DOI: 10.7241/ourd.20134.134

NASZA DERMATOLOGIA Online
OUR DERMATOLOGY Online

NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA. DESCRIPCION DE DOS CASOS. *ERUPCIÓN CUTÁNEA SEVERA* PRODUCIDA POR FÁRMACOS COMUNES

TOXICAL EPIDERMAL NECROLYSIS. REPORT OF TWO CASES. *SEVERE SKIN RASH* CAUSED BY COMMON DRUGS

Liz Lezcano, Beatriz Di Martino Ortiz, Mirtha Rodríguez Masi, Oilda Knopfelmacher, Lourdes Bolla de Lezcano

Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

Source of Support: Nil
Competing Interests: None

Corresponding author: Dra. Beatriz Di Martino Ortiz beatrizdimartino@gmail.com

Our Dermatol Online. 2013; 4(4): 517-521 Date of submission: 09.07.2013 / acceptance: 14.08.2013

Resumen

Reacción adversa a medicamentos (RAM) es definida por la OMS como cualquier respuesta a un medicamento, que sea nociva e inesperada, que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, terapia de enfermedad o para modificación de la función fisiológica. Cuando RAM compromete a la piel se denomina farmacodermia, dermatosis medicamentosa o toxicodermia, la cual ocurre en el 1% de pacientes ambulatorios y 2-5 % de pacientes hospitalizados. La OMS acepta que el 2% de todas las reacciones adversas a fármacos (RAM) son severas (Farmacodermia grave=FG). Son más frecuentes en mujeres, ancianos y pacientes con SIDA. La mayoría de las farmacodermias son leves, pero éstas pueden de inicio ser reacciones severas. 1 de cada 1.000 pacientes hospitalizados sufre una FG, dentro de las cuales se incluyen al síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET).

El Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET) son reacciones cutáneas graves, con un potencial de morbilidad y mortalidad elevadas, ocurre en 0.4-2 casos por millón de habitantes por año para el SSJ y para la NET en 1.2-6.0 casos millón de habitantes por año. Se presenta en pacientes de todas las edades, razas y sexo. Estas patologías constituyen una verdadera emergencia dermatológica, donde su cuidado y manejo deben ser multidisciplinarios.

Abstract

Adverse drug reaction (ADR) is defined by WHO as a response to a drug which is noxious and unexpected, which occurs at doses normally used in man for prophylaxis, diagnosis, therapy of disease or for modification of physiological function. When ADR committed to the skin is called farmacodermtoxicoderma, which occurred in 1% of outpatients and 2-5 % of hospitalized patients. WHO accepts that 2% of all adverse drug reactions (ADRs) are severe. They are more common in women, the elderly and AIDS patients. Most toxicodermas are mild, but they can be severe reactions. 1 in 1.000 hospitalized patients suffer a severe toxicoderma (ST), within which are included Stevens Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN).

Stevens Johnson's Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are severe skin reactions with the potential for morbidity and mortality, that occurs in 0.4 to 2 cases per million inhabitants per year for SJS and 1.2 to 6.0 cases per million inhabitants in the year for TEN. It occurs in patients of all ages, races and sex.

These conditions constitute a true emergency dermatology, where the care and management should be multidisciplinary.

Palabras clave: Stevens Johnson; Necrólisis Epidérmica Tóxica; dipirona
Key words: Stevens Johnson; toxic epidermal necrolysis; dipyrone

Cite this article:
Liz Lezcano, Beatriz Di Martino Ortiz, Mirtha Rodríguez Masi, Oilda Knopfelmacher, Lourdes Bolla de Lezcano: Necrolisis epidermica toxica. Descripcion de dos casos. Erupción cutánea severa producida por fármacos comunes. [Toxical epidermal necrolysis. Report of two cases. Severe skin rash caused by common drugs]. Our Dermatol Online. 2013; 4(4): 517-521.

Introduccion

El complejo SSJ-NET se observa en todo el mundo y es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres.

En la actualidad es difícil establecer una frontera definida entre el complejo SSJ-NET y las formas más severas de eritema multiforme.

La extensión máxima del despegamiento epidérmico es el criterio fundamental que permite clasificar a los pacientes en tres grupos: SSJ cuando la afectación de la superficie corporal es menor del 10%, síndrome de superposición SSJ-NET del 10 al 30% y NET cuando es mayor del 30% [1].
Afortunadamente estas reacciones medicamentosas son raras. La mortalidad oscila entre el 30 y 35% en el caso de la NET, entre el 10 y 15 % en los casos de superposición SSJ-NET y aproximadamente el 5% en el SSJ [2].
Los pacientes que tienen mayor riesgo son los inmunocomprometidos, pacientes infectados con HIV (aumenta el riesgo tres veces en comparación a la población general), portadores de enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES) y aquellos con tumores que reciben radioterapia y fármacos antiepilépticos simultáneamente, siendo la principal causa de muerte la sepsis [2].

Descripcion De Los Casos Clinicos

Caso 1

Interrogatorio:
Varón de 17 años, que consulta por ampollas. Tres días antes del ingreso presentó síndrome gripal por lo que se automedicó con dipirona VO, apareciendo horas después de la ingesta de la medicación manchas rojas en la cara. Por tal motivo consulta al Centro de Salud local donde constatan persistencia de fiebre y rash cutáneo medicándolo de nuevo con dipirona, esta vez por vía EV. El cuadro empeora progresivamente hasta generalizarse y 24 horas antes del ingreso se agregan al mismo dificultad respiratoria con lesiones ampollosas y coloración amarillenta de piel y mucosas. Es remitido al Hospital de Clínicas para mejor manejo y tratamiento.
APP: no se conoce portador de patología de base. Niega ingesta anterior de dipirona.

Examen Físico:
Signos vitales: FC: 124/min, FR: 30/min, PA: 110/70.
General: taquicádico, taquipneico, tiraje intercostal bilateral, roncus bilaterales de vértice a base, se palpa hígado a 3 cm. del reborde costal derecho, vigil, lúcido, sin déficit sensitivo ni motor.
Dermatológico: ictericia marcada de piel y mucosas. Ampollas y erosiones múltiples, variadas formas y tamaños de distribución generalizada en piel y mucosas (Fig. 1). Costras hemáticas en borde libre de labios superior e inferior. Signo de Nikolsky +.
Histopatología: NET.
Tratamiento: Inmunoglobulina (Ig) humana a 1 mg/kp/día en 4 dosis.
Evolución: el paciente fue trasladado a UTI del hospital de quemados y fallece por fallo multiorgánico.

Caso 2

Interrogatorio:
Mujer de 46 años de edad que cinco días antes del ingreso presenta ampollas, las cuales aparecen tras la ingesta de carbamazepina (inició el tratamiento con dicha droga 3 semanas antes de la aparición de las lesiones). Dichas lesiones se generalizan rápidamente. Dos días antes del ingreso presenta alteración del sensorio por lo que es remitida a Unidad de Cuidados Intensivos (UTI) del Hospital de Clínicas para tratamiento.
APP: portadora de Artritis reumatoidea (AR) desde hace 8 años en tratamiento con Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en forma regular, sin que los mismos le hayan producido ningún efecto colateral dermatológico.

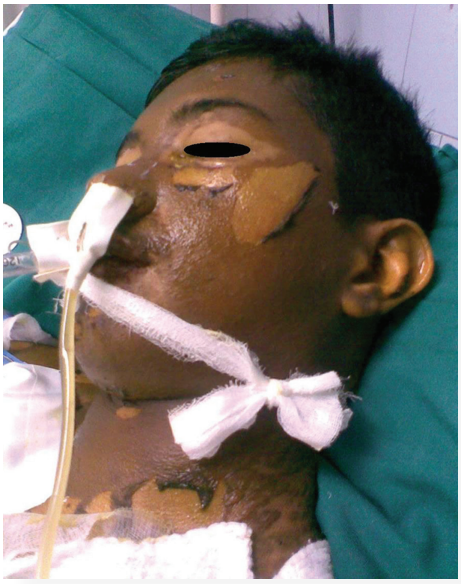

Figura 1. Caso clínico Nº 1. Clínica. Ictericia marcada de piel y mucosas, y ampollas y erosiones múltiples, de distribución generalizada en piel y mucosas.
Figure 1. Case No. 1. Clinic. Marked jaundice of skin and mucous membranes, and multiple blisters and erosions, widespread distribution in skin and mucous membranes.

Examen Físico:
Signos vitales: FC: 110/min, FR: 28/min, PA: 130/80.
General: taquicádica, taquipneica, sin tiraje intercostal, somnolienta, sin déficit motor ni sensitivo.
Dermatológico: ictericia leve de piel y mucosas. Ampollas y erosiones múltiples de distribución generalizada en piel y mucosas. Signo de Nikolsky: + (Fig. 2).
Score pronóstico: 4 (50% riesgo de mortalidad).
Histopatología: NET (Fig. 3).
Tratamiento: Recibe medidas generales como si se tratara de un gran quemado, hidratación, control de medio interno, pero no se instaura tratamiento específico de la NET por lo agudo del cuadro.
Evolución: la paciente fallece al cuarto día de internación por shock hipovolémico.

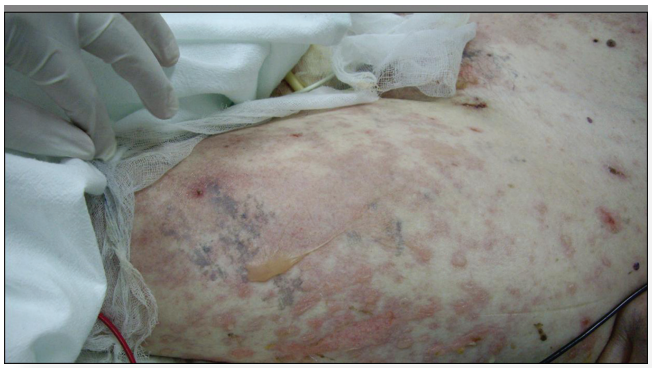

Figura 2. Caso clínico Nº 2. Clínica. Ampollas y erosiones múltiples de distribución generalizada.
Figure 2. Case No. 2. Clinic. Generalized blisters and erosions.

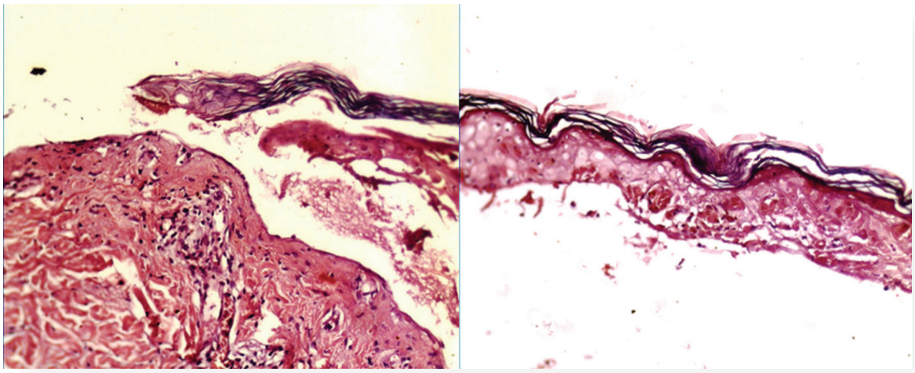

Figura 3. Histopatología. Despegamiento dermo-epidérmico con necrosis epidérmica confluente y escaso infiltrado inflamatorio en dermis superficial (HE 10X).
Figure 3. Histopathology. Dermo-epidermal detachment with confluent epidermal necrosis and pauciinflammatory infiltrate in the superficial dermis (HE 10X).

Comentarios

La continua aparición de nuevos tratamientos farmacológicos obliga a estar preparados para reconocer sus posibles efectos adversos en la piel. Pese a la apariencia inocua de muchos medicamentos, cada vez son más comunes las patologías causadas por sus efectos adversos o colaterales (RAM), que adoptan un amplio espectro de formas clínicas e histopatológicas.

En 1922, Stevens y Johnson describieron dos pacientes con erupciones cutáneas generalizadas, fiebre continua, mucosa oral inflamada y conjuntivitis purulenta grave, cuadro denominado de eritema exudativo multiforme (EEM). En 1950, este cuadro fue dividido en dos categorías: eritema multiforme minor (Von Hebra) y eritema multiforme major (EMM), también conocido como síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Desde 1983 el nombre de síndrome de Stevens Johnson pasó a ser usado como sinónimo de EMM. En 1993, Bastuji y Roujeau propusieron que EMM e SSJ son patologías distintas [3,4].

Actualmente se sabe que el SSJ y la NET forman parte de un mismo espectro de enfermedad, están causadas por apoptosis masiva de queratinocitos y se diferencian según el porcentaje de superficie cutánea afecta [5].

Presumiendo que estas patologías tienen un mismo mecanismo fisiopatológico, que consiste en la apoptosis de queratinocitos epidérmicos por la vía del Fas ligando, Ruiz Maldonado y cols. han elaborado una nueva clasificación, en la cual se sustituye la palabra necrosis por apoptosis [6]. En esta se incluyen: el eritema pigmentario fijo, síndrome de Stevens Johnson, casos transicionales o mixtos y el síndrome de Lyell o apoptosis epidérmica tóxica (necrolisis epidérmica tóxica).

Su etiología es muy diversa y puede desarrollarse por causas farmacológicas, infecciosas y tumorales. Los fármacos y las neoplasias son las asociaciones más frecuentes en adultos y en niños son las infecciones [7-9], si bien algunos autores atribuyen únicamente a los medicamentos como causas de estas reacciones cutáneas severas [6].

Clínicamente el SSJ se caracteriza por un cuadro agudo febril, con postración y mal estado general. Las lesiones cutáneas consisten en múltiples máculas eritematosas oscuras, de forma irregular, nunca en blanco de tiro, que no hacen relieve sobre la superficie de la piel y miden de 1 a 5 cm, algunas lesiones permanecen como máculas y otras forman vesículas, la mayoría permanecen individuales, con poca tendencia a unirse con otras. El ataque oral, ocular y a mucosa urogenital es importante, el epitelio se pierde y se forman costras, sobre todo en los labios. El dolor de garganta y la disuria pueden ser síntomas prodrómicos [6].

La NET se inicia con eritema generalizado, disuria, dolor de garganta y fiebre. En pocas horas el eritema se transforma en necrosis masiva de la epidermis que, como una fina tela mojada, cubre grandes áreas del cuerpo y que a la menor presión se desprende, lo que le ha valido el sinónimo de síndrome de la piel quemada. La dermis denudada exuda líquido, que se acumula bajo la epidermis desprendida, formando grandes flictenas flácidas [6]. Las lesiones mucosas son constantes y severas. El esófago, el intestino y la tráquea pueden tener desprendimiento de su epitelio y casi siempre hay alteración de la función hepática.

Las lesiones cutáneas a menudo se hacen confluentes y muestran un signo de Nikolsky positivo [2,7]. Pueden ocurrir en cualquier lugar siendo el rostro, escote y tórax las zonas más afectadas en el SSJ y diseminadas en la NET.

El comienzo de esta dermatosis es repentino con un estado general bastante bueno al inicio, pero pronto aparecen síntomas prodrómicos y el final suele ser fatal en pocos días (en general durante la segunda semana de evolución) y la muerte sobreviene por shock por desequilibrio hidroelectrolítico, septicemia o fallo multiorgánico [10].

Los síntomas sistémicos y el compromiso de órganos internos son frecuentes y a veces severos. La tasa de mortalidad asociada a NET es significativa y puede dejar secuelas secundarias a la cicatrización de mucosas [11].

Existe una escala de valores que se obtiene a partir de parámetros clínicos específicos y nos permiten predecir el porcentaje de mortalidad esperable en un paciente con NET, tal y como se ve en las Tablas I y II [12,13].

La patogénesis básica constituye una reacción de hipersensibilidad tardía a fármacos. Los componentes del complemento e Inmunoglobulinas (IgG) se depositan en la unión dermo-epidérmica y alrededor de los vasos de la dermis. El estado activado del antígeno leucocitario humano (HLA-DR) se expresa en los queratinocitos es reconocida por las células T CD8+ unidas al complejo mayor de histocompatibilidad I (MHC-I) produciendo lesiones cutáneas.

Criterios clínicos Clinical criteria
1. Edad > 40 años 1. Age > 40 yrs
2. Malignidad asociada 2. Associated malignancy
3. Taquicardia > a 120 por minuto 3. Tachycardia > 120 per minute
4. Desprendimiento epidérmico > 10% 4. Epidermal detachment > 10%
5. Uremia > 28 mg/dl 5. Uremia > 28 mg/dl.
6. Glicemia > 252 mg/dl. 6. Glucemia > 252 mg/dl.
7. Bicarbonato < 20 mEq/l. 7. Bicarbonate < 20 mEq/l.

Tabla I.- Criterios clínicos de la NET.

Table I. - TEN clinical criteria.

Score	Probabilidad de muerte. Expected mortality rate
0-1	3%
2	12%
3	35%
4	50%
5-7	90%

Tabla II.- Porcentaje de mortalidad esperable según score.

Table II. - Expected mortality rate according to score.

La deficiencia de glucatión transferasa, presente en el 50% de la población y una deficiencia cualitativa de otras enzimas desempeñan un papel en la patogénesis del SSJ [14].

En cuanto a los métodos auxiliares de diagnóstico no existe ningún test de laboratorio que establezca cual es el fármaco causante, siendo entonces el diagnostico empírico. Los test de provocación no son indicados considerando que la exposición al agente sospechoso puede desencadenar un nuevo episodio grave de SSJ/NET. La biopsia de piel da el diagnóstico definitivo de estas patologías [15]. La misma se caracteriza por necrosis epidérmica confluente con vesiculación subepidérmica y escasa celularidad inflamatoria en dermis [5]

Entre los diagnósticos diferenciales que debemos tener presente son al Síndrome de Hipersensibilidad o eritema inducido por fármacos con eosinofilia, dermatitis exfoliativa por psoriasis, linfoma, exantema viral, sífilis secundaria, gingivo-estomatitis herpética, síndrome de la piel escaldada estafilocócica (SSSS) y vasculitis [16].

En cuanto al tratamiento y manejo de estos pacientes debe ser rápido, debe hacerse un diagnóstico temprano con el reconocimiento y la retirada precoz del agente causal, es decir interrumpir el tratamiento con fármacos potencialmente causales lo cual es esencial para un resultado favorable. La morbilidad y la mortalidad aumentan si el fármaco culpable es retirado tardíamente. En nuestro primer paciente la dipirona fue el agente causal del cuadro, y en el segundo caso, el anticonvulsivante, ya que si bien los AINES se asocian a NET, la paciente los ingirió regularmente por 8 años sin que los mismos le produjeran rash cutáneao alguno y el cuadro se presentó justo al momento de la introducción de la carbamazepina.

El tratamiento de estos pacientes es similar al de los grandes quemados, pueden presentar alteración hidroelectrolítica, bacteriemia, hipercatabolismo y en ocasiones síndrome de distrés respiratorio del adulto.

Los pacientes deben pueden ser ingresados a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) o en Unidades de Quemados lo cual no es obligatorio, salvo en los casos de enfermedad muy extensa o con complicaciones severas.

Los corticoesteroides han sido la piedra fundamental en el tratamiento de SSJ y NET, pero en los últimos años su uso ha sido controversial. Según la mayor parte de autores los corticoesteroides sistémicos constituyen una ventaja no probada en formas tempranas y son claramente deletéreos en formas tardías de SSJ y NET, ya que la cascada se disparó y se produjo la apoptosis masiva de los queratinocitos [17].

El uso de Inmunoglobulina (Ig) es una estrategia prometedora pero no tiene ningún efecto en la progresión del desprendimiento cutáneo ni en la velocidad de renovación epidérmica [16]. Se usa por vía EV a dosis de 0.8-1 mg/kp/día (hasta 3 gr/kp) por 3-5 días [18,19].

En numerosos estudios, la administración temprana de la Ig EV en la necrólisis epidérmica tóxica ha demostrado que puede salvar vidas (nivel de evidencia IIIb, grado de recomendación C) [19]. Aunque el mecanismo de acción no está claro, la administración precoz de altas dosis de Ig se considera que es el tratamiento recomendado cuando hay un caso confirmado de necrólisis epidérmica tóxica, en ausencia de cualquier terapéutica alternativa.

La Ig EV debe ser administrada tan pronto como sea posible después de la confirmación del diagnóstico. El tratamiento con Ig puede ser en monoterapia, además de cuidados intensivos. La administración concomitante de corticoides o inmunosupresores es controversial.

Normalmente solo se requiere un ciclo de tratamiento.

El inicio de la re-epitelización es el mejor parámetro clínico para evaluar la eficacia del tratamiento.

Algunos estudios defienden el beneficio de plamaféresis para el tratamiento del SSJ/NET aunque no modifica la mortalidad ni el tiempo de hospitalización.

Otros esquemas terapéuticos incluyen el uso de la pentoxifilina como factor modulador del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), terapias inmunomoduladoras con ciclofosfamida, ciclosporina o anticuerpos monoclonales contra citoquinas, talidomida y anti TNF como el infliximab, siendo necesario el estudio de investigaciones para determinar el valor real de estos fármacos [20-22].

Desde hace ya algunos años se ha postulado el uso de membrana amniótica para cubrir la piel expuesta, pero sin resultados consistentes [23].

Conclusión

El SSJ y la NET son patologías dermatológicas muco-cutáneas agudas y severas poco frecuentes que asocian una importante morbilidad y mortalidad, y que por lo general son desencadenados por fármacos (80 a 95% de los casos de NET y más de 50% de los casos de SSJ) algunos de uso muy común, y en raros casos por infecciones.

Pese a la apariencia inocua de muchos medicamentos, cada vez son más comunes las patologías causadas por sus efectos adversos.

Las farmacodermias graves (FG) son entidades infrecuentes en las que el diagnóstico y la retirada precoz del fármaco desencadenante pueden evitar un desenlace fatal.

Destacamos el rol del dermatólogo en la sospecha clínica de estas entidades y el manejo multidisciplinario de las mismas.

REFERENCES

1. Odom RB, James WD, Berger TG: Andrews Dermatología Clínica. 2004;1:136-9.
2. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol. 2000;136:323-7.
3. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993;129:92-6.
4. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE: Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. Br J Dermatol. 2005;153:241–53.
5. Di Martino B: [Interface drug induced dermatitis. From mild to severe forms. A dermatopathological view]. Our Dermatol Online. 2012;3:10-6.
6. Ruiz Maldonado R: Dermatosis por apoptosis de queratinocitos. Dermatol Pediatr Lat. 2006;4:93-9.
7. Pedigoni Bulisani A,Domingues SanchesI G, Penna Guimarães H, Delascio LopesII R, Sandre VendrameII L, Carlos Lopes A: Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2006;18:292-7.
8. Lung-Chang Lin, Ping-Chin Lai, Sheau-Fang Yang, Rei-Cheng Yang: Oxcarbamacepine-induced Stevens-Jonhson Syndrome: A case report. Kaohsiung J Med Sci. 2009;25:82-6.
9. Arellano F, Soto J, Antepara I, Terrones J, Candina R, Pérez I, et al: Necrotic epidermolysis caused by metamizole. Rev Clin Esp. 1990;186:305-7.
10. Figueiredo MS: Necrolisis epidérmica tóxica, afecao dermatológico secundaria ao uso de drogas. Rev Assoc Med Brasil. 1992;44:53-5.
11. Fritsch PO, Sidoroff A: Drug induced Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis. Am J Clin Dermatol. 2000;1:349-60.
12. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P: SCORTEN. A severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2000;115:149-53.
13. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau JC, Revuz J: Performance of the scorten during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2006;126:272-6.
14. Sullivan JR, Shear NH: Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. Clin Geriatr Med. 2002;18:21-42.
15. Fritsch PO, Sidoroff A: Drug induced Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis. Am J Clin Dermatol. 2000;1:349-60.
16. Bachot N, Roujeau JC: Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. Am J Clin Dermatol. 2003;4:561-72.
17. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, Mcgrath KG, Zeiss CR, et al: Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. Allergy Asthma Proc. 2000;21:101-5.
18. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N: Intravenous immunoglobulin use in patients with Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. Am J Clin Dermatol. 2006;7:359-368.
19. Enk A, Hertl M, Messer G, Meurer M, Rentz E, Zillikens D: The use of high dose intravenous immunoglobulins in dermatology. J Dtsch Dermatol Ges. 2003;1:183-90.
20. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al: Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. Lancet. 1998;352:1586-9.
21. Confortii R, Ferreira M, Abeldaño A, La Forgia M, Pellerano G, Kien C: SSJ/NET a lamotrigina. Presentación de un caso. Rev Dermatol Argent. 2007;13:190-3.
22. Marini MA, Marini MG: Actualización del Eritema Multiforme. Buenos Aires. Argentina. 2007;19-42.
23. Revuz J, Roujeau JC, Guillaume JC, Penso D, Touraine R: Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis. Arch Dermatology. 1987;213:1156-8.

Copyright by *Liz Lezcano, et al.* This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.