

Factores que determinan el tiempo de mejoría en pacientes con reacción lepromatosa tipo 1

Factors that determine the time of improvement in patients with type 1 lepra reaction.

John Nova,^{1,2} Guillermo Sánchez,^{1,3} Sebastian Ramiro Gil-Quiñones^{1,4}

Resumen

OBJETIVOS: Identificar los factores de pronóstico que se asocian con el tiempo de alivio de los pacientes, así como desarrollar un modelo predictivo que permita estimar el tiempo de alivio de la reacción.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, analítico, de cohorte, retrospectivo. Se tomó información de los registros de los pacientes que habían padecido episodios de reacción lepromatosa tipo 1 durante siete años. Se estimó la tasa de densidad de incidencia para el tiempo de alivio del episodio reaccional. Se utilizó el análisis de regresión de Cox para desarrollar el modelo de predicción del tiempo de alivio de la reacción.

RESULTADOS: Se incluyeron datos de 35 pacientes con eventos de reacción lepromatosa tipo 1. La tasa global de incidencia de tiempo de alivio de la reacción fue de 7.3 por 100 personas/mes de seguimiento (IC95%: 5.2-10.1). Con el modelo de predicción pudieron clasificarse los pacientes en dos grupos: los de peor pronóstico (35 meses para el alivio) fueron pacientes con lepra lepromatosa subpolar, necesidad de administrar dos medicamentos para controlar la reacción y existencia de neuritis y los de mejor pronóstico tenían lepra dimorfa y manifestaciones cutáneas únicamente.

CONCLUSIONES: Con el modelo propuesto puede predecirse el tiempo de alivio de los pacientes con reacción tipo 1.

PALABRAS CLAVE: Lepra; lepra lepromatosa; lepra dimorfa; reacción lepromatosa; pronóstico.

Abstract

OBJECTIVES: To identify the prognostic factors that are associated with the time of improvement of the patients, as well as to develop a predictive model that allows to estimate the time of relief of the reaction.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective cohort study. Information was obtained from the medical records of patients who had presented episodes of type 1 lepra reaction during the years 2003 to 2009. The incidence density rate for the time of improvement of the reactionary episode was estimated. Cox regression analysis was used to develop a predictive model on reaction improvement time.

RESULTS: Data from 35 patients with type 1 lepra reaction events were included. The overall incidence rate of reaction improvement time was 7.3 per 100 people/month of follow-up (95% CI: 5.2-10.1). With the predictive model, patients were classified into two groups: those with the worst prognosis (35 months for improvement) were patients with lepromatous leprosy, requiring two medications to achieve control of the reaction; and those with better prognosis had dimorphic leprosy and cutaneous manifestations that improved in the first months of treatment.

CONCLUSIONS: Using the given model, the improvement time of patients with type 1 lepra reaction can be predicted.

KEYWORDS: Leprosy; Lepromatous leprosy; Dimorphic leprosy; Lepra reaction; Prognosis.

¹ Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta ESE, Bogotá, Colombia.

² Médico, dermatólogo y magíster en Epidemiología.

³ Médico, magíster y PhD en Epidemiología.

⁴ Médico, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Recibido: septiembre 2019

Aceptado: noviembre 2019

Correspondencia

Sebastian Ramiro Gil Quiñones
sebastian.gil@urosario.edu.co

Este artículo debe citarse como

Nova J, Sánchez G, Gil-Quiñones SR. Factores que determinan el tiempo de mejoría en pacientes con reacción lepromatosa tipo 1. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (4): 379-385.

ANTECEDENTES

La lepra es una enfermedad infecciosa producida por *Mycobacterium leprae*, bacilo que tiene tropismo por piel y nervios periféricos. Ésta produce deformidad, desfiguración, estigma social y discapacidad motora y visual.¹

A excepción de Brasil, todos los países de América han logrado eliminar la lepra como problema de salud pública, es decir, alcanzaron una prevalencia de la enfermedad menor a un caso por 10,000 personas por año. Este logro se dio gracias a la introducción de la terapia multifármaco (rifampicina, dapsona y clofazimina). No obstante, a pesar de contar con un tratamiento que genera altas tasas de curación bacteriológica, las estadísticas siguen evidenciando un número constante de casos nuevos en el mundo: 258,133 y 214,783 casos nuevos de lepra en los años 2007 y 2016, respectivamente.^{2,3}

El principal problema de la lepra es la afectación neurológica. Ésta es generada debido a la capacidad que tiene *M. leprae* de inducir daño en los nervios periféricos, lo que produce anestesia y daños tróficos, especialmente en las manos y los pies.¹ El grado más avanzado de afectación dado por deformidad en las manos, los pies o ambos, así como el déficit visual grave se conocen como discapacidad grado 2. Después de Brasil, Colombia es el país de América con mayor número de casos nuevos con discapacidad grado 2.²

Las reacciones lepromatosas pueden clasificarse en reacciones tipo 1 y tipo 2. La reacción tipo 1 o reacción de reversa es una reacción de hipersensibilidad, asociada con inmunidad mediada por células Th1. Ésta se distingue principalmente por edema, reclutamiento de linfocitos T-CD4, aumento de IL-2 y TNF- α .^{4,5}

La reacción tipo 1 es la principal causa de daño neurológico y, por consiguiente, de discapaci-

dad en los pacientes con lepra. Esta reacción se caracteriza por inflamación aguda de la piel o el nervio. El tratamiento habitualmente requiere el consumo prolongado de corticoesteroides orales, lo que a su vez genera consecuencias asociadas con los efectos secundarios de los mismos.⁶

Los esfuerzos actuales de la Organización Mundial de la Salud se centran en la interrupción global de la transmisión de la lepra para 2020 y en la reducción de nuevos casos detectados con discapacidad grado 2.² Para reducir esta discapacidad se requiere la detección y el manejo temprano de la reacción, así como el conocimiento de los factores que influyen en la severidad de la inflamación del nervio. Este estudio busca establecer los factores que determinan el tiempo de alivio (como marcador indirecto de severidad) de las reacciones tipo 1 en los pacientes con lepra.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectivo, que de 2003 a 2009 estudió todos los pacientes diagnosticados clínicamente con lepra que habían manifestado reacción tipo 1. El seguimiento se hizo hasta el alivio completo de los síntomas y signos relacionados con la reacción.

Teniendo en cuenta que un mismo individuo puede experimentar varios episodios reaccionales a lo largo de su vida, para el análisis se tomó en cuenta cada episodio de reacción tipo 1. Se consideró que el episodio reaccional se había aliviado cuando hubo desaparición completa de los signos y los síntomas relacionados con la reacción. Cada episodio se incluía como una nueva reacción cuando habían transcurrido por lo menos seis meses sin lesiones compatibles con reacción tipo 1.

Se analizaron los siguientes factores de pronóstico: edad, sexo, tipo de lepra utilizando la clasificación de Ridley-Jopling, el momento de

aparición de la reacción (antes, durante o después de la poliquimioterapia contra la lepra), el índice bacilar al inicio de la reacción, la existencia de neuritis aguda y los tratamientos recibidos (corticoesteroides orales, cloroquina y clofazimina). La escala colombiana utilizada para reportar el índice bacilar va de 0 a 3.⁷

La unidad de análisis fue el episodio de reacción tipo 1. Para estimar la tasa de incidencia de alivio de la reacción se utilizó el método de Kaplan-Meier. Se hicieron gráficas de supervivencia para cada una de las variables y se compararon utilizando el estadístico log-rank. Para desarrollar el modelo de predicción se utilizó la regresión de Cox. Se analizaron diferentes modelos incluyendo variables clínicas y estadísticamente significativas. Se obtuvieron las razones de peligro con sus respectivos intervalos de confianza. El análisis estadístico se hizo con el paquete estadístico Stata 11.

RESULTADOS

Se incluyeron 33 pacientes que tuvieron en total 35 reacciones. El promedio de edad fue de 53 años, el paciente más joven tenía 18 años y el mayor 76. El 50% de los pacientes tenía entre 39 y 62 años. Con respecto al sexo, 54% de las reacciones ocurrieron en mujeres.

El 80% de los pacientes provenía de cuatro departamentos del centro del país: Tolima, Cundinamarca, Santander y Boyacá (26, 23, 17 y 14%, respectivamente).

El 91% de los casos correspondió a pacientes con lepra dimorfa; de éstos 34% tenían lepra dimorfa tuberculoide, 34% lepra dimorfa dimorfa y 23% lepra dimorfa lepromatosa. No hubo ningún caso en pacientes con lepra tuberculoide.

El 56% de los pacientes tenía la reacción al momento del diagnóstico y 26% la desarrolló

dentro en los tres primeros meses de tratamiento.

Al inicio de la terapia 41% de los pacientes tuvo IB de 0 y otro 41% tuvo IB de 1. El 89% de los pacientes tuvo síntomas cutáneos (eritema e infiltración de las lesiones antiguas o aparición de nuevas lesiones sugerentes de reacción) y 54% tuvo neuritis.

La incidencia global del tiempo de alivio fue de 7.3 por 100 personas/mes de seguimiento (IC95%: 5.2-10.1). Los datos detallados de incidencia de alivio por mes se observan en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Tasas de tiempo de alivio de la reacción tipo 1

Tiempo de mejoría (en meses)	Función de supervivencia	IC95%	
2	0.91	0.75	0.97
3	0.88	0.72	0.95
4	0.82	0.65	0.91
5	0.74	0.56	0.85
6	0.65	0.47	0.78
7	0.57	0.39	0.71
8	0.54	0.36	0.68
9	0.51	0.33	0.66
10	0.45	0.28	0.61
11	0.42	0.26	0.58
14	0.40	0.24	0.55
15	0.37	0.21	0.52
16	0.31	0.17	0.46
18	0.20	0.08	0.34
19	0.17	0.06	0.31
20	0.14	0.05	0.27
23	0.11	0.03	0.24
24	0.08	0.02	0.20
30	0.05	0.01	0.16
36	0.02	0.00	0.12
74	0.00	.	.

Al comparar las curvas de supervivencia de cada una de las variables se identificaron los factores de pronóstico relacionados con el tiempo de alivio (**Cuadro 2**). Por último, se desarrolló un modelo de predicción que se muestra en el **Cuadro 3**.

El modelo de predicción permitió clasificar los pacientes en dos grupos: los de peor pronóstico son los que tuvieron lepra lepromatosa, neuritis como manifestación clínica de la reacción y que requirieron más de dos medicamentos para el control de los síntomas relacionados con la reacción; por el contrario, los de mejor pronóstico son los pacientes con lepra dimorfa que tuvieron una reacción que afectó solo la piel y que se controlaron con un solo medicamento (**Figura 1**).

DISCUSIÓN

El tiempo de alivio de una reacción tipo 1 es muy variable (de meses a años).⁶ Con la incidencia establecida en este trabajo,^{3,7} podría concluirse

que si se tienen 100 personas con reacción tipo 1 y son elegidas en el tiempo, esperaríamos que cada mes se mejoren 7 pacientes. Pero si se quisiera ser más específico, podrían utilizarse los datos del **Cuadro 1** para determinar cuántos pacientes se mejorarán en cada uno de los meses de seguimiento. Por ejemplo, a los cinco meses de seguimiento se esperaría que 25% de los pacientes hayan mejorado, a 10 meses 50% y a 18 meses 75% de los casos. Esta información sería importante para la planeación de políticas públicas, lo que incluye tiempos de seguimiento, frecuencia de controles médicos y recursos de salud necesarios para atender a estos pacientes.

Se han propuesto diferentes clasificaciones de la lepra. La clasificación de Madrid de 1953 incluye la lepra tuberculoide, la lepra lepromatosa y formas indeterminadas. En 1966, Ridley y Jopling, basados en criterios clínicos, patológicos, baciloscópicos e inmunológicos incluyó, además de las mencionadas en Madrid las formas *borderline*: *borderline-tuberculoide*,

Cuadro 2. Factores de pronóstico que influyen en el tiempo de alivio de la reacción tipo 1

Variable	Tasa de incidencia	Valor p Prueba Log-Rank
Lepra <i>borderline</i> vs lepra lepromatosa subpolar	0.09 vs 0.04	0.03
RT1 antes de la TMD vs RT1 durante o después de la TMD	0.09 vs 0.06	0.04
Neuritis vs no neuritis	0.05 vs 0.11	0.04
Administración de corticoesteroides vs no administración	0.06 vs 0.27	0.0005
Un medicamento para el tratamiento de la RT1 vs dos o más	0.10 vs 0.04	0.03

Cuadro 3. Variables que predicen el tiempo de alivio de la reacción tipo 1

Variable	Hazard ratio	Valor p	Intervalo de confianza de 95%	
Lepra lepromatosa subpolar	0.36	0.019	0.16	0.84
Dos o más medicamentos requeridos para el control de la RT1	0.37	0.020	0.16	0.85
Neuritis	0.54	0.107	0.25	1.14
LR $\chi^2(3) = 14.23$				
Prob > $\chi^2 = 0.0026$				

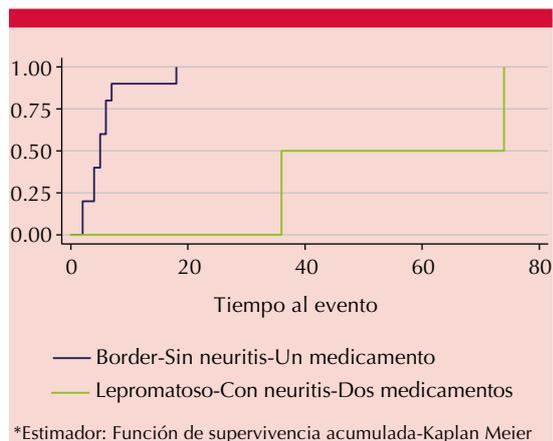


Figura 1. Tiempo de alivio de la reacción tipo 1. Curvas de supervivencia en el mejor y el peor escenario.

borderline-borderline y *borderline-lepromatosa*.⁸ Aunque la reacción tipo 1 se manifiesta en formas no polares de la lepra, puede ocurrir en pacientes con lepra lepromatosa subpolar.⁹ En este estudio, aunque solo 9% de los casos padecían lepra lepromatosa subpolar, estos pacientes persistieron mucho más tiempo con la reacción.

En este estudio se identificaron cinco factores asociados con mayor duración de la reacción, estos factores son: lepra lepromatosa subpolar, reacción tipo 1 que se manifiesta antes del inicio de la terapia multifármaco, neuritis como manifestación de la reacción, necesidad de administrar corticoesteroides para controlar la reacción y necesidad de prescribir dos o más medicamentos para controlar la reacción. Con base en estos resultados se desarrolló un modelo de predicción que incluía dos variables clínica y estadísticamente significativas: lepra lepromatosa subpolar y la necesidad de prescribir dos o más medicamentos para controlar la reacción. Los pacientes con peor pronóstico son los que manifiestan estas dos características, de éstos sólo 50% habrán de mejorar durante los primeros 35 meses. Por el contrario, 90% de los pacientes

con mejor pronóstico, es decir, con lepra dimorfa y que se controlan solo con un medicamento, mejoran a los 7 meses. Por tanto, el manejo de esos grupos debe incluir el seguimiento y la rehabilitación como parte primordial del proceso de alivio. Estos resultados se relacionan con los factores de pronóstico identificados por Croft y colaboradores, quienes desarrollaron una regla de predicción clínica para estimar riesgo de daño neural y concluyen que el mayor riesgo de daño neural lo tienen los pacientes con lepra multibacilar y con daño neural previo.¹⁰

A diferencia de los pocos estudios de factores de pronóstico, se han desarrollado numerosos estudios para identificar factores asociados con la aparición de una reacción tipo 1, entre los factores identificados se han descrito el género femenino, infecciones, embarazo, traumatismo, vacunación, afectación del nervio cubital, positividad de las baciloscopias, lepra dimorfa y enfermedad diseminada.¹¹⁻¹⁷ Un factor de riesgo puede ser también un factor pronóstico, como en el caso de la lepra dimorfa o *borderline* que se describió como factor de riesgo de manifestar reacción tipo 1.¹² En nuestro trabajo se identificó la lepra dimorfa como factor pronóstico positivo para el tiempo de alivio, es decir, que los pacientes paucibacilares desarrollarán más reacciones tipo 1, pero también mejorarán más rápido que los pacientes multibacilares. A excepción del tipo de lepra, los otros factores de riesgo descritos no parecen influir en la evolución de la enfermedad.

El promedio de edad de nuestra muestra fue de 53 años. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio provenían de los departamentos de Cundinamarca, Boyacá, Tolima y Santander. Además de Santander, departamentos como Valle del Cauca y Norte de Santander, que tienen incidencia alta de lepra en el país, no tuvieron representatividad en nuestra población probablemente porque el hospital donde se desarrolló

el estudio queda en Bogotá y geográficamente está lejos de estos departamentos.¹⁸

La reacción tipo 1 puede tener manifestaciones cutáneas, neurológicas o ambas.¹⁹ En este trabajo se estableció que los pacientes con afectación aparente solo de piel mejoran más rápido que los que tienen daño neural.

Los corticoesteroides han sido los medicamentos de elección en el manejo de la reacción tipo 1.²⁰ En estudios de cohorte se ha encontrado que el efecto terapéutico de los corticoesteroides en la afectación neural es altamente variable, de 33 a 73%.²¹ Los estudios retrospectivos reportan cifras de efectividad más altas,²²⁻²⁴ pero la calidad de estos estudios, en general, es baja.²⁵ Sin embargo, los corticoesteroides no han demostrado ser efectivos en la prevención del daño neural a largo plazo.²⁴ En nuestro estudio los pacientes a quienes se les formularon corticoesteroides tuvieron reacciones más prolongadas (27 vs 6 meses); sin embargo, es posible que la selección de este medicamento tenga que ver con la severidad de la reacción y la existencia de neuritis. Lo anterior podría explicar por qué los pacientes que tomaron solamente corticoesteroides tuvieron mejor pronóstico, comparados con los que recibieron dos o más medicamentos. En este estudio no se encontró que la dosis o el tiempo de ingesta de los corticoesteroides influyeran en el tiempo de alivio de la reacción.

Al tener en cuenta estos resultados se sugiere clasificar los pacientes en bajo y alto riesgo de padecer una reacción prolongada.

CONCLUSIONES

Este estudio permitió establecer el tiempo de mejoría de los pacientes con reacción tipo 1 y los factores que influyen en un tiempo de alivio prolongado. Con base en el modelo de predicción propuesto, podría clasificarse a los

pacientes con reacción tipo 1 en dos grupos: los de peor pronóstico (neuritis como manifestación clínica de la reacción, lepra lepromatosa y pacientes que requieren más de dos medicamentos antiinflamatorios para el control de los síntomas) y aquéllos con mejor pronóstico. Esta diferenciación podría ser una herramienta útil en cuanto a la determinación de la frecuencia y el tiempo de seguimiento de estos pacientes y también en la asignación de los recursos económicos y del personal de salud necesarios para atender a esas dos poblaciones.

Fuentes de financiación

El estudio fue financiado con recursos del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, Colombia.

REFERENCIAS

1. Franco-Paredes C, Rodríguez-Morales AJ. Unsolved matters in leprosy: A descriptive review and call for further research. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016;15(1):1-10. doi: 10.1186/s12941-016-0149-x
2. WHO. Global leprosy update, 2016: accelerating reduction of disease burden [Internet]. Vol. 92. 2017. p. 501-19. Available from: http://www.who.int/lep/resources/who_wer9235/en/
3. Chaptini C, Marshman G. Leprosy: a review on elimination, reducing the disease burden, and future research. *Lepr Rev* 2015;86(4):307-15.
4. Lockwood DNJ, Suneetha L, De Sagili K, van Chaduvula M, Mohammed I, van Brakel W, et al. Cytokine and protein markers of leprosy reactions in skin and nerves: Baseline results for the north indian infir cohort. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(12). doi: 10.1371/journal.pntd.0001327
5. Costa MB, Hungria EM, Freitas AA, Sousa ALOM, Jampietro J, Soares FA, et al. In situ T regulatory cells and Th17 cytokines in paired samples of leprosy type 1 and type 2 reactions. *PLoS One* 2018;13(6):1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0196853
6. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014;71(4):795-803. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.034>
7. Colorado CL, Sánchez G, Guerrero MI, León CI. Confiabilidad y concordancia de dos escalas de lectura de baciloscopias para clasificación y seguimiento del tratamiento

- con multiples medicamentos de los pacientes con lepra. *Biomedica* 2011;31:403-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v31i3.383>
8. Rodrigues Júnior IA, Gresta LT, Noviello M de LM, Cartelle CT, Lyon S, Arantes RME. Leprosy classification methods: A comparative study in a referral center in Brazil. *Int J Infect Dis* 2016;45:118-22. doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.018
 9. Nery JA da C, Bernardes Filho F, Quintanilha J, Machado AM, Oliveira S de SC, Sales AM. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol* 2013;88(5):787-92. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132004>
 10. Croft RP, Nicholls PG, Steyerberg EW, Richardus JH, Smith WCS. A clinical prediction rule for nerve-function impairment in leprosy patients. *Lancet* 2000;355(9215):1603-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02216-9
 11. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004;72:125-33. doi: 10.1489/1544-581X(2004)072<0125:ECOLRY>2.0.CO;2
 12. Ranque B, Nguyen VT, Vu HT, Nguyen TH, Nguyen NB, Pham XK, et al. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):33-40. doi: 10.1086/509923
 13. Roche PW, Theuvenet WJ, Britton WJ. Risk factors for type-1 reactions in borderline leprosy patients. *Lancet* 1991;338(8768):654-7. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91232-J](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91232-J)
 14. Mastrangelo G, da Silva Neto J, da Silva GV, Scoizzato L, Fadda E, Dallapicola M, et al. Leprosy reactions: The effect of gender and household contacts. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106(1):92-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762011000100015>
 15. Motta ACF, Furini RB, Simão JCL, Vieira MB, Ferreira MAN, Komesu MC, et al. Episódios reacionais da hanseníase podem ser exacerbados por infecções orais? *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44(5):633-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822011000500022>
 16. Antúnez-Argüelles E, Rojo-Domínguez A, Arregui-Mena AL, Jacobo-Albavera L, Márquez MF, Iturralde-Torres P, et al. Compound heterozygous KCNQ1 mutations (A300T/P535T) in a child with sudden unexplained death: Insights into possible molecular mechanisms based on protein modeling. *Gene [Internet]* 2017;627(May):40-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.06.011>
 17. Scollard DM, Martelli CMT, Stefani MMA, De Fatima Maroja M, Villahermosa L, Pardillo F, et al. Risk factors for leprosy reactions in three endemic countries. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92(1):108-14. doi: 10.4269/ajtmh.13-0221
 18. Minsalud. Informe de evento Lepra, Colombia, 2017 [Internet]. 2017. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/LEPRA 2017.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/LEPRA%202017.pdf)
 19. Nova J, Sánchez G. Reacciones por lepra en un centro de referencia nacional en Colombia. *Biomedica* 2013;33(1):99-106. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i1.582>
 20. Mani S, Darlong J, John A, Govindharaj P. Non-adherence to steroid therapy in leprosy reaction and neuritis. *Lepr Rev* 2015;86(4):356-67.
 21. Saunderson P, Gebre S, Desta K, Byass P, Lockwood DNJ. The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: Definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev* 2000;71(3):285-308. doi: 10.5935/0305-7518.20000033
 22. Santaram V, Porichha D. Reaction cases treated at the egional Leprosy Training and Research Institute, Aska, Orissa: a retrospective analysis. *Indian J Lepr* 2004;76:310-20.
 23. Bernink EHM, Voskens JEJ. Study on the detection of leprosy reactions and the effect of prednisone on various nerves, Indonesia. *Lepr Rev* 1997;68(3):225-32. doi: 10.5935/0305-7518.19970031
 24. Van Veen NHJ, Nicholls PG, Smith WCS, Richardus JH. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(5). doi: 10.1002/14651858.CD005491.pub3
 25. Van Veen NHJ, Richardus JH. Evidence based practice in leprosy: where do we stand? *Lepr Rev* 2008;79(4):353-7.