

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11215
2
24

División de Estudios de Postgrado

Hospital Regional "20 de Noviembre"

I.S.S.S.T.E.

COLITIS ULCEROSA CRONICA INESPECIFICA (CUCI)
EXPERIENCIA EN EL H.R. "20 DE NOVIEMBRE"

TESIS DE POSTGRADO
para obtener el título de especialista en
GASTROENTEROLOGIA

p r e s e n t a

Dr. Tomás Cortés Espinosa

México, D.F

1990

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INIDICE

	PAGINA
AGRADECIMIENTO.....	i
DEDICATORIA.....	ii
INTRODUCCION.....	1
OBJETIVO.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	5
RESULTADOS.....	6
DISCUSION.....	15
BIBLIOGRAFIA.....	20

AGRADECIMIENTO

**Al Dr. Joel Rodríguez Saldaña, iniciador
de la Clínica de CUCI en el H.R. "20 DE
NOVIEMBRE" ISSSTE, por sus inquietudes
innovadoras en pro del médico residente.**

INTRODUCCION

Convencionalmente, las enfermedades inflamatorias del intestino incluyen la colitis ulcerosa crónica inespecífica (C.U.CI.), y la enfermedad de Crohn. De etiología desconocida, manifestaciones variadas, gravedad variable desde las leves hasta las que ponen en peligro la vida, con respuesta al tratamiento no predecible y frustrante, así como una evolución a la --- cronicidad, estas enfermedades son un reto para quienes intentan comprenderlas y tratarlas. (1-2)

El CUCI fue descrito por primera vez por Wilks y Moxon en 1875. Su descubrimiento fue retrasado por la tendencia a creer que todas las diarreas eran una forma de disentería infecciosa.

El CUCI, es una enfermedad inflamatoria y recurrente del colon y recto, caracterizada clínicamente por : rectorragia, diarrea, dolor abdominal, anorexia, y pérdida de peso. La reacción tisular difusa, incluyendo ulceraciones, abscesos en las criptas, disminución de las células calciformes, distorsión de las -- criptas e infiltración celular de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, y células polimorfonucleares, no siempre es específica. (3)

Con la descripción de enteritis regional en los años 30 por Crohn y sus colegas, la separación de colitis ulcerosa de la enfermedad de Crohn está bien -- establecido, las dos enfermedades tienen características patológicas y cada una afecta diferentes órganos.

Existen otras formas de colitis, muchas de ellas causadas por agentes infecciosos o tóxicos. La colitis limitada, colitis pseudomembranosa, colitis amibiana e isquémica pueden imitar a la enfermedad inflamatoria intestinal (E.I.I.), y la diferenciación entre las diversas formas de colitis tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. (4)

Las biopsias de recto y colon son extensamente usadas en la investigación de pacientes con EII --- (4-10). Las biopsias de colon y recto son de valor en confirmar la presencia o ausencia de EII, diferenciar entre enfermedad de Crohn y CUCI, reconocer o excluir otras causas de colitis, monitorizar respuesta a terapia y detectar displasia o carcinoma que pueden complicar a los pacientes con EII de larga evolución.

Valorar la actividad de la enfermedad y extensión en el CUCI es un prerequisite para una elección razonable de la terapéutica. Tales determinaciones son también necesarias en la valoración de los efectos adrogas. En general existen cuatro criterios para valorar la actividad de la enfermedad: criterio clínico, índices de laboratorio, radiología o endoscopia, con o sin biopsia e imágenes no invasivas para cuantificar la excreción del radiofármaco. (11,12)

La terapéutica médica, puede tratar la mayoría de los síntomas y esta se basa en el uso de corticosteroides ya sea por enemas, vía oral o parenteral en la etapa aguda, así como el uso de sulfasalacina, -- empleada tanto en la fase aguda como para mantener la remisión de los síntomas. Actualmente se preconiza el uso de 5-ASA. (13-26)

El tratamiento quirúrgico en CUCI tiene sus indicaciones precisas, y la mayor parte es requerida por complicaciones mayores o por falta de respuesta al tratamiento médico, la cual ocurre en aproximadamente 20-25% de los pacientes. La operación usual es una proctocoleg_otomía e ileostomía en uno o dos tiempos. (27-29)

Las complicaciones del CUCI son numerosas y pueden clasificarse en locales y sistémicas. Las primeras son las que afectan al intestino; las complicaciones sistémicas suelen denominarse manifestaciones extraintestinales.

Las principales manifestaciones extraintestinales incluyen; eritema nodoso, pioderma gangrenoso, conjuntivitis, uveítis, artritis seronegativa, espondilitis anquilosante, sacroilítis, vasculitis, arteritis, enfermedad tromboembólica, hígado graso, hepatitis crónica activa, cirrosis, colangitis esclerosante primaria, colélitiasis y colangiocarcinoma.

OBJETIVO

Presentar la experiencia obtenida en la Clínica de CUCI del Servicio de Gastroenterología durante el período de febrero de 1981 a octubre de 1989, en población derechohabiente.

MATERIAL Y METODOS

A partir de 1981, se estableció en el H.R. "20 de Noviembre" la Clínica de colitis ulcerosa crónica --- inespecífica. El propósito de esta Clínica era informar los criterios diagnósticos y terapéuticos en esta enfermedad considerada rara en nuestro país.

Para cumplir con tal propósito, se incluyeron en la Clínica a todo paciente masculino y femenino, con edades comprendidas entre los 15 y 70 años de edad, - que reunieran criterios clínicos, endoscópicos, radio lógicos y confirmados por biopsia de colon o recto. - Se excluyeron de la Clínica a todo aquel paciente con colitis de otra etiología y que no reuniera como requisito básico hallazgos histopatológicos compatibles con CUCI.

Cada paciente que ingresa a la Clínica, se registra en su expediente sus condiciones de ingreso, tratamiento previo, tratamiento instituido en nuestro servicio, evolución, recaídas y efectos secundarios al uso de medicamento.

Los pacientes son citados cada 15, 30 o 60 días, - dependiendo de la existencia o no de actividad, registrándose parametros de laboratorio, los cuales incluyen, citología hemática, química sanguínea, electrolitos, examen general de orina, inmunoglobulinas séricas, pruebas de función hepática, radiología lumbosacra, así como de tórax, articulaciones de mano, rodilla, pie, - con el propósito de identificar manifestaciones extra-intestinales.

Los criterios usados en nuestro servicio para valorar el grado de actividad del CUCI, son los de Truelove y Witts.

RESULTADOS

Hasta el momento actual, se han revisado 54 pacientes. 51 pacientes actualmente están vivos y tres ya fallecieron. La información que presentamos corresponde a los pacientes que han seguido bajo control o que fallecieron.

En relación con el sexo, 25 (46.2%), corresponden a hombres, y 29 (53.7%) a mujeres; con un rango de edad de 16-67 años y una media de 41.5 años.

Las manifestaciones clínicas, las podemos dividir en dos tipos; manifestaciones específicas del aparato digestivo y síntomas inespecíficos. De esta manera tenemos que la rectorragia se presentó en todos los casos, seguida de diarrea, dolor abdominal, tenesmo o pujo como síntomas específicos; la pérdida de peso, anorexia y fiebre se consideraron manifestaciones inespecíficas. (Tabla 1)

Las manifestaciones extraintestinales, se presentaron en 19 pacientes. (Tabla 2)

Para tener una mejor comprensión de las manifestaciones extraintestinales, se clasificaron de la siguiente manera:

Músculo esqueléticas.— Se presentaron en seis pacientes, siendo la artritis seronegativa y la sacroilítis sus manifestaciones más frecuentes.

Oculares.— Ocurrieron en cuatro pacientes. En un paciente se presentó queratoconjuntivitis sicca y diag

nóstico de síndrome de Sjögren, falleció por linfoma. Tres pacientes presentaron conjuntivitis, presentando remisión de su sintomatología al ser controlado la actividad del CUCI.

Piel.- Las principales manifestaciones ocurrieron en tres casos, dos se manifestaron como eritema nodoso, siendo evidentes las lesiones en la fase activa de la enfermedad. En el tercer paciente, después de 14 años de evolución con CUCI presenta datos de pioderma gangrenoso, basado en las características macroscópicas y biopsia de la lesión. El sitio de la lesión predomina en región dorsal de pierna derecha. Merece mencionar que existió un retraso de más de un año antes de llegar al diagnóstico. Esta siendo manejado con diaminodimetilsulfona y esteroides con buena respuesta.

Hepatobiliares.- Tres pacientes se han presentado con alteración de las pruebas de función hepática, y en dos exclusivamente con un patrón colestático franco. El primer paciente se concluyó por estudio de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica el diagnóstico de colangitis esclerosante primaria, descartandose por biopsia hepática cirrosis biliar primaria, está última también con estudios inmunológicos negativos. El tercer paciente desarrolló datos de colangitis supurativa y falleció.

Mucocutáneas.- Sólo se ha presentado en dos pacientes. El primero caracterizado por un síndrome de Behcet y el segundo inicialmente por úlceras bucales, ambos asintomáticos en la actualidad.

Vascular.— Existe un caso en nuestra serie con problema de vasculitis, siendo la forma de presentación una insuficiencia vascular esplácnica e ileofemoral que ocasionó un síndrome de Leriche, llegando a la amputación de miembro pélvico izquierdo, para posteriormente presentar diarrea sanguinolenta y --- diagnóstico de CUCI por endoscopia y biopsia. La paciente presentó infarto mesentérico, ya falleció.

La base del diagnóstico en todos los pacientes fue la biopsia. (Tabla 3)

La extensión de la enfermedad predominó en recto, seguido por mitad izquierda de colon, y sólo en tres casos la extensión fue completa. (Tabla 4)

El tratamiento médico de base fue la azulfidina. (Tabla 5)

La azulfidina se utilizó tanto en la fase aguda, así como para mantener la remisión. La dosis empleada vario de 1.5 a 9 gramos, con un promedio de dos gramos al día. Sólo en tres casos se requirió la -- combinación de azulfidina y prednisona cuando no -- hubo respuesta a la azulfidina sola. De estos tres pacientes, dos llegaron a requerir colectomía total con ileostomía ante la nula respuesta a tratamiento médico y recaídas frecuentes. (Tabla 6)

Los efectos secundarios más frecuentemente vistos con el uso de azulfidina fueron: náusea, vómito, anorexia, cefalea, dispepsia, rash cutáneo y neutropenia.

La mortalidad en nuestra serie fue del 5.5%.

TABLA 1
SINTOMATOLOGIA

	(No)	(%)
RECTORRAGIA	54	100.0
DIARREA	45	98.1
DOLOR ABDOMINAL	44	81.4
TENESMP O PUJO	40	74.4
PERDIDA DE PESO	30	55.5
ANOREXIA	24	44.4
FIEBRE	15	18.5

TABLA 2**MANIFESTACIONES
EXTRAIESTINALES**

	(%)
MUSCULO ESQUELETICAS	11.1
OCULARES	7.4
PIEL	5.5
HEPATOBILIARES	5.5
MUCOCUTANEAS	3.7
HEMATOLOGICAS Y / O VASCULARES	1.2

TABLA 3**METODO DIAGNOSTICO.**

	(%)	(%)
BIOPSIA	54	100
RECTOSIGMOIDOSCOPIA.	41	75.9
COLON POR ENEMA	35	64.8
COLONOSCOPIA	13	24

TABLA 4**EXTENSION**

	(No)	(%)
RECTO	33	61.1
MITAD IZQUIERDA COLON	17	31.4
AFECCION GENERAL O	4	7.4
ANGULO HEPATICO		

TABLA 5**TRATAMIENTO MEDICO**

	(No)	(%)
SULFASALACINA	50	92.5
PREDNISONA + SULFASALACINA	3	5.5
CROMOGLICATO	1	1.2

TABLA 6

TRATAMIENTO QUIRURGICO

COLECTOMIA TOTAL

3.7 %

DISCUSION

Existen sólo tres estudios epidemiológicos de CUCI a nivel mundial (30), en donde se reporta una incidencia de 3.6 a 7.3 x 100,000 habitantes. En México, no existen datos concluyentes de su epidemiología, esto es probable que se deba en parte a que el CUCI no es una enfermedad de declaración obligatoria, por lo que resulta difícil calcular, ni siquiera aproximadamente el número de casos que se presentan.

Es indudable que por desconocer esta patología en nuestro país o bien por falta de información,-- el médico siga creyendo como en el siglo pasado,-- la existencia de síndrome disenteriforme, lo cual retrasa el diagnóstico hasta por años y por lo tanto un tratamiento específico, ya que continúan siendo manejados como problema parasitario o de tipo hemorroidal.

Rogers y colaboradores (31), reportan una frecuencia de colitis ulcerosa más en mujeres que hombres con una relación 3:1, también refieren una distribución bimodal según la edad, con una frecuencia máxima entre los 15 y 20 años y una pequeña cima secundaria entre 55 a 60 años. En nuestra serie no encontramos un predominio de sexos y sí una frecuencia mayor en adultos jóvenes, con una segunda curva en la séptima década de la vida.

La colitis ulcerosa se reporta en asociación con un espectro de manifestaciones extraintestina-

les, señalándose que en un 25 y 36% de los pacientes con EII tendran asociadas alguna manifestación extraintestinal.

La revisión de Greenstein et al de 700 casos de EII encontro una frecuencia de 36% de estas condiciones asociadas (32). En nuestro estudio de CUCI encontramos una frecuencia de 34.4%.

Una reciente revisión de Moll revelo una frecuencia de espondilitis anquilosante de 2-6% (33). -- Esta revisión tambien demostro una frecuencia del 15 a 25% de sacroilitis, refiriendo que la artritis colitica se presenta hasta en un 22%. Si bien en nuestros pacientes con CUCI, no contamos aun con algún paciente con espondilitis, debemos hacer notar que las manifestaciones músculo esqueléticas predominan como manifestaciones extraintestinales y por lo tanto, sospechar la presencia de CUCI en aquel paciente con artritis seronegativa o sacroilitis.

Las lesiones oculares más comunmente reconocidas en asociación con EII, incluyen la conjuntivitis, uveitis anterior y episcleritis. La frecuencia de manifestaciones oculares con EII varia de un 11% en 114 pacientes con CUCI y reportados por Wright et al en 1965 (34), a 3.5 en la serie de Rankin et al en 1979 (35). Nuestros casos solo reportamos --- 7.4% siendo la manifestación más frecuente la conjuntivitis. Hasta el momento actual no se han presentado complicaciones como es la ceguera.

En una revisión en la Cliveland Clinic reveló una frecuencia de 2% tanto para el eritema nodoso como pioderma gangrenoso. En nuestra investigación la manifestación extraintestinal de piel se presentó en el 5.5%, de los cuales sólo se ha presentado un caso con pioderma gangrenoso que representa el 1.2%. Los pacientes que presentaron eritema nodoso se asociaron a actividad de CUCI, mejorando al existir remisión de su CUCI.

De las revisiones de la literatura, es difícil de terminar la frecuencia exacta de condiciones hepato - biliarias asociadas a EII. Esto resulta en que los estudios no son prospectivos en todos los pacientes quienes tienen una biopsia realizada en el tiempo de su diagnóstico y en los períodos de tiempo seleccionado de su seguimiento no lo tienen. Sin embargo se estima que un 50% de los pacientes con EII tienen alguna anomalía de la función hepática, la cual llega a ser significativa en un 10% (36,37).

Nuestros datos muestran una frecuencia del 5.5% de problemas hepatobiliares, lo que nos habla de la atención que se debe poner a las pruebas de función hepática en el seguimiento de los pacientes con CUCI, ya que no es necesario que presenten únicamente una ictericia clínica para sospechar algún problema hepático o biliar, de echo la simple elevación de la fosfatasa alcalina tres veces del valor normal, nos obliga a realizar una serie de estudios encaminados a descartar desde hígado graso, cirrosis biliar primaria, cirrosis hepática, hasta una colangitis esclerosante primaria.

En una revisión de Talbot et al, de la sección de cirugía de colon en la Clínica Mayo, muestra una frecuencia de 1.3% de complicaciones vasculares en la EII. La mortalidad de los pacientes con complicaciones tromboembolíticas es del 25% (38).- Este fue un estudio retrospectivo. Si bien sólo presentamos 54 pacientes con CUCI diagnosticados desde 1981 y con un seguimiento de nueve años, observamos que el problema vascular es raro y en el único caso que tenemos en la serie nuestra (1.2%), la paciente presentó como primera manifestación una vasculitis, que condicionó un síndrome de Leriche, hasta llegar a la trombosis mesentérica, colectomía total y muerte por problema embólico.

Los datos anteriormente expuestos nos muestra que el CUCI, puede complicarse por muchos desórdenes sistémicos, y que estas manifestaciones extra-intestinales pueden ser la presentación inicial de la colitis ulcerosa y pueden ser precursoras u ocurrir conjuntamente con una exacerbación de la enfermedad o incluso desarrollarse años después de ausencia de actividad de la enfermedad.

La sulfasalacina fue usada por primera vez en 1942 para el manejo de CUCI, sin embargo no fue sino a partir de los trabajos de los doctores Leonard-Jones, Baron, Dissanayake, Truelove y otros, en que se ha visto la utilidad para iniciarla en la fase aguda así como para mantener la remisión del CUCI, siendo la dosis de ataque de 3-4 grs al día,-

con incremento paulatino hasta obtener la respuesta, y posteriormente disminuir la dosis a dos gramos como dosis de mantenimiento, la cual puede ser continuada en forma indefinida hasta que se contra indique por sus efectos secundarios.

La política de nuestro servicio, es el de emplear la sulfasalacina tanto en la fase aguda como para mantener la remisión del CUCI, y sólo reservar el uso de corticosteroides en aquellos casos que no respondan a dosis altas de azulfidina o bien en etapa grave de la enfermedad.

La mortalidad reportada por la Organización Mundial de Gastroenterología en CUCI es de 4% a 10 años (39). Si bien nuestro estudio es de sólo nueve años, muestra una similitud en mortalidad. Esto es probable a que los pacientes con CUCI, se encuentren bajo vigilancia y con tratamiento indefinido.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Tawlife NT, Priest RJ. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 1975; 22:11-13
- 2.- Farmer RG: Forward (to inflammatory bowel disease). *Clinic Gastroenterol* 1980;9:229
3. Bonfils S, Hervoir P, Girodet J, Quintrec Y, Badder JP. Acute spontaneously recovering ulcerating colitis: report of 6 cases. *Am J Dig Dis* 1977;22: 429-36
4. Jumar NB, Nostrandt TT, Apleman HD. The histopathologic spectrum of acute self-limiting colitis (acute infectious type colitis). *Am J Surg Pathol* 1982; 6:523-529
5. Gear EV Jr, Dobbins WO III. Rectal biopsy: A review of its diagnostic usefulness. *Gastroenterology* 1968;55:522-544
6. Morson BC. The technique and interpretation of rectal biopsies in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1977;72:952-56
7. Goldman MJ, Kirsner JB, Ridell RH. Usefulness of rectal biopsy in inflammatory bowel disease. *Pathol An* 1974;9:209-230
8. Goodman H. Mucosal biopsy of the rectum, colon -- and distal ileum. *Human Pathology* 1982;13:981-1012
9. Yardley JH. Colo-rectal biopsy in inflammatory bowel disease in colo-rectal mucosal biopses. *Dig Dis Sci* 1987;32:5S-14S
10. Malatjalian DA. Pathology of inflammatory bowel disease. in colo-rectal mucosal biopses. In the Gastrointestinal tract. JH Yardley, Malatjalian. Baltimore, Williams and Wilkins 1977, pp 50-94
11. Singleton JW. Clinical activity assesment in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1987;32: 42S-45S
12. Camilleri M, Proano M. Advances in the assesment of disease activity in inflammatory bowel disease. *Mayo Clinic Proc* 1989;64:800-807
13. Meyers S, Janowitz HD. Systemic corticosteroid therapy of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;89:1189-95
14. Jewell DP, Truelove. Azathioprine in ulcerative colitis. Final report in controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;2:627-30

15. Baron HJ, Lenard-Jones JE, Avery Jones. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1965;23: 185-189
16. Dick AP, Gray, Carpenter RG. Controlled trial of sulphasalazine in treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964;5:437-440
17. Dissanayake AS, Truelove. Controlled with sulphasalazine. *Gut* 1973;14:923-26
18. Bynr. Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N Engl Med* 1976;295:30
19. Kirsner JB. Current medical and surgical opinions on important therapeutic issues in inflammatory bowel disease; a special 1979 survey. *Am J Surg* 1980;140:391-5
20. Lennard-Jones JE. An assessment of prednisone, salazopyrin and topical hydrocortisone used as outpatient treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1960; 1:217
21. Truelove SC. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962;2: 1708
22. Goldman P, Peperson MA. Sulphasalazine. *N Engl J Med* 1975;293:30
23. Das KM, Dubin R. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine. *Clinic pharmacokinetic* 1976;1:405-25
24. Klota U, Maier F, Kisher. Therapeutic efficacy of sulfasalazine and its metabolites in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *N Engl J Med* 1980;303: 1499
25. Dew MJ et al. Maintenance remission in ulcerative colitis with 5-aminosalicylic acid in high doses by mouth. *Brit Med J* 1983;287:23-24
26. Kern F. Extraintestinal complications of ulcerative colitis and aspect surgical. Philadelphia, Lea and Fabiger 1975, 127-145
27. Vand Herrden JA, Mc Hract DC, Adson MA. The surgical aspects of chronic mucosal inflammatory bowel disease. *Ann Surg* 1987;187:536-41
28. Morowitz DA, Jirsner JB. Ileostomy in ulcerative colitis: a questionnaire study of 1,803 patients. *Am J Surg* 1981;141:370-5

29. Groner OP. Flatmark. Ileostomy in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1975;10:641-646
30. Gilat T. Ribak J. Epidemiologic studies in ulcerative colitis. Gastroenterology 1974;66:335
31. Rogers BH, Clark LM. Kirsner JB. Ulcerative colitis in 773 patients. J Chron disease 1971;24:743
32. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sacher DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. Medicine 1976;55:401-412
33. Moll JM: Inflammatory bowel disease, In Panasy GS(ed):Clinics in Rheumatic Disease. Philadelphia WB Saunders Co. 1985,pp87-105
34. Wright Lumsden J. et al. Abnormalities of the sacroiliac joints and uveitis. Q J Med 1965;34:229
35. Rankin GB. Wats HD, Melynk CS, et al. The National Cooperative Crohn's Disease Study. Extraintestinal manifestations and perianal complications Gastroenterology 1979;77:914-920
36. Kern F. Extraintestinal complications. In Kirsner J Shorter JB (eds). Inflammatory bowel disease. ed 2, Philadelphia. Lea and Feager, 1980,pp 217-240
37. Perret AD. The liver in ulcerative colitis. Q J Med 1971;40:211-238
38. Talbot RW, Heppell J. Dozois RR, et al. Vascular complications inflammatory bowel disease. Mayo Clinic Proc 1986;61:140-145
39. Softley SE. Clamp G et al. The natural history of inflammatory bowel disease: Has there been a change in the last 20 years? . Scan J of Gastroenterology 1988;23(suppl):20-23