

# La gran imitadora: características dermatológicas relacionadas con la infección por *Treponema pallidum*, una revisión narrativa de la literatura

Luis Daniel Pérez Cáceres<sup>1</sup>; Miguel Mateo Cuervo<sup>2</sup>



## RESUMEN

**Introducción:** la sífilis es provocada por *Treponema pallidum*, una infección de transmisión sexual. Sus principales manifestaciones ocurren de manera temprana a nivel dermatológico con numerosos hallazgos, la gran mayoría inespecíficos. **Métodos:** se realizó una búsqueda de información en PubMed/Medline, ScienceDirect, JAMA y SciELO. Se obtuvieron 185 referencias, de las cuales se seleccionaron 65, para finalmente condensar la información como revisión narrativa de la literatura. **Resultados:** el chancro sifilítico es la manifestación primaria; sin embargo, también se describen manifestaciones extragenitales que podrían pasar inadvertidas. Los estadios secundarios y terciarios incluyen brotes maculopapulares, placas y formas nodulares, que mimetizan otras dermatosis. **Conclusión:** la sífilis se considera la gran imitadora. Deberá tenerse siempre como diagnóstico diferencial ante erupciones maculopapulares con compromiso palmoplantar, pues de permitir su avance, se genera un compromiso multisistémico considerable.

**PALABRAS CLAVE:** Chancro; Enfermedades de transmisión sexual; Sífilis cutánea; Sífilis latente; Sífilis; *Treponema pallidum*.

1. Médico, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia - UPTC, Tunja Boyacá. Residente de Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá D.C. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0851-8894>
2. Médico dermatólogo, Universidad de Antioquia. Hospital Alma Máter de Antioquia. Docente, Universidad de Antioquia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6301-6590>

**Correspondencia:** Luis Daniel Pérez Cáceres; **email:** danielrural26@gmail.com

**Recibido:** 03/06/2022; **aceptado:** 27/12/2023

**Cómo citar:** Pérez Cáceres LD, Cuervo MM. La gran imitadora: características dermatológicas relacionadas con la infección por *Treponema pallidum*, una revisión narrativa de la literatura. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol. 2023;31(4):290-303.

**DOI:** <https://doi.org/10.29176/2590843X.1695>

**Financiación:** ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

## THE GREAT IMITATOR: DERMATOLOGIC FEATURES RELATED TO T. PALLIDUM INFECTION, A NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

### SUMMARY

**Introduction:** Syphilis is a sexually transmitted infection caused by *Treponema pallidum*. Its main manifestations occur early at the dermatological level with numerous findings, the vast majority nonspecific. **Methods:** Information was searched in PubMed/Medline, ScienceDirect, JAMA and SciELO. 185 references were acquired, of which 65 were selected, to finally condense the information as a narrative review of the literature. **Results:** The syphilitic chancres are the primary manifestation; however, extragenital manifestations that could go unnoticed are also described. The secondary and tertiary stages include maculopapular outbreaks, plaques, and nodular forms, mimicking other dermatoses. **Conclusion:** Syphilis is considered the great imitator. Maculopapular eruptions with palmoplantar involvement should always be considered as a differential diagnosis since, if these are allowed to progress, considerable multisystem involvement is generated.

**KEY WORDS:** Chancres; Cutaneous syphilis; Latent syphilis; Sexually transmitted diseases; Syphilis; *Treponema pallidum*.

### INTRODUCCIÓN

La sífilis comprende un amplio espectro de manifestaciones clínicas en diferentes sistemas, donde la piel es uno de los más representativos <sup>(1)</sup>. Entre 1527 y 1530 se realizaron las primeras descripciones detalladas de la infección. Durante siglos afectó a todo tipo de población, independientemente de su perfil sociodemográfico, y hasta 1943 se logró un manejo etiológico con el advenimiento de la penicilina. Sin embargo, desde la década del 2000 el número de casos ha venido en aumento, afectando con mayor frecuencia a población de hombres que tienen sexo con hombres, lo que constituye un problema de salud pública <sup>(2,3)</sup>.

La infección es provocada por *Treponema pallidum*, subespecie pallidum, y el modo de transmisión más frecuente ocurre a través de la vía sexual luego del contacto directo con lesiones infectadas; sin embargo, se describen también otras vías de transmisión, como la transplacentaria <sup>(4)</sup>. Las manifestaciones clínicas dependen del tiempo de evolución e inicialmente ocurre una lesión primaria o chancro sífilítico, para posteriormente entrar en un período de latencia con reactivación y aparición de numerosas manifestaciones clínicas inespecíficas acordes con la etapa secundaria y terciaria, razón por la que se le denomina también *la gran imitadora* y donde su diagnóstico puede constituir un reto para el médico. En la literatura se describen manifestaciones dermatológicas atípicas hasta en tres de cada 10 casos, incluidas las lesiones sugerentes de

múltiples enfermedades sistémicas <sup>(5)</sup>. Por tal motivo, a continuación se describen las diferentes manifestaciones clínicas en la piel según el estadio clínico de la sífilis junto con las claves semiológicas para identificarlas y establecer diagnósticos correctos y diferenciarlas de otras dermatopatías.

### METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de información en PubMed/Medline, ScienceDirect, JAMA y SciELO. Se tuvo en cuenta como principal fuente de recolección de datos los artículos de revisión narrativos y sistemáticos, los artículos originales, las guías clínicas basadas en la evidencia y algunos reportes de caso, de los que se obtuvo principalmente información sobre diagnósticos diferenciales y causas del subdiagnóstico. La revisión de la literatura se realizó desde el 14 de diciembre de 2021 hasta el 20 de abril de 2022, con fecha de corte de publicación en julio de 2021. Se usaron los siguientes términos DeCS: “Sífilis”, “Sífilis cutánea”, “Serodiagnóstico de la sífilis”, “Sífilis latente”, “Infecciones por VIH” y “Enfermedades bacterianas de transmisión sexual”. Se obtuvieron en total 185 referencias, de las cuales se seleccionaron 64 artículos cuyo enfoque principal fuese el diagnóstico semiológico a nivel cutáneo.

## EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia de la sífilis en la última década del siglo xx disminuyó hasta un 90%; no obstante, desde el 2000, el número de casos ascendió y en tan solo Estados Unidos aumentó de 8000 a casi 20.000<sup>(6)</sup>, con una incidencia total estimada de 6,3 millones<sup>(7)</sup>. Los grupos de edad más afectados comprenden entre los 20 y 34 años<sup>(8)</sup> y en el caso de los hombres, el factor de riesgo principal es el contacto sexual entre el mismo género, con tasas de infección de hasta 11 por cada 100 hombres con estas conductas<sup>(9)</sup>. Los países industrializados aportan el mayor número de diagnósticos debido al aumento en la expectativa de vida, por la instauración de la terapia antirretroviral en pacientes coinfectados con VIH<sup>(10)</sup>. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informan la mayor tasa de infección por sífilis en población negra sobre la hispana, con tasas en 2018 de 28,1 en comparación con 6,0 por cada 100.000 habitantes<sup>(11)</sup>. En 2013, en América Latina se describieron como las regiones más afectadas a São Paulo, Buenos Aires, Guatemala, San Salvador y Acajutla<sup>(12)</sup>. La mediana de prevalencia en 2018 fue del 6%, con una seroprevalencia mayor del 20% en países como Brasil, Colombia y México<sup>(13)</sup>. En habitantes de calle, la prevalencia es del 27% y los factores asociados constituyeron el consumo de sustancias psicoactivas y el estrato socioeconómico bajo<sup>(14)</sup>. En Colombia, las cifras son escasas<sup>(15)</sup>, con más datos epidemiológicos en la población gestante, donde también se han informado incrementos de alrededor del 14% y de sífilis congénita del 19% en 2020<sup>(16)</sup>.

## LA SÍFILIS Y EL VIH

Según los CDC, más del 40% de los pacientes con sífilis tienen asociada infección por VIH. Wu y colaboradores<sup>(17)</sup> describen un riesgo de alrededor del 50% de generarse primoinfección por VIH luego de haberse expuesto a la sífilis, donde también es latente el riesgo de tener una carga viral elevada en pacientes con infección por VIH concomitante con sífilis, con hallazgos de 54.000 copias/mL frente a 11.318 copias/mL en quienes no presentan coinfección por *T. pallidum*<sup>(18)</sup>.

## Características microbiológicas y fisiopatología

El *T. pallidum* es una bacteria en forma de espiroqueta de aspecto microscópico largo, aunque delgado, lo que limita su identificación mediante observación directa, por lo que se requiere microscopia de campo oscuro, donde se observa un aspecto típico de sacacorcho con espirales de amplitud estrecha<sup>(19)</sup>. Tiene relación genotípica de casi el 99% con otras subespecies, lo que favorece la detección de falsos positivos cuando se realizan pruebas serológicas no treponémicas, que varían, además, en su mecanismo de transmisión<sup>(20, 21)</sup>. El ingreso hacia el medio intracelular es facilitado por la pérdida en la integridad de la epidermis, en donde en un tiempo comprendido entre 24 y 48 horas se inicia un proceso de división bacteriana con reacción celular plasmática secundaria, facilitado por sus proteínas transmembrana, que cumplen funciones virulentas<sup>(22)</sup>. En las fases primarias hay predominio de linfocitos T CD4, mientras que en las etapas secundarias predominan los linfocitos T CD8, así como las células dendríticas que expresan receptores en común para el VIH, lo que sustenta su relación epidemiológica<sup>(23)</sup>.

## Sífilis primaria

Se genera por la invasión de *T. pallidum* en la zona de inoculación primaria. El período de incubación varía entre nueve días hasta tres meses luego de haber mantenido el contacto sexual. Se caracteriza por la aparición de un chancro no doloroso, la gran mayoría de las veces en la zona genital (glande o cuerpo del pene; labios mayores, menores o región perineal), aunque puede aparecer también en las extremidades, la mucosa oral o en cualquier zona anatómica que haya tenido contacto de manera directa con los fluidos que contengan espiroquetas<sup>(24)</sup>. Si se identifica la infección mediante pruebas serológicas y se instaura el manejo antibiótico apropiado, los chancros resuelven en término de días; de lo contrario, las lesiones continúan presentes para desaparecer espontáneamente en alrededor de cuatro semanas<sup>(25)</sup>.

## Características dermatológicas

El chancro suele iniciar como una mácula eritematosa que evoluciona a pápula, para luego erosionar su superficie y generar finalmente una úlcera de aspecto ovalado con bordes bien definidos. En ocho de cada 10 pacientes se acompaña de adenomegalias y linfadenopatías regionales. No obstante, las manifestaciones der-

matológicas sifilíticas primarias pueden ser atípicas e incluyen un gran espectro de lesiones cutáneas, dentro de las cuales se describen chancros en el dorso de la lengua de aspecto pseudotumoral, tromboflebitis, balanitis erosiva, úlceras dolorosas, pruriginosas o exudativas o de evolución crónica que no logran cicatrizar <sup>(26)</sup>. Deberán considerarse como diagnósticos diferenciales: herpes genital, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, tuberculosis genital primaria, amebiasis, enfermedad de Crohn, enfermedad de Behçet, malignidad, leishmaniasis, traumatismos, entre otros <sup>(27)</sup>. En la **Tabla 1** se resumen las características dermatológicas típicas de la úlcera primaria.

### Manifestaciones extragenitales

Alrededor del 5% de los chancros tienen una localización extragenital y la más común es la cavidad oral, con frecuencias que van del 40% al 75%, seguida de los dedos de los miembros superiores e inferiores y los pezones. Cuando las lesiones ocurren en la cavidad bucal, se manifiestan como úlceras solitarias sobre la región labial principalmente, seguida de la mucosa yugal, el pilar amigdalino o paladar, la lengua y, por último, las encías <sup>(28)</sup>. Se asocian a linfadenopatías cervicales; sin embargo, solo el 35% de los pacientes con úlceras en esta zona anatómica corresponden a estadio primario, de modo que el 50% corresponde a sífilis secundaria y alrededor del 9% a sífilis terciaria, en donde en este estadio se acompaña de un importante compromiso destructivo <sup>(26, 29-31)</sup>.

### Características histopatológicas

La sífilis primaria se observa como una dermatosis ulcerada, delimitada por tejido necrótico secundario al infiltrado mononuclear, que produce la oclusión de los vasos sanguíneos. Como hallazgo más frecuente en la histopatología se ha descrito la infiltración de células plasmáticas en alrededor de nueve de cada 10 casos, seguido de la presencia de queratinocitos necróticos en un 50%. La agregación linfocitaria, la pleocitosis y los macrófagos suelen estar presentes en la zona más basal de la úlcera. La principal localización de la espiroqueta ocurre a nivel de la dermis superficial, con hiperplasia endotelial relacionada con edema endotelial, que es posible observar mediante técnicas de inmunohistoquímica CD138/38. El aumento celular suele estar bien delimitado y desaparece en la periferia de la lesión primaria. En esta etapa no existen secuelas histopatológicas <sup>(32, 33)</sup>.

### Diagnósticos diferenciales

En la **Tabla 2** se describen los diagnósticos diferenciales del chancre sifilítico <sup>(34-36)</sup>.

Bordes	Regulares y bien definidos con respecto a la piel sana
Tamaño, número de lesiones y consistencia	Tamaño variable, entre 0,3 y 3 cm de diámetro, además de ser una lesión única y de consistencia indurada.
Coloración	Rosada, que puede variar a aspecto eritematoso y ocasionalmente tinte oscuro a grisáceo claro.
Superficie	Puede estar cubierta por contenido exudativo, seroso o fibrinoide.
Sensibilidad	Son indoloras; ocasionalmente pueden tornarse hipersensibles cuando se asocian a sobreinfección.
Secuelas	No suelen dejar lesiones cicatriciales; desaparecen entre 21 y 30 días.

**Tabla 1.** Características semiológicas del chancre sifilítico

Adaptada de: Dourmishev LA, et al. Clin Dermatol. 2005;23(6):555-64 <sup>(26)</sup>.

	Sífilis	Chancroide	Granuloma inguinal	Herpes	Linfogranuloma venéreo
Agente etiológico	<i>T. pallidum</i>	<i>H. ducreyi</i>	<i>K. granulomatis</i>	Virus del herpes simple 1 y 2	<i>C. trachomatis</i>
Período de incubación	10-90 días	3-7 días	2-3 semanas	7-10 días	3-30 días
Lesión primaria	Pápula única con posterior ulceración central	Pápula con posterior ulceración	Pápula firme o nódulo subcutáneo	Vesículas múltiples, hipersensibles	Pápula, pústula o vesícula de pequeño tamaño
Lesión secundaria o evolución	Úlcera única, no dolorosa, de bordes bien definidos, indurada, con elevación en la periferia. Puede haber eritema adyacente, aunque de fondo limpio	Úlcera única de tamaño considerable, muy hipersensible, con exudado purulento y áreas necróticas, recuerda una apariencia serpiginosa	Pápulas eritematosas no dolorosas que confluyen y se ulceran. Muy friables y con tejido de granulación. Genera destrucción tisular local	Tienden a coalescer hasta formar lesiones agrupadas que se erosionan; el fondo es eritematoso y no exudativo	Úlcera circunferencial, no dolorosa, blanda y pequeña; suele cicatrizar de manera espontánea
Aspectos adicionales	Adenopatías unilaterales o bilaterales, indoloras, regionales cercanas al sitio de la lesión primaria	Adenopatía unilateral dolorosa de aspecto inflamatorio con exudado purulento asociado	No suele presentar adenopatías	Puede haber adenopatías inguinales muy dolorosas y edema de los genitales externos	Adenopatías inguinales que suelen coalescer, muy dolorosas al tacto. Genera proctitis

**Tabla 2.** Úlceras anogenitales y sus diferencias

Adaptada de: Murillo E; 2018<sup>(34)</sup>; Roett MA; 2020<sup>(35)</sup>; World Health Organization; 2021<sup>(36)</sup>.

## Manejo

Las guías canadienses, europeas y estadounidenses recomiendan como agente antimicrobiano de primera línea la penicilina G benzatínica. La dosis recomendada es de 2.400.000 UI por vía intramuscular en dosis única. De no encontrarse disponible, la segunda línea será la penicilina procaínica, con esquema de 10 a 14 días. Otros antibióticos diferentes a la penicilina han sido estudiados, entre ellos las tetraciclinas, de las cuales la doxiciclina es la de preferencia por su mejor distribución, con una tasa de éxito en términos de disminución de títulos serológicos similar a la de la penicilina<sup>(37)</sup>. Otras opciones terapéuticas son las cefalosporinas de espectro extendido, especialmente en pacientes con trastornos de la coagulación; sin embargo, requieren de mayores dosis, lo que disminuye su adherencia<sup>(38)</sup>.

## Sífilis secundaria

Se produce por la diseminación hematógena de *T. pallidum* desde el sitio primario. Suele manifestarse entre el primer y el cuarto mes, luego de la aparición del chancro sífilítico. Se caracteriza por una erupción eritematosa macular difusa y asintomática, localizada en el tórax, el abdomen y típicamente con presencia en las palmas o las plantas, donde produce pápulas y pequeñas placas con descamación en collarite (**Figura 1**)<sup>(39)</sup>. Las lesiones también pueden ser papulares, pustulosas, hiperqueratósicas y escamosas e incluso comprometer las mucosas con presencia de excrecencias epidérmicas o de aspecto verrugoso (condiloma lata)<sup>(40)</sup>. En esta etapa no solo hay compromiso dermatológico, sino también síntomas sistémicos y linfadenopatía difusa, que cons-



**Figura 1.** Clavos sifilíticos o denominados también como collarete de Biett. Obsérvese la erupción maculopapular plantar con escamas, algunas de ellas en collarete.

tituyen una diferencia principal con respecto a la etapa primaria <sup>(41)</sup>. Si no se instaura el tratamiento antibiótico correcto, las lesiones también pueden desaparecer sin presencia de cicatrices, aunque con una evolución más lenta. El diagnóstico en esta etapa puede ser retardador por las manifestaciones inespecíficas, por lo que debe sospecharse en todo paciente con factores de riesgo que consultan por exantema de curso subagudo, con compromiso de palmas y plantas <sup>(42)</sup>.

### Características dermatológicas y diagnósticos diferenciales

En las **Tablas 3 y 4** se describen las características semiológicas encontradas en la sífilis secundaria en fase temprana y tardía, así como sus diagnósticos diferenciales. Se definen como *fase temprana* aquellas manifestaciones dermatológicas que ocurren dentro del primer año luego del inicio del período latente y *fase tardía* a las erupciones dermatológicas que aparecen después de este período y antes del inicio de la sífilis terciaria <sup>(43, 44)</sup>.

### Otras manifestaciones

La alopecia sifilítica es infrecuente, se presenta en tan solo el 4% de los casos y suele confundirse frecuentemente con procesos micóticos o trastornos psiquiátricos como la tricotilomanía. Se describen dos subtipos: la forma sintomática, en la que la alopecia se asocia a lesiones cutáneas, y la forma esencial, donde estas últimas están ausentes <sup>(44)</sup>. Existen tres patrones y el más frecuente es el apollillado o del *barbero aficionado*, caracterizado por el patrón alopecico parcheado, de predominio en la región parietooccipital; los otros patrones son el difuso, con pérdida generalizada de pelo, y el patrón mixto, en el que se encuentran placas definidas, aunque englobadas dentro de una variante difusa <sup>(45)</sup>. La sífilis rupioide o lúes maligna se caracteriza por la aparición de múltiples pápulas pleomórficas de disposición ovalada, nódulos ulcerados o papulopustulosas, que clásicamente se muestran con superficie de aspecto costroso u ostráceo (simulan una concha de ostra) que exponen olor fétido, así como placas verrugosas de aspecto tumoral. La histopatología no suele mostrar espiroquetas, por lo que su confirmación es difícil de conseguir. Mimetiza a la psoriasis rupioide, la artritis reactiva o la histoplasmosis diseminada <sup>(46, 47)</sup>.

Lesión	Forma/característica	Color	Localización	Diagnóstico diferencial
Brote macular (Figura 2)	Elíptica u ovalada, plana	Rosado; se tornan eucrómico en la periferia	Brote difuso, por lo general respeta la cara	Pitiriasis rosada, exantema viral, eritema multiforme
Brote papular	Redondas e induradas	Eucrómicas o eritematosas	De preferencia en el tórax, aunque puede aparecer en cualquier zona	Psoriasis, linfoma cutáneo de células T, liquen plano, dermatitis seborreica
Folicular o pseudovesicular	Pápulas redondeadas, foliculares, que coalescen. Pueden ser pruriginosas y con descamación	Eritematosas y marrón	Sobre los folículos pilosos y <i>ostium</i> de las glándulas sudoríparas. Se observa en dorso, cara anterior del tórax, muslos y extremidades superiores	Liquen plano, tiña, dermatitis seborreica, queratosis pilar
Liquenoide	Placas redondeadas, bordes poco definidos, superficie plana y brillante. Poco pruriginosas	Eritematosas	Difusa, de predominio en dorso, brazos y tórax anterior	Liquen plano
Vesicular	Redondeadas, contienen líquido cetrino en su interior. Evoluciona a otra lesión dermatológica	Base eritematosa	Difusas	Eritema multiforme, psoriasis, pitiriasis, urticaria pigmentosa, lepra, micosis fungoide
Psoriasiforme	Distribución geográfica, con bordes muy bien definidos y escama micácea. No hay sangrado cuando se retira la escama	Eritematosa	Plantas y palmas, codos, rodillas	Psoriasis
Corimbiforme	Placas con pápulas, vesículas o pústulas en la periferia formando <i>racimos</i>	Suelen ser eritematosas; pueden ser algo marrones	Difusa	Ninguna

**Tabla 3.** Hallazgos semiológicos en la fase secundaria temprana y diagnóstico diferencial  
Adaptada de: Çakmak SK, et al.; 2019<sup>(27)</sup>; Ivars-Lleó M, et al.; 2015<sup>(40)</sup>; Musher DM, et al.; 2005<sup>(43)</sup>.



**Figura 1.** Sífilis secundaria. Paciente con erupción macular en la cara anterior del abdomen hacia los flancos, con placas ligeramente sobreelevadas. Obsérvese la distribución difusa.

### Características histopatológicas

La presencia de células plasmáticas constituye el hallazgo histopatológico más frecuente en la sífilis secundaria en un 86%, seguida de acantosis irregular, apoptosis de los queratinocitos, degeneración vacuolar de la capa basal, infiltración neutrofilica en la capa córnea y, con menor frecuencia, inflamación intersticial, en un 13%. La principal localización de *T. pallidum* se da en la unión dermoepidérmica, relacionada con la presencia de receptores en la matriz extracelular. Los hallazgos evidenciados en una sola muestra pueden ser múltiples, por lo que la combinación de varios de estos aumenta el rendimiento diagnóstico, de los cuales, los principales marcadores de sífilis son la infiltración de células plasmáticas, el alargamiento de las crestas dérmicas y la dilatación endotelial <sup>(48)</sup>.

### Manejo

La OMS recomienda el mismo esquema antibiótico que es usado en la etapa primaria. Cuando la penicilina G benzatínica no sea viable terapéuticamente y deba recurrirse a esquemas alternativos, se preferirá la doxiciclina sobre la ceftriaxona, debido a su menor costo y a la facilidad de poder administrarse por vía oral. Cuando se desconozca el tiempo de evolución de la sífilis, deberá tratarse con el régimen antibiótico de la sífilis terciaria, que se describirá a continuación <sup>(49)</sup>.

### Sífilis terciaria

Es una fase avanzada e inusual de la infección, que se presenta en un 25% de los pacientes con sífilis primaria que no recibieron manejo antibiótico. Su incidencia ha venido en descenso debido a la disponibilidad de la penicilina; sin embargo, aún se reportan casos aislados, especialmente en aquellas poblaciones con difícil acceso a los servicios de salud <sup>(50)</sup>, favorecido también por el error diagnóstico y el subdiagnóstico. Ocurre por una respuesta inmunológica hiperactiva a escasas espiroquetas en pacientes que ya tienen una sensibilización al *Treponema*. deberá sospecharse en todo paciente con lesiones papulonodulares de evolución crónica, de distribución difusa y compromiso preferencial en la cara, las mucosas, las palmas y las plantas <sup>(5)</sup>.

### Características dermatológicas

Debido a la diseminación multiorgánica de *T. pallidum*, las manifestaciones clínicas ocurren en múltiples sistemas: oftalmológico, sistema nervioso central, cardiovascular, músculo-esquelético, hepático y mucocutáneo <sup>(51)</sup>. Se han descrito dos grandes tipos: la forma nodular y la gomosa. En la primera, las lesiones son de fondo eritematoso, superficiales, no dolorosas a la palpación, de consistencia pétreas y de localización difusa, aunque de predominio en la zona facial, la región dorsal alta (principalmente interescapular) e incluso las extremidades. Los nódulos pueden coalescer y causar lesiones de mayor tamaño generando patrones arqueados. Por su parte, la forma gomosa se manifiesta como



Lesión	Forma/característica	Color	Localización	Diagnóstico diferencial
Papular extensa	Redondeada de gran tamaño y de consistencia dura. Se aplana progresivamente y coalesce con formación final de placas	Rosada	Generalmente en zonas fotoexpuestas	-
Anular	Anillo, inicialmente como pápula única que luego se vuelve placa de bordes eritematosos e infiltrados, aunque en zona central lisa	Base eritematosa	Comisuras labiales y en alas nasales, que respetan la mucosa oral	Lupus cutáneo subagudo, sarcoidosis, granuloma anular, tiña corporal, poroqueratosis actínica
Condiloma plano	Pápulas exofíticas, aspecto de coliflor con múltiples lobulaciones	Blanquecina, rosácea o grisácea	Área genital y zonas adyacentes	Carcinoma de células escamosas, condiloma acuminado
Pustular	Pápula, luego pústula y finalmente placas ulceronecroticas en forma de sacabocado con halo que lo rodea. Forma costras	Eritematoso o violáceo	Área nasal, flancos, palmas y plantas	Acné vulgar, varicela, foliculitis, rosácea papulopustular, pénfigo vulgar
Noduloulcerativa o sífilis maligna	Papulonodular dolorosas asociadas a úlceras	Eritematosa o violácea	Generalizada	Ectima, pioderma gangrenoso, vasculitis cutánea
Frambuesiforme	Aspecto vegetante, placas con pústulas con líquido seroso que al romperse tiene un olor fétido	Violácea	Boca, nariz, área axilar y genital	Condiloma gigante

**Tabla 4.** Hallazgos semiológicos en la fase secundaria tardía y diagnóstico diferencial

Adaptada de: Çakmak SK, et al.; 2019<sup>(27)</sup>; Ivars-Lleó M, et al.; 2015<sup>(40)</sup>; Musher DM, et al.; 2005<sup>(43)</sup>.

placas infiltradas en el tejido celular subcutáneo, ulceradas, en forma de sacabocado, no dolorosas, con superficie costrosa, de coloración parda a rojiza, algunas de ellas con necrosis perilesional, que pueden simular procesos infecciosos o neoplásicos (**Figura 3**)<sup>(52)</sup>. La destrucción tisular en estos casos es importante y es más acelerada en pacientes coinfectados con VIH<sup>(53, 54)</sup>. Otras manifestaciones constituyen las erupciones papulono-

dulares de fondo eritematoso a violáceo, con bordes irregulares y distribución desorganizada, que pueden coalescer hasta conformar una lesión única de extensión considerable<sup>(50)</sup>. La presencia de cicatrices atróficas asociada a hiperpigmentación y el desprendimiento epidérmico constituyen una diferencia esencial con respecto a la sífilis secundaria<sup>(55)</sup>.



**Figura 3.** Placa ulcerada que hizo sospechar pioderma gangrenoso frente a carcinoma de células escamosas. Se realizó estudio histopatológico que mostró hallazgos de sífilis terciaria. A la derecha se observa el control luego de recibir manejo con penicilina G benzatínica. Fotografía reproducida con autorización de Moon J, et al. *Ann Dermatol.* 2018;30(6):749-51 <sup>(52)</sup>.

### Hallazgos histopatológicos

Las gomas se producen como consecuencia de la necrosis <sup>(56)</sup>. Por lo tanto, el estudio histopatológico suele reportar atrofia epidérmica, lesiones nodulares con infiltración celular, presencia de linfocitos, plasmocitos, células gigantes multinucleadas y, como característica principal, la presencia de necrosis vascular, donde el hallazgo patognomónico es la presencia de inflamación granulomatosa acompañada de espiroquetas <sup>(52,54)</sup>. La sensibilidad y especificidad para la detección de *T. pallidum* aumenta con tinciones de inmunohistoquímica en comparación con la tinción de Warthin-Starry; sin embargo, pueden no estar fácilmente disponibles. En la tinción de Warthin-Starry, las muestras, luego de incluidas, se extienden en nitrato de plata, seguida de lavados, para posteriormente realizar la tinción usando como reactivos nitrato de plata al 1% e hidroquinona al 0,13%, y en caso de teñirse de negro, se interpretará como positivo para espiroquetas con alrededor del 99% de reproducibilidad <sup>(57)</sup>.

### Diagnósticos diferenciales

Deberán ser tenidos en cuenta con un amplio espectro de enfermedades dermatológicas y sistémicas. Cuando las lesiones no son ulceradas, deben considerarse las neoplasias y la sarcoidosis como diagnóstico diferencial, mientras que ante la presencia de úlceras, las

micobacterias atípicas y las micosis profundas deberán ser tenidas en cuenta <sup>(58)</sup>. Los principales diagnósticos diferenciales relacionados con las lesiones gomasas son la tuberculosis cutánea, la leishmaniasis y la vasculitis <sup>(26)</sup>.

### Manejo

El régimen antibiótico para todo paciente sin historia de alergia a la penicilina es igual que en las fases primaria y secundaria, incluidos aquellos pacientes con manifestaciones gomasas, cardiovasculares y psiquiátricas. En esta etapa, la indicación es de tres dosis de penicilina G benzatínica de 2.400.000 UI, en intervalos de una semana cada una. La doxiciclina es la opción de primera línea en pacientes con historia de alergia a la penicilina; sin embargo, previo a usar regímenes alternativos, deberá considerarse la desensibilización. Todo paciente con diagnóstico de sífilis terciaria, antes de recibir el manejo antibiótico, deberá ser sometido a evaluación y análisis del líquido cefalorraquídeo y en caso de confirmarse neurosífilis, el manejo deberá ser guiado para esta, donde la primera línea terapéutica es la bencilpenicilina en 18 a 24 millones de unidades diarias por vía endovenosa o 3 a 4 millones de unidades cada cuatro horas durante 10 a 14 días, teniendo como opciones terapéuticas alternativas la ceftriaxona y la penicilina procaínica <sup>(38, 59)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El testeo deberá ser realizado en todo paciente sexualmente activo con úlceras genitales no dolorosas, eritema maculopapular difuso y simétrico, manifestaciones neurológicas sugerentes de neurosífilis, cualquier hallazgo sugerente de fase avanzada o en aquellos asintomáticos con factores de riesgo <sup>(60)</sup>. Los métodos diagnósticos son múltiples, entre ellos la serología, la detección directa a través de microscopia, la amplificación del material genético o el examen histopatológico. En cuanto a la detección serológica, se agrupan clásicamente en pruebas no treponémicas (VDRL, RPR) y pruebas treponémicas (FTA-Abs, microaglutinación de anticuerpos para *T. pallidum* [MHA-TP], entre otras). El algoritmo más usado es el que se inicia con la realización de una prueba no treponémica, en donde si se obtiene un resultado reactivo, no confirma la infección, por lo que deberá realizarse un nuevo testeo con una prueba treponémica para disminuir el riesgo de falsos positivos; sin embargo, a pesar de este, el algoritmo clásico se está virando al uso de ambas pruebas diagnósticas de manera simultánea. Luego de instaurar el manejo antibiótico correcto, los títulos de anticuerpos detectados mediante pruebas no treponémicas disminuyen de manera abrupta, aunque ocurre lo contrario con las pruebas treponémicas, en donde la serorreversión se da en tan solo el 24% <sup>(61)</sup>.

La presencia de falsos negativos ocurre en alrededor de un 20% a un 30% de los pacientes, debido a la positividad de los títulos luego de cuatro semanas desde la aparición de las manifestaciones dermatológicas. Dado

que la espiroqueta no es susceptible de cultivar, se han desarrollado otros métodos de visualización directa, como la microscopia de campo oscuro y la prueba de anticuerpos fluorescentes directos. La reacción en cadena de la polimerasa es otra opción diagnóstica, con una sensibilidad del 87% frente al 66% que ofrece la microscopia de campo oscuro <sup>(62)</sup>. Si bien estos testeos pueden ser sensibles y específicos, por su baja distribución no los convierten en la primera opción para el diagnóstico confirmatorio <sup>(63-65)</sup>.

## CONCLUSIONES

La sífilis genera un compromiso multisistémico; sin embargo, sus principales manifestaciones ocurren en la piel. Los hallazgos son inespecíficos y suelen mimetizar a otras enfermedades dermatológicas e incluso patologías sistémicas inmunitarias o neoplásicas. Su correcta identificación constituye un reto para el médico general y deberá tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial ante cualquier paciente con factores de riesgo que consulte por manifestaciones dermatológicas de evolución subaguda a crónica. El diagnóstico es fácil de obtener mediante pruebas serológicas y cuando existan dudas diagnósticas, la histopatología constituye una herramienta clave. Las tasas de curación con el manejo antibiótico correcto son de incluso el 100%, sin dejar secuelas en las fases tempranas. De permitirse su avance, se producirá compromiso tisular generalizado con gran capacidad destructiva, que constituye un importante problema en salud pública con consecuencias también económicas sobre el sistema de salud.

---

### Puntos clave

---

- La sífilis es provocada por *Treponema pallidum*, una infección de transmisión sexual. Sus principales manifestaciones ocurren de manera temprana a nivel dermatológico con numerosos hallazgos, la gran mayoría inespecíficos.
  - Se le denomina la gran imitadora y su diagnóstico puede constituir un reto para el médico.
  - El diagnóstico es fácil de obtener mediante pruebas serológicas e histopatología, que constituye una herramienta clave.
  - Las tasas de curación con el manejo antibiótico correcto pueden llegar a ser del 100% y no deja secuelas en las fases tempranas.
-

## REFERENCIAS

1. Peeling R, Mabey D, Kamb M, Cheng X, Radolf J, Benzaken A. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(17073):1-21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.73>
2. Ros-Vivancos C, González-Hernández M, Navarro-Gracia JF, Sánchez-Payá J, González-Torga A, Portilla-Sogorb J. Evolución del tratamiento de la sífilis a lo largo de la historia. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(6):485-92.
3. Willeford WG, Bachmann LH. Syphilis ascendant: a brief history and modern trends. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2016;2:20. <https://doi.org/10.1186/s40794-016-0039-4>
4. Neira-Varillas M, Donaires-Toscano L. Sífilis materna y complicaciones durante el embarazo. *An Fac Med*. 2019;80(1):68-72. <https://doi.org/10.15381/anales.v80i1.15875>
5. Balagula Y, Mattei PL, Wisco OJ, Erdag G, Chien AL. The great imitator revisited: the spectrum of atypical cutaneous manifestations of secondary syphilis. *Int J Dermatol*. 2014;53:1434-1441. <https://doi.org/10.1111/ijd.12518>
6. Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H. Primary and secondary syphilis - United States, 2005-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(18):402-6.
7. Rowley J, Vander-Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019;97(8):548-62P. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.228486>
8. Cáceres K. Situación epidemiológica de sífilis. *Rev Chil Infectol*. 2018;35(3):284-96. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000300284>
9. World Health Organization. The Global Health Observatory: data on syphilis, men who have sex with men and syphilis. Julio de 2021. Disponible en: <https://t.ly/SrZ4O>
10. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(5):492-500. <https://doi.org/10.1097/COH.000000000000298>
11. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. <https://doi.org/10.15620/cdc.79370>
12. Zoni AC, González MA, Sjögren HW. Syphilis in the most at-risk populations in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2013;17(2):e84-92. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.07.021>
13. World Health Organization. Prevalence of syphilis among key populations. En: Report on global sexually transmitted infection surveillance. Ginebra: WHO; 2018. Disponible en: <https://t.ly/J1tTY>
14. Blandón-Buelvas M, Palacios-Moya L, Berbesí-Fernández D. Infección activa por sífilis en habitantes de calle y factores asociados. *Rev Salud Pública*. 2019;21(3):1-5. <https://doi.org/10.15446/rsap.V21n3.61039>
15. Galindo J, Miranda CA, Rivas JC. Neurosífilis: un problema antiguo que no pierde actualidad. *Rev Colomb Psiquiat*. 2017;46(S1):69-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.002>
16. Instituto Nacional de Salud. Comportamiento de sífilis gestacional y sífilis congénita. Boletín Epidemiológico Semanal, semana epidemiológica 30 - 19 al 25 de julio de 2020. Ministerio de Salud Colombia. Disponible en: <https://t.ly/busW->
17. Wu MY, Gong HZ, Hu KR, Zheng HY, Wan X, Li J. Effect of syphilis infection on HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2020;97(7):525-33. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2020-054706>
18. Jarzebowski W, Caumes E, Dupin N, Farhi D, Lascoux AS, Piketty C, et al. Effect of early syphilis infection on plasma viral load and CD4 cell count in human immunodeficiency virus-infected men: results from the FHDH-ANRS CO4 cohort. *Arch Intern Med*. 2012;172(16):1237-43. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2706>
19. Liu J, Howell JK, Bradley SD, Zheng Y, Zhou ZH, Norris SJ. Cellular Architecture of *Treponema pallidum*: Novel Flagellum Periplasmic Cone, and Cell Envelope as Revealed by Cryo-Electron Tomography. *J Mol Biol*. 2010;403(4):546-61. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.09.020>
20. Smajs D, Norris SJ, Weinstock GM. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: Implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. *Infect Genet Evol*. 2012;12(2):191-202. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.12.001>
21. Giacani L, Lukehart SA. The endemic treponematoses. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):89-115. <https://doi.org/10.1128/CMR.00070-13>
22. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*. 2010;51(6):700-8. <https://doi.org/10.1086/655832>

23. Salazar JC, Cruz AR, Pope CD, Valderrama L, Trujillo R, Saravia NG, et al. *Treponema pallidum* Elicits Innate and Adaptive Cellular Immune Responses in Skin and Blood during Secondary Syphilis: A Flow-Cytometric Analysis. *J Infect Dis*. 2007;195(6):879-87. <https://doi.org/10.1086/511822>
24. Tudor ME, Aboud AM, Gossman W. Syphilis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 30521201. Bookshelf ID: NBK534780
25. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med*. 2020;382(9):845-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1901593>
26. Dourmishev LA, Dourmishev AL. Syphilis: Uncommon presentations in adults. *Clin Dermatol*. 2005;23(6):555-64. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2005.01.015>
27. Çakmak SK, Tamer E, Karadag AS, Waugh M. Syphilis: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3):182-91. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.01.007>
28. Apoita Sanz M, González-Navarro B, Jané-Salas E, Mari-Roig A, Estrugo-Devesa A, López-López J. Sífilis: manifestaciones orales, revisión sistemática. *Av Odontostomatol*. 2020;36(3):161-73. <https://dx.doi.org/10.4321/s0213-12852020000300005>
29. Watts PJ, Greenberg HL, Khachemoune A. Unusual primary syphilis: Presentation of a likely case with a review of the stages of acquired syphilis, its differential diagnoses, management, and current recommendations. *Int J Dermatol*. 2016;55(7):714-28. <https://doi.org/10.1111/ijd.13206>
30. Leuci S, Martina S, Adamo D, Ruoppo E, Santarelli A, Sorrentino R, et al. Oral Syphilis: a retrospective analysis of 12 cases and a review of the literature. *Oral Dis*. 2013;19:738-46. <https://doi.org/10.1111/odi.12058>
31. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Tomasini CF, Cozzani EC, Riva SF, et al. Primary syphilis of the oropharynx: an unusual location of a chancre. *Int J STD AIDS*. 2015;26(9):679-81. <https://doi.org/10.1177/0956462414551235>
32. Hernández C, Fúnez R, Repiso B, Frieyro M. Utilidad de la inmunohistoquímica con anticuerpos antitreponema en el diagnóstico de la sífilis. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(10):926-8. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.12.011>
33. Leng L, Gong HZ, Wang T, Zheng HY, Li J. Primary Syphilis: a histological and immunohistochemical evaluation. *Research Square*. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.2.24783/v1>
34. Murillo E. Protocolo diagnóstico y tratamiento de las úlceras genitales. *Medicine*. 2018;12(59):3474-9.
35. Roett MA. Genital Ulcers: Differential Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(6):355-61.
36. World Health Organization. Genital ulcer disease syndrome. En: Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: WHO; 2021. pp. 63-75. Disponible en: <https://t.ly/HTMN1>
37. Wong T, Singh AE, De P. Primary syphilis treatment response to doxycycline/tetracycline versus benzathine penicillin. *Am J Med*. 2008;121(10):903-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.04.042>
38. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):574-88. <https://doi.org/10.1111/jdv.16946>
39. Diaz Cuero YV, Vidal Cagigas A. Sífilis secundaria: reporte de 2 casos. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2019;27:2(abril-junio):143-6.
40. Ivars-Lleó M, Clavo Escribano P, Menéndez-Prieto B. Manifestaciones cutáneas atípicas en la sífilis. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;107(4):275-83. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.11.002>
41. Hook EW. Syphilis. *Lancet*. 2017;389(10078):1550-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32411-4)
42. Dombrowski JC, Celum C, Baeten J. Syphilis. En: Sanford CA, Pottinger PS, Jong EC (editores). *The Travel and Tropical Medicine Manual*. 5.ª edición. Washington: Elsevier; 2017. pp. 535-44. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37506-1.00043-X>
43. Musher DM, Baughn RE. Secondary Syphilitic Lesions. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):205-16. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.205-216.2005>
44. Hernández-Bel P, Unamuno B, Sánchez-Carazo JL, Febrer I, Alegre V. Alopecia sifilítica: presentación de 5 casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(6):512-7. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.02.009>
45. Tognetti L, Cinotti E, Perrot JL, Campoli M, Rubegni P. Syphilitic alopecia: uncommon trichoscopic findings. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(3):55-9. <https://doi.org/10.5826/dpc.0703a12>
46. Krase IZ, Cavanaugh K, Curiel-Lewandrowski C. A case of rupioid syphilis. *JAAD Case Rep*. 2016;2(2):141-3. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2016.01.006>
47. Braue J, Hagele T, Yacoub AT, Mannivanan S, Glass F, Sokol L, et al. A Case of Rupoid Syphilis Masquerading as Aggressive Cutaneous Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015;7(1):2015026. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2015.026>

48. Liu XK, Li J. Histologic Features of Secondary Syphilis. *Dermatology*. 2020;236(2):145-50. <https://doi.org/10.1159/000502641>
49. World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Ginebra, Suiza: 2016. Disponible en: <https://t.ly/iYxEA>
50. Pereira TM, Fernandes JC, Vieira AP, Basto AS. Tertiary syphilis. *Int J Dermatol*. 2007;46(11):1192-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03438.x>
51. Kennedy JL, Barnard JJ, Prahlow JA. Syphilitic coronary artery ostial stenosis resulting in acute myocardial infarction and death. *Cardiology*. 2006;105(1):25-9. <https://doi.org/10.1159/000088337>
52. Moon J, Yu DA, Yoon HS, Cho S, Park HS. Syphilitic Gumma: A Rare Form of Cutaneous Tertiary Syphilis. *Ann Dermatol*. 2018;30(6):749-51. <https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.6.749>
53. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):872-81. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-11-872>
54. Charlton OA, Puri P, Davey L, Weatherall C, Konecny P. Rapid progression to gummatous tertiary syphilis in a patient with HIV. *Australas J Dermatol*. 2019;60(1):e48-e50. <https://doi.org/10.1111/ajd.12860>
55. Semblano MJ, Cardoso A, Macêdodo BA, Haber A, Guimarães M. Nodular tertiary syphilis in an immunocompetent patient. *An Bras Dermatol*. 2016;91(4). <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20163837>
56. Berger JR, Waskin H, Pall L, Hensley G, Ihmedian I. Syphilitic cerebral gumma with HIV infection. *Neurology*. 1992;42(7):1282. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.7.1282>
57. Bancroft JD, Stevens A (editores). *Theory and Practice of Histological Techniques*. 4.<sup>a</sup> edición. Nueva York: Churchill Livingstone Inc.; 1996.
58. Belmonte LP, Táquez AE, Cerón CA, Gauto M, Menezes MV, Miranda A, et al. Lesiones atípicas de sífilis terciaria. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2012;20:4(octubre-diciembre):370-3.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Tertiary Syphilis: CDC. Julio de 2022. Disponible en: <https://t.ly/cwoLM>
60. Cantor AG, Pappas M, Daeges M, Nelson HD. Screening for Syphilis: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(21):2328-37. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4114>
61. Zhamungui-Sánchez EF, Herrera-Escobar EC, Landázuri-González CR, Vinuesa-Mora PA. Análisis de técnicas treponémicas y no treponémicas en el tamizaje serológico de sífilis. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. 2017;33(3):75-83.
62. Gayet-Ageron A, Sednaoui P, Lautenschlager S, Ferry T, Toutous-Trellu L, Cavassini M, et al. Use of *Treponema pallidum* PCR in Testing of Ulcers for Diagnosis of Primary Syphilis. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):127-9. <https://doi.org/10.3201/eid2101.140790>
63. Henao-Martínez AF, Johnson SC. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. *Neurol Clin Pract*. 2014;4(2):114-22. <https://doi.org/10.1212/01.CPJ.0000435752.17621.48>
64. Zhou C, Zhang X, Zhang W, Duan J, Zhao F. PCR detection for syphilis diagnosis: Status and prospects. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(5):e22890. <https://doi.org/10.1002/jcla.22890>
65. Cruz AR. Diagnóstico de sífilis: al derecho y al revés. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2019;27(enero-marzo);6-11.