

Artículo Original

Ensayo Clínico Controlado, Aleatorio, Ciego Simple de la Eficacia del Unguento de Ketanserina para Acelerar la Cicatrización de las Úlceras del Pie del Diabético.

FERMIN R. MARTINEZ-DE JESUS,* MARGARITA MORALES-GUZMAN,* MARIO CASTAÑEDA,** ALFONSO PEREZ MORALES,* JESUS GARCIA ALONSO,* E ISABEL MENDIOLA-SEGURA*

* División de Cirugía, Centro Médico Nacional Adolfo Ruíz Cortínes, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México

** Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

Recibido para publicación el 14 de Septiembre de 1995, aceptado el 16 de Julio de 1996 (95/14).

Resúmen

El objetivo del estudio fue determinar la eficacia de la aplicación tópica de Ketanserina para acelerar la cicatrización de las úlceras del pie del diabético. De Agosto de 1993 a Septiembre de 1994, se estudiaron 140 diabéticos no dependientes de insulina (DNID) en un ensayo clínico, aleatorio, controlado, ciego simple que comparó la aplicación tópica de Ketanserina (Sufrexal gel, Janssen Pharmaceuticals; n=69) vs. Solución salina normal (etiquetado aquí como placebo; n=71). Todos los pacientes se sometieron a desbridación quirúrgica del tejido necrótico y lavado con solución salina y jabón. Las lesiones tuvieron < de 100 cm. en área. Se incluyeron pacientes con DNID, y úlceras Wagner 2 y 3 con una cronicidad de una mediana de 8 semanas y rango intercuartílico de 4-26). Las mediciones de las úlceras se realizaron a las 0,4,8 y 12 semanas. Los grupos fueron similares y comparativos en edad, sexo, años de duración de la

diabetes, obesidad, clasificación de Wagner, número de amputaciones previas y desbridaciones quirúrgica durante la estancia hospitalaria del estudio. El porcentaje de reducción del área de la úlcera a las 12 semanas fue de 87% para el grupo con Ketanserina vs 63% del placebo ($p < 0.001$). La ecuación de regresión lineal de mínimos cuadrados, en la intersección del área (y) contra tiempo (x) fueron $y=43.46-3.181x$ ($r=0.995$) para ketanserina y $y=39.46-2.016x$ ($r=0.999$) para el placebo ($p < 0.01$). Los intervalos de confianza para las pendientes fueron -3.181 ± 0.98 y -2.016 ± 0.15 . Así el promedio diario de reducción del área de la úlcera fue de $4.5 \text{ mm}^2/\text{día}$ para Ketanserina vs $2.88 \text{ mm}^2/\text{día}$ para el placebo.

En conclusión, la aplicación tópica de Ketanserina aceleró significativamente la cicatrización de las úlceras neurotróficas del pie del diabético, cuando se aplica como parte de un programa de atención integral.

Introducción

Durante el periodo de 1980-1986 se incrementaron a nivel nacional en el IMSS los costos de atención y letalidad

de los pacientes con DMNI (1,2). En México los pacientes con DMNI demandan frecuentemente atención primaria y oftalmológica, los pacientes

sin tratamiento son el principal origen de insuficiencia renal crónica y amputaciones no traumáticas (3,4). La literatura internacional reporta que el 10-30 % de este tipo de pacientes presentan úlceras del pie del diabético en grados variables de afección de tisular (1,5). Los pacientes con úlceras del pie diabético generalmente son sujetos a un programa integral de tratamiento que incluye desbridación quirúrgica de tejido necrótico, protección con vendajes, y reposo del área dañada, entre otras medidas, así como antibióticos sistémicos y revascularización quirúrgica cuando este indicado. Se encuentran en estudio diversas aportaciones para acelerar la cicatrización de estas úlceras que incluyen factores de crecimiento (6), dermis humana cultivada (7), oxígeno hiperbárico (8), y pentoxifilina (9).

La ketanserina es un compuesto sintético que fue utilizado inicialmente como agente hipotensor (10) y más tarde para el tratamiento en úlceras de diabéticos y no diabéticos (11) por vía sistémica. (12,13). Es un antagonista de los receptores de serotonina que inhibe la agregación plaquetaria, la vasoconstricción; restablece la deformidad de los eritrocitos y mejora la perfusión de los tejidos (12,14). El ungüento de ketanserina, preparado con gel hidrofílico y antiséptico de polietilenglicol ha permitido su disponibilidad para aplicación tópica. Basado en lo anterior, nosotros razonamos que el uso tópico de ketanserina, después de la desbridación quirúrgica podría tener ventajas en la reducción del riesgo de reacciones sistémicas adversas y de los problemas que implica una la infusión intravenosa mientras retarda esto l los efectos

benéficos locales. Así, se emprendió un estudio prospectivo aleatorio simple-ciego para evaluar la eficacia de la ketanserina tópica en la reducción del tamaño de la úlcera del pie del diabético.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes con DMNI con úlceras neurotróficas crónicas de los pies, usualmente son referidos por las clínicas periféricas. Después de la historia clínica inicial y el examen físico, la mayoría de nuestros pacientes reciben un tratamiento integral de antibióticos sistémicos (cuando esta indicado), reducción ponderal y lavado con desbridación quirúrgica bajo anestesia regional. Entonces se clasifican las úlceras de acuerdo a Wagner (15): Grado 0, con piel intacta; Grado I, úlcera superficial; Grado II, úlcera profunda; Grado III osteomielitis y/o abscesos profundos; Grado IV gangrena de la mano; Grado V gangrena del pie. de modo que las lesiones tipo 2 de Wagner son lesiones que afectan tejidos blandos y las tipo 3 involucran tejido óseo. La osteomielitis se diagnosticó durante la cirugía (o durante los cuidados posteriores) por ruptura del periosteo, fragilidad y oscurecimiento del hueso. El presente estudio contempló un criterio simple de selección de pacientes con lesiones de Wagner 2 y 3 (con mínimo daño óseo) se tomó en consideración la utilidad de los resultados para la orientación clínica en el seguimiento del equipo de salud después del egreso hospitalario (1-2 semanas). Las medidas iniciales se realizaron el primer día de estancia hospitalaria. Todos los pacientes requirieron hospitalización para 1)

debridación quirúrgica del tejido necrótico, 2) tratamiento antimicrobiano parenteral, 3) descanso del pie y 4) corrección de la hiperglicemia causada por sepsis. De Agosto de 1993 a septiembre de 1994 se seleccionaron 161 pacientes, que en forma alterna se asignaron a los grupos de ketanserina o placebo (salina normal) según su secuencia de presentación y no se enteraron de las diferencias del tratamiento (el personal médico obviamente estuvo enterado de estas diferencias). Nosotros no pudimos obtener el gel de polietilenglicol como placebo porque este producto no está disponible en el mercado nacional. El tratamiento con ketanserina se inició al día siguiente de la desbridación quirúrgica. Después de dos semanas, 21 pacientes (13%) abandonaron el tratamiento por razones personales y sus datos iniciales no fueron incluidos. 69 y 71 pacientes (el grupo de ketanserina y placebo respectivamente) completaron todo el estudio (12 semanas): Todos los pacientes recibieron antibióticos sistémicos y pentoxifilina a dosis de 1200 mg/día. Las úlceras tuvieron una duración media de 8 semanas (rango intercuartil de 4-26 semanas) y se localizaron en el dorso del pie. El vendaje de las úlceras fue retirado en forma diaria (por personal del hospital) se inspeccionó la herida, se limpió con solución salina normal (referido como placebo) o aleatoriamente ungüento de ketanserina tópica al 2% (Sufrexal, Janssen Farmacéutica). Este ungüento se agregó cubriendo la profundidad de la lesión. Las úlceras fueron cubiertas con vendajes limpios. El tamaño de las úlceras se estimó por la medición perpendicular y horizontal con una regla métrica a las 0, 4, 8 y 12 semanas

de tratamiento. Las medidas obtenidas en cada periodo fueron utilizadas para cuantificar el porcentaje de reducción. En el seguimiento en los intervalos de medición se realizaron tomas de la Tensión arterial, documentación de manifestaciones clínicas generales y control ponderal (con insistencia de esto último). Las muestras de sangre para determinar los niveles séricos de glucosa, fueron tomadas en los siguientes intervalos. Después del alta hospitalaria. Aquellos pacientes con inestabilidad metabólica fueron excluidos y aquellos con concentraciones de glucosa < 160 mg/dl fueron considerados bajo control (16). Los niveles de glucosa preprandial por debajo de 160 mg/dl cayeron dentro del rango (173 -144 mg/dl) de pobre y buen control (16). Todos los pacientes recibieron estos cuidados en una atención integral ambulatoria hasta su completa resolución, pero nosotros sólo documentamos los efectos inmediatos de ketanserina en la aceleración de la reducción del tamaño de la úlcera. Los beneficios de la normoglucemia por control intensivo, sobre los objetivos tradicionales están más allá del propósito de este estudio. La evaluación de la neuropatía por estudios electromiográficos no se llevó a cabo dado que la neuropatía en esta población se encontraba presente obviamente en sus dos modalidades, motora y sensorial, causando este síndrome. El diagnóstico se estableció clínicamente por deformidad del pie, sequedad de la piel y pérdida de la sensibilidad y dolor. Para el análisis estadístico, el nivel de significancia fue el tradicional 5% y el tamaño de la muestra requirió alcanzar el 80% para detectar diferencias. Dado

que la mayoría de los reportes en la cicatrización de las úlceras muestra un 50% de mejoría sobre el control y un 50% del área cicatrizada con el tratamiento integral (P1), nosotros calculamos P2 de 75% ($P2 = 0.5 + 0.5 [1-0.5]$) y se obtuvo una muestra de tamaño mínimo de 65 / grupo (17). Se calculó el valor de Chi cuadrada con corrección de Yates para tablas de 2x2 para variables nominales, para las continuas análisis de varianza o t de student para dos grupos. Se realizó análisis de regresión asumiendo una correlación entre las variables, tamaño de la úlcera y duración del estudio. El valor crítico del 5% para t con n-2 gl (n=4) se usó para determinar el intervalo de confianza de las pendientes. El valor de p para la diferencia entre las pendientes de las líneas se determinó con la t de student. El protocolo fue aprobado por el comité de investigación de acuerdo a las reglas institucionales que le rigen.

RESULTADOS

Los pacientes incluidos en el estudio o grupo control fueron similares en edad, sexo, años de evolución de la diabetes, obesidad, tipo de úlceras por Wagner, amputaciones previas, y número de desbridaciones quirúrgicas durante su estancia hospitalaria. Casi una tercera parte de las úlceras de cada grupo eran tipo Wagner 3, con mínima afección ósea que se resolvió fácilmente con desbridaciones quirúrgicas. El porcentaje de fumadores fue mayor en el grupo de estudio (p=0.043) (tabla 1). El tamaño de las úlceras fue similar en ambos grupos a las 0 a 4 semanas (p>0.05) y significativamente menor (p=0.001) para el grupo de ketanserina a las 8 y 12 semanas (tabla 2). Sin embargo el

porcentaje promedio de reducción en área de la úlcera ($[A1-A2] [100]/A1$) mostró un porcentaje más alto para el

Cuadro 1

Características Basales Clínicas y Demográficas de los pacientes con DNDI y úlceras del pie con y sin Ketanserina

Características	Ketanserina n=69 ¹	Placebo n=71	Valor de P.
Edad	59.7±10.7	60.7±12.1	NS ²
Sexo M	31(44.9)	28(39.4)	NS ³
F	38(55.1)	43(60.6)	
Años de evolución de la diabetes	23.3±26.5	21.7±9.5	NS ⁴
Tabaquismo†	39(56.6)	27(38)	0.043 ³
Obesidad	20(28.9)	23(32.3)	NS ³
Clasificación Wagner			
2	44(63.7)	50(70.4)	NS ⁴
3	25(36.3)	21(29.6)	
# amputaciones previas	0.5±0.6	0.6±0.7	NS ²
# de lavados quirúrgicos	1.6±0.69	1.5±0.75	NS ⁴

1Promedio±DE ó % en la columna. † Tabaquismo > de 1 cigarrillo al día, y Obesidad con IMC>27 kg/m. NS=no significativo, ²t de student, ³chi cuadrada y corrección de Yates, ⁴Kruskal-Wallis.

grupo de ketanserina tempranamente en la cuarta semana con una diferencia importante de 22-23% en la semana 12 donde los valores fueron 87 y 63% (p<0.001) para ketanserina y placebo respectivamente (tabla 2). Para el análisis de regresión se midió el área inicial y la última medida fue el punto de intersección a las 12 semanas. La ecuación de las rectas fueron: $y=43.46 - 3.181x$ (r=-0.995) y $y=39.46 - 2.016x$ (r=-0.999) para ketanserina y placebo respectivamente (fig 1). El cálculo de

los límites de confianza del 95% para las pendientes dio valores de -3.181 ± 0.985 [4.166-2.196] y -2.016 ± 0.15 [2.166-1.866]. El promedio de cicatrización de la úlcera fue significativamente mejor

Cuadro 2

Sema na	Ketanserina		Placebo		valor de P ¹
	área cm ²	% de reduc ción	área cm ²	% reduc ción	
0	44.75 $\pm 20.8^2$	0	39.70 ± 17.9	0	ns
4	29.71 ± 16.8	34.4	31.10 ± 32.9	12	ns
8	16.20 ± 11.1	65.3	23.22 ± 12.3	42.7	<0.001
12	6.84 ± 6.5	87	15.45 ± 10.4	62.8	± 0.001

1 Valores del área en ambos grupos en cada periodo de evaluación.
2 Promedio \pm DE. (t de student)

para ketanserina que para el placebo ($p < 0.001$).

Finalmente a través del estudio no se detectaron efectos adversos (ej: hipotensión arterial o descompensaciones) no hubo cambios de la lesión a mayor gravedad y no hubo obstrucción arterial ni insuficiencia vascular o mortalidad. Ningún paciente se excluyó por descompensación metabólica. El promedio de glucosa para el grupo de ketanserina fue de 139 ± 10.2 y 144 ± 9.6 a las 8 y 12 semanas respectivamente. Para el grupo de placebos fue de 137.1 y 142 ± 8.2 .

DISCUSIÓN

La cicatrización de las heridas es un proceso complejo donde diversos

factores moleculares juegan un papel importante (4). En estos niveles de interacción la serotonina parece involucrada negativamente de un modo contrario a los cambios clínicos observados por medio de la ketanserina (11-14), que incrementa la permeabilidad vascular (18) e inhibe la migración de las células a los vasos. (19). Aunque la acción de la ketanserina es más modesta en esta variedad de acciones que los informados con factores plaquetarios, el resultado de este estudio indica que la ketanseina puede ocupar un lugar en la terapéutica dentro de un programa de atención integral. Con los altos coeficientes de correlación obtenidos aquí arriba del 50%, nosotros primero calculamos el promedio diario de reducción del área de la úlcera que se muestra en forma de "declive" en la fig 1. Los valores fueron $4.5 \text{ mm}^2/\text{día}$ para ketanserina y $2.88 \text{ mm}^2/\text{día}$ para el placebo. Ya que el protocolo se diseñó para concluirlo en la última medición a la semana 12, el tratamiento con ketanserina se discontinuó y el cuidado del paciente siguió con métodos convencionales, antes que los resultados del análisis fueran conocidos por el autor. Por tanto, usamos las líneas de regresión para proyectar estadísticamente, el tiempo esperado de cicatrización al 100 % de las úlceras, que fue de 14 semanas para ketanserina y de 20 para el placebo. En total estos cuatro valores fueron similares a aquellos reportados por Steed y cols (6). La situación final al respecto requiere obviamente una comparación directa. Pero, aunque la ketanserina mostró menor eficacia que el sobrenadante plaquetario de Steed, éste último es caro y no puede ser preparado en unidades médicas y tiene los

inconvenientes de las enfermedades transmisibles por esta vía (A pesar de las disposiciones legales para controlarlas). Otra limitante del estudio fue que la superficie y no el volumen determinaron el tamaño de reducción de la úlcera. La importancia real de este resultado debe ser precisada porque algunos autores piensan que las úlceras frecuentemente

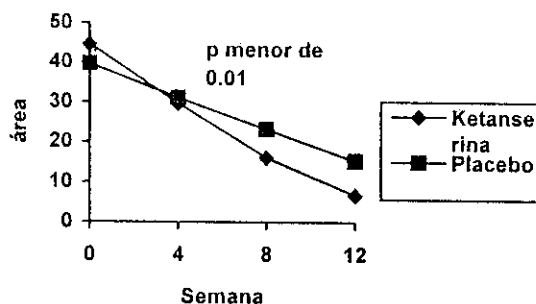


Figura 1. Correlación lineal de área vs. Tiempo. Ver texto para detalles.

tienden a cerrar en falso sobre la superficie y no cicatriza la base, por lo que sus márgenes deben ser resecaados y promover la cicatrización desde la profundidad. Nosotros no pudimos encontrar publicado un ensayo que confirme estas observaciones empíricas. La cicatrización total es obviamente el propósito de todo tratamiento del pie del diabético, pero dado que la resolución completa depende de múltiples condiciones heterogéneas y no solo de la actividad de la ketanserina nosotros enfocamos nuestra atención en su eficacia en acelerar la reducción del tamaño de la úlcera. Esta ventaja de la de la ketanserina puede ser importante cuando se aplica como parte adyuvante en un programa de atención integral para mejorar algunas de estas

condiciones heterogéneas. Sin embargo, esta heterogeneidad incrementa el problema para definir variables de confusión. La mayoría de ellas son controversiales acerca de su asociación con la cicatrización de las heridas en pacientes con DMNI (20,22). Aunque es común creer que la cicatrización de la lesión en estos pacientes está retardada, existen pocas publicaciones que documenten o definan este ambiguo fenómeno. Pecoraro y cols (21) encontraron que muchas de las variables sugeridas como impedimento para la reparación del tejido no intervienen en la cicatrización de úlceras del pie del diabético, incluyendo algunas de las variables usadas en nuestro estudio y otras no consideradas en él. La edad, el promedio de duración de las úlceras, el tamaño inicial de las úlceras, el tratamiento intensivo para llevar los niveles séricos de glucosa a lo normal, la HbA_{1c} y algunas complicaciones crónicas son independientes de la cicatrización de la úlcera en DMNI (16,21). Estos aspectos disminuyen la necesidad de controlar todas las variables posibles para validar los resultados en los ensayos sobre cicatrización de heridas y su comparación con otros grupos de tratamiento (7). El tamaño similar de las úlceras al inicio del estudio y su inclusión aleatoria reducen la variabilidad en los cambios y las diferencias que afectan las tasas de cicatrización. El análisis de los factores demográficos de los pacientes y sus heridas demostraron que los grupos de tratamiento fueron comparables en todas sus variables excepto en los fumadores, con mayor proporción en el grupo del placebo. Ya que el fumar es independiente de la cicatrización de la lesión (18,19) no se consideró como

sesgo a favor o en contra en este ensayo. Los diferentes análisis estadísticos demostraron con seguridad que las diferencias encontradas en los grupos de tratamiento no fueron debidas a diferencias en los pacientes o sus heridas. Así que nosotros pensamos que nuestros resultados pueden servir de base para estudios futuros de los antagonistas de los receptores de serotonina y demás agentes similarmente efectivos.

1. Martínez-De Jesus FR, Mendiola-Segura I, Trujillo MLM. Situational diagnosis of diabetes mellitus type 2 in hospital, ambulatory, and retired patients. *Rev Med IMSS (Méx)* 1994; 32:27.
2. Lee RA, Ramírez OJ, Flores BH. Study of hospital discharges in cases of diabetes mellitus over a 7 year period at national level in the Instituto Mexicano del Seguro Social (1980-1986). *Rev Med IMSS (Méx)* 1989; 27:141.
3. Petersen FA, Gonzalez-Vilalpando C. El pie diabético en el hospital ABC: Análisis de un año de experiencia. *An Med (Méx)* 1988;32:67.
4. Valdés M, Hernández A, Revilla J. Pie diabético. Revisión y experiencia con 76 pacientes. *An Med (Méx)* 1993;38:3-6.
5. Hodges D, Kumar N, Redford JB. Management of the diabetic foot. *AFP* 1986;33:189.
6. Steed DL, Goslen JB, Holloway GA, Mallone JM, Bunt TJ, Webster MW. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1992;15:1598.
7. Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996;19:350-354.
8. Weisz G, Ramon Y, Melamed Y. Treatment of the diabetic foot by hyperbaric oxygen. *Harefuah* 1993;124:678.
9. Campbell RK. Clinical update on pentoxifylline therapy for diabetes-induced peripheral vascular disease. *Ann Pharmacother* 1993;27:1099.
10. Rosendorff C, Murray GD. Ketanserin versus metoprolol and hydrochlorothiazide in essential hypertension. *J Hypertension* 1986;4:109.
11. Janssen PA, Janssen H, Cauwenbergh G, De-Doncker P, De-Beule K, Lewi P, Tytgat HF, Lapiere CM. Use of topical ketanserin in the treatment of skin ulcers: a double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:85.
12. Schneider SH, Tendler M, Apelian A, Jageneau AH, Khachadurian AK. Effects of ketanserin, a 5-HT₂-receptor antagonist, on the blood flow response to temperature changes in the diabetic foot. *J Clin Pharmacol* 1985;25:413.
13. Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, Stenstrom A, Persson G. Ketanserin in the treatment of diabetic foot ulcers with severe peripheral vascular disease. *Int Angiol* 1990;9:120.
14. Bounameaux H, Devos P, Verhaeghe R. Acute effect of ketanserin on the leg perfusion assessed by doppler pressure measurements and (201) TC scintigraphy in patients with intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:1083.
15. Wagner FW. Algorithms of diabetic foot care. In Levin ME, O'Neal FW, Eds. *The Diabetic Foot*. St. Louis, Mo, DV Mosby 1983:290.
16. Goldstein K, Parker M, England JD, England JE, Wiedmeyer H, Rawlings SS et al. Clinical application of glycosylated hemoglobin measurements. *Diabetes* 1982; 31 (suppl 3):70-78.
17. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd ed. New

sesgo a favor o en contra en este ensayo. Los diferentes análisis estadísticos demostraron con seguridad que las diferencias encontradas en los grupos de tratamiento no fueron debidas a diferencias en los pacientes o sus heridas. Así que nosotros pensamos que nuestros resultados pueden servir de base para estudios futuros de los antagonistas de los receptores de serotonina y demás agentes similarmente efectivos.

1. Martínez-De Jesus FR, Mendiola-Segura I, Trujillo MLM. Situational diagnosis of diabetes mellitus type 2 in hospital, ambulatory, and retired patients. *Rev Med IMSS (Méx)* 1994; 32:27.
2. Lee RA, Ramírez OJ, Flores BH. Study of hospital discharges in cases of diabetes mellitus over a 7 year period at national level in the Instituto Mexicano del Seguro Social (1980-1986). *Rev Med IMSS (Méx)* 1989; 27:141.
3. Petersen FA, Gonzalez-Vilalpando C. El pie diabético en el hospital ABC: Análisis de un año de experiencia. *An Med (Méx)* 1988;32:67.
4. Valdés M, Hernández A, Revilla J. Pie diabético. Revisión y experiencia con 76 pacientes. *An Med (Méx)* 1993;38:3-6.
5. Hodges D, Kumar N, Redford JB. Management of the diabetic foot. *AFP* 1986;33:189.
6. Steed DL, Goslen JB, Holloway GA, Mallone JM, Bunt TJ, Webster MW. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1992;15:1598.
7. Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ et al. Use of dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1996;19:350-354.
8. Weisz G, Ramon Y, Melamed Y. Treatment of the diabetic foot by hyperbaric oxygen. *Harefuah* 1993;124:678.
9. Campbell RK. Clinical update on pentoxifylline therapy for diabetes-induced peripheral vascular disease. *Ann Pharmacother* 1993;27:1099.
10. Rosendorff C, Murray GD. Ketanserin versus metoprolol and hydrochlorothiazide in essential hypertension. *J Hypertension* 1986;4:109.
11. Janssen PA, Janssen H, Cauwenbergh G, De-Doncker P, De-Beule K, Lewi P, Tytgat HF, Lapiere CM. Use of topical ketanserin in the treatment of skin ulcers: a double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:85.
12. Schneider SH, Tendler M, Apelian A, Jageneau AH, Khachadurian AK. Effects of ketanserin, a 5-HT₂-receptor antagonist, on the blood flow response to temperature changes in the diabetic foot. *J Clin Pharmacol* 1985;25:413.
13. Apelqvist J, Castenfors J, Larsson J, Stenstrom A, Persson G. Ketanserin in the treatment of diabetic foot ulcers with severe peripheral vascular disease. *Int Angiol* 1990;9:120.
14. Bounameaux H, Devos P, Verhaeghe R. Acute effect of ketanserin on the leg perfusion assessed by doppler pressure measurements and (201) TC scintigraphy in patients with intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:1083.
15. Wagner FW. Algorithms of diabetic foot care. In Levin ME, O'Neal FW, Eds. *The Diabetic Foot*. St. Louis, Mo, DV Mosby 1983:290.
16. Goldstein K, Parker M, England JD, England JE, Wiedmeyer H, Rawlings SS et al. Clinical application of glycosylated hemoglobin measurements. *Diabetes* 1982; 31 (suppl 3):70-78.
17. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2nd ed. New