclina puede ser considerada como una alternativa en el tratamiento de infecciones por bacterias multi-resistentes en niños. Su uso en la edad pediátrica sigue siendo compasivo y en esta serie de casos fue seguro.

Referencias bibliográficas

- 1.- Tsioutis C, Kritsotakis E, Maraki S, Gikas A. Infections by pandrug-resistant gram-negative bacteria: clinical profile, therapeutic management, and outcome in a series of 21 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 301-5.
- 2.- Doan T, Fung H, Mehta D, Riska P, Tigecycline: A glycylyccline antimicrobial agent. *Clin Ther* 2006; 28: 1079-106.
- 3.- Stein G, Craig W. Tigecycline: A critical analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 518-24.
- 4.- Chambers H. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. In: Brunton, LL editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11th. ed. McGraw Hill 2006. Ch 46. Pg. 1095-110.
- 5.- Ko K S, Song J H, Lee M Y, Park S, Kwon K T, Heo S T, et al. Antimicrobial activity of tigecycline against recent isolates of respiratory pathogens from Asian countries. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 337-41.
- 6.- Betriu C, Rodríguez-Avial I, Gómez M, Culebras E, López F, Álvarez J, et al. Antimicrobial activity of tigecycline against clinical isolates from Spanish medical centers. Second multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 437-44.
- 7.- Noskin G A. Tigecycline: a new glycylyccline for treatment of serious infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S303-14.



- 8.- Barbour A, Schmidt S, Ma B, Schiefelbein L, Rand K H, Burkhardt O, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 575-84.
- 9.- Waites K B, Duffy L B, Dowzicky M J. Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and *in vitro* activity of tygeciclina, a new glycylicycline antimicrobial. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3479-84.
- 10.- López J A, Correa A, Navon-Venezia S, Correa A L, Torres J, Briceño D, et al. Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 52-6.
- 11.- Hoban D J, Bouchillon S K, Johnson B M, Johnson J L, Dowzicky M J. *In vitro* activity of tygeciclina against 6792 Gram-positive and Gram-negative clinical isolates from the global Tygeciclina Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program, 2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 215-27.
- 12.- Woodford N, Hill R L, Livermore D M. *In vitro* activity of tygeciclina against carbapenem –susceptible and– resistant isolates of *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 582-3.
- 13.- Patel G, Huprikar S, Factor S, Jenkins S, Calfee D. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29, 12: 1099-106.
- 14.- Curcio D. Off-label use of antibiotics in intensive care unit: The multidrug-resistant pathogens challenge. *J Crit Care* 2011; 26: 95-6.
- 15.- Baran G, Erbay A, Bodur H, Ongürü P, Akinci E, Balaban N, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis* 2008;12: 16-21.
- 16.- Bradford P.A. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-51.
- 17.- Falagas M, Rafaidilis P, Kofteridis D, Virtzili S, Chelvatzoglou F, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1124-30.
- 18.- Sun H K, Ong C T, Umer A, Harper D, Troy S, Nightingale C H, et al. Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1629-32.
- 19.- Pankey G A, Steele R W. Tigecycline: A single antibiotic for polymicrobial infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 77-8.
- 20.- Jaspan H B, Brothers A W, Campbell A J, McGuire J, Browd S, Manley T, et al. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in a toddler: Characterization of the organism and successful treatment with intraventricular daptomycin and intravenous tigecycline. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 379-81.
- 21.- Lee C. Drug doses. In: Mc Millan J, Lee C, Siberry G, Dick J. *The Harriet Lane Handbook of Pediatric Antimicrobial Therapy*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby 2009, 479.
- 22.- Giamarellou H, Poulakou G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7, 11: 1459-70.
- 23.- Chavarria L A, Aguilar A, Mendoza L, Guevara F, Rodríguez F, Sánchez L, Ibarra P, et al. Hiperkalemia relacionada con el uso de tigeciclina en un paciente con peritonitis por *Stenotrophomonas maltophilia*. *Enf Inf Microbiol* 2008; 28: 79-82.
- 24.- Cascio A, Di Liberto C, D'Angelo M, Iaria C, Scarlata F, Titone L, et al. No findings of dental defects in children treated with mynocyline. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2739-41.