



Revisar

# Vulvodinia: estrategias de manejo del dolor

Lucia merlino<sup>1,\*</sup>, Luca Titiz, Francesco Pugliese<sup>2</sup>, Giulia D'Ovidio<sup>1</sup>, Roberto Senador<sup>3</sup>, Carlo Della Rocca<sup>4</sup> y María Grazia Piccioni<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Departamento de Ciencias Materno Infantiles y Urológicas, Universidad Sapienza de Roma, 00161 Roma, Italia  
<sup>2</sup> Departamento de Anestesia y Medicina de Cuidados Intensivos, Universidad Sapienza de Roma, 00161 Roma, Italia  
<sup>3</sup> Sociedad Italiana de Colposcopia y Patología Cervicovaginal (SICPV), 00186 Roma, Italia  
<sup>4</sup> Departamento de Ciencias Médico-Quirúrgicas y Biotecnologías, Universidad La Sapienza de Roma, 00161 Roma, Italia  
\* Correspondencia: lucia.merlino@uniroma1.it

**Abstracto:**Antecedentes: La vulvodinia se define en este consenso internacional como dolor vulvar persistente que ocurre durante >3 meses sin una causa identificable y con varios factores potenciales asociados. En la actualidad no existe un consenso unívoco en el tratamiento terapéutico de la vulvodinia. Los métodos de intervención se basan en diversos aspectos incluyendo, sobre todo, el manejo de los síntomas dolorosos. Métodos: se realizó una investigación en bases de datos científicas como "Pubmed", "Medline Plus", "Medscape", utilizando las palabras "dolor genital de la mujer" y "vulvodinia" para la revisión de la evidencia científica sobre la evaluación y tratamiento del dolor de la mujer. dolor genital. Resultados: Entre los fármacos con acción analgésica, los más eficaces en el tratamiento de la vulvodinia parecen ser los de acción antidepressiva y anticonvulsivante, aunque se desconocen sus mecanismos de acción y aún no existen suficientes estudios capaces de demostrar su efecto real. validez. Entre los menos eficaces se encuentran los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los corticosteroides. Sin embargo, lo ideal parecería utilizar un tratamiento combinado con múltiples tipos de fármacos. Conclusiones: Se necesitan futuros estudios para elaborar un plan de acción terapéutico único que considere la estratificación de los pacientes con vulvodinia y la variabilidad del síntoma.

**Palabras clave:**vulvodinia; vestibulodinia; dolor; dolor crónico; tratamiento del dolor



**Citación:**Merlino, L.; Titi, L.; Pugliese, F.; D'Ovidio, G.; Senatori, R.; Rocca, CD; Piccioni, MG Vulvodinia: estrategias de manejo del dolor. *Productos farmacéuticos* **2022**, *15*, 1514. <https://doi.org/10.3390/ph15121514>

Editores académicos: William Raffaelli, Carolina Muscoli y Dominique Massotte

Recibido: 17 de octubre de 2022

Aceptado: 2 de diciembre de 2022

Publicado: 5 de diciembre de 2022

**Nota del editor:**MDPI se mantiene neutral con respecto a reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.



**Derechos de autor:**© 2022 por los autores. Licenciario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introducción

La vulvodinia se describe como un dolor vulvar persistente que dura más de tres meses, sin una causa orgánica reconocible de la enfermedad y con varios factores potenciales asociados.<sup>[1]</sup> Esta definición se deriva del consenso internacional de 2015 de tres sociedades científicas: la ISSVD (Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal), la ISSWSH (Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer) y la IPPS (Sociedad Internacional del Dolor Pélvico). Se cree que la etiología depende de múltiples factores, que se describirán a continuación. El manejo terapéutico consta de varios tipos de opciones, que incluyen el autocuidado, terapias no farmacológicas, terapias farmacológicas y, en algunas circunstancias específicas (vulvodinia que no responde al tratamiento médico), incluso terapias quirúrgicas. La vulvodinia puede provocar una disminución drástica en la calidad de vida general de un paciente, impactando en múltiples aspectos en la salud psicofísica y las relaciones sociales del individuo.

Entre las condiciones denominadas psicosomáticas se encuentran la vulvodinia, así como otras comorbilidades que pueden afectar el sistema musculoesquelético y el sistema nervioso, aquellas asociadas con el dolor como la fibromialgia y el síndrome del intestino irritable, y factores psicosociales.<sup>[1]</sup> La vulvodinia es una afección patológica que afecta únicamente al distrito vulvar pero que está incluida en los "síndromes genitopélvicos" junto con la dispareunia y el vaginismo: las características para la distinción diagnóstica entre estos tres síndromes se describen en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Quinta Edición (DSM-5),

enumerados en la categoría de disfunción sexual [2]. La undécima revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados entró en vigor el 1 de enero de 2022 y por primera vez introduce una nueva clasificación para los síndromes dolorosos, incluida la vulvodinia. Los síntomas asociados principalmente a la vulvodinia incluyen dolor, que es el síntoma predominante en los pacientes afectados, pero también reducción del deseo sexual, la excitación, la frecuencia sexual y la satisfacción sexual. Esto conduce frecuentemente a una alteración psicológica en la mujer afectada y su pareja. [3,4]. Desde el punto de vista psicológico, se reportan sentimientos de malestar, inadecuación hacia la pareja y baja autoestima [5]. El gran impacto psicológico que tiene la vulvodinia en los pacientes afectados hace que sólo el 60 por ciento de ellos acudan al médico, en el 40 por ciento de los casos la enfermedad nunca será diagnosticada [6].

## 2. Materiales y métodos

Se realizó una investigación en bases de datos científicas como “Pubmed”, “Medline Plus”, “Medscape” para revisar la evidencia científica sobre la evaluación, diagnóstico y tratamiento del dolor genital femenino. Nos preocupaban principalmente las opciones de tratamiento farmacológico en estas condiciones.

Dichos elementos incluyeron vulvodinia, vestibulodinia, dolor vulvar, tratamiento de vulvodinia, tratamientos farmacológicos para vulvodinia, dispareunia introital y comorbilidades asociadas a vulvodinia. Se incluyeron artículos en lengua inglesa y literatura de ensayos en humanos con el objetivo de escribir una revisión narrativa de las opciones farmacológicas para el manejo del dolor en pacientes vulvodínicos.

## 3. Resultados

### 3.1. Fisiopatología

La vulvodinia ha sido tradicionalmente descrita como un trastorno que involucra dos ámbitos: por un lado, las alteraciones físicas que provocan los síntomas del dolor y, por otro, los problemas psicológicos y sociales que alimentan y perpetúan el cuadro patológico. De hecho, según la acreditación más reciente, es necesario considerar un modelo integrado que tenga en cuenta los factores biopsicosociales y las alteraciones relacionadas, identificando los mecanismos orgánicos y psicosociales implicados en la aparición de los síntomas, en la cronicidad de los mismos y en la exacerbación del dolor [7].

Es necesario diferenciar la vulvodinia del dolor asociado a un trastorno vulvar específico como causas infecciosas (candidiasis, vaginosis bacteriana), formas inflamatorias (liquen escleroso, dermatitis de contacto), causas neoplásicas (enfermedad de Paget, carcinoma de células escamosas) y formas neurológicas (pudendal). atrapamiento de nervios, compresión del nervio espinal). La vulvodinia propiamente dicha se puede subdividir en generalizada y localizada. Cada una de estas dos formas, a su vez, puede ser:

- Vestibulodinia provocada (sexual, no sexual o ambas) (anteriormente síndrome de vestibulitis vulvar)
- No provocada: 'Vulvodinia generalizada'.
- Mixto (provocado y no provocado).

### 3.2. Mecanismos de dolor

La neurofisiopatología de la vulvodinia es variada y se caracteriza por anomalías sensoriales del sistema nervioso periférico y central. [8,9]. La alodinia y la hiperalgesia son características típicas de la vulvodinia y a menudo se asocian con otras afecciones de dolor crónico. [9-11]. Parecería que el *primum movens* es el desarrollo de un entramado inflamatorio crónico de la mucosa vulvar que a la larga conduce a un aumento de la densidad de las fibras nerviosas del vestíbulo. [12,13]. Este aumento en la densidad de las fibras nerviosas locales parece estar mediado por el receptor AT2 en células cultivadas de ratón, lo que sugiere que un sistema inflamatorio local de renina-angiotensina podría tener un papel importante. Sin embargo, el aumento de la densidad de fibras nerviosas en pacientes afectados por vulvodinia contrasta con lo que ocurre generalmente en pacientes con otras neuropatías dolorosas periféricas. De hecho, en estas categorías, a menudo hay una reducción en la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas. [14]. Ciertamente

Se necesitan más estudios para aclarar la participación de las fibras nerviosas en la patogénesis de esta dolorosa afección y tal vez ayudar a diferenciar entre la vulvodinia y otras neuropatías dolorosas periféricas. Numerosos estudios psicofísicos, que han investigado numerosas modalidades sensoriales-temperatura, tacto ligero, punción o presión relativa sobre los canales somatosensoriales periféricos y centrales- [15], han demostrado una mayor sensibilidad al dolor en el área urogenital en mujeres con vulvodinia en comparación con controles sanos [dieciséis]. Sabemos que las mujeres con vulvodinia experimentan una mayor sensibilidad a diferentes estímulos sensoriales extragenitales [dieciséis,17], lo que sugiere sensibilización central. Esta sensibilización central podría explicar las condiciones de dolor crónico superpuestas observadas en este grupo de pacientes. Los datos funcionales de los estudios de resonancia también sugieren una desregulación del sistema de modulación del dolor.[dieciséis-19]. Además, hay datos de resonancia estructural en mujeres con vulvodinia que mostraron un aumento del volumen de materia gris en los ganglios basales, la corteza somatomotora y el hipocampo.19,20]; Sin embargo, otros estudios mostraron una reducción en el volumen de materia gris en pacientes con dolor crónico, total o regional.19]. Esto debido a la extrema variabilidad de los pacientes afectados y a la frecuente aparición temprana de los síntomas clínicos; Los pacientes con vulvodinia pueden sufrir otros síndromes de dolor crónico.19]: está incluido en ese conjunto de síndromes de sensibilidad central, es decir, un grupo de síndromes heterogéneos que incluyen fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable y trastorno de la articulación temporomandibular, caracterizados por síntomas dolorosos como dolor y fatiga en ausencia de una enfermedad clínicamente evidente. [19]. Estos síndromes se caracterizan por aumentos sensoriales centrales en los estudios de neuroimagen, que podrían ser un factor predisponente o un efecto consecuente. No es posible distinguir una "firma de neuroimagen" que defina cualquiera de estos síndromes según la literatura actual.20].

*Factores inflamatorios*Aunque varios estudios han obtenido resultados contradictorios, se cree que puede existir una correlación entre el desarrollo de vulvodinia y una enfermedad inflamatoria crónica. Los hallazgos relevantes mostraron una desproporción de mastocitos en el tejido vestibular con un mayor número de estas células y un número sistémico reducido de células asesinas naturales en las mujeres afectadas por vulvodinia en comparación con los controles.21]. Además, hay evidencia de infecciones recurrentes por micetos, especialmente *Candida*.22]; Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que una deficiencia en el número de células asesinas naturales puede estar correlacionada con infecciones recurrentes por *Candida* en estas mujeres. Estos datos subrayan la importancia de un examen detallado de la microflora vaginal en pacientes con vulvodinia.

*Disfunción sensorial neuroselectiva del nervio pudendo*.Murina et al. realizaron un estudio para evaluar objetivamente la vulvodinia utilizando el neurómetro del umbral de percepción actual (CPT). En este estudio, se obtuvieron mediciones neuroselectivas de CPT del nervio pudendo en el perineo mediante un neurómetro (Neurotron, Inc., Baltimore, MD, EE. UU.), utilizando un estímulo eléctrico de forma de onda sinusoidal alterna constante a frecuencias de 2000, 250 y 5 Hz. en 20 voluntarias sanas y 38 mujeres con vulvodinia. Los resultados de este estudio respaldan la disfunción sensorial neuroselectiva en la vulvodinia generalizada. El campo está abierto para las medidas CPT en vulvodinia en la selección de la estrategia terapéutica, el seguimiento de la respuesta al tratamiento y la evaluación de la vestibulodinia.23].

*Neuropatía de pequeñas fibras nerviosas autónomas*.Una condición caracterizada por sensaciones de dolor intenso que generalmente comienzan en las extremidades y también pueden incluir los órganos sexuales. Las personas afectadas son incapaces de percibir el dolor cuando éste se concentra en zonas muy pequeñas. Sin embargo, cuando se los somete a estímulos normales, es decir, estímulos que en un individuo sano no causarían dolor, los mismos individuos experimentan una mayor sensibilidad al dolor, hiperalgesia y sensaciones dolorosas, una condición conocida como alodinia. Los síntomas de la neuropatía de fibras pequeñas pueden ser variados, pero el dolor sigue siendo el síntoma más común, asociado con ardor, hormigueo, sensaciones dolorosas repentinas y pérdida de sensibilidad.24].

Por lo general, la diabetes o la prediabetes son las afecciones subyacentes que causan la neuropatía de fibras pequeñas. Sin embargo, en algunas personas, la causa de la neuropatía de fibras pequeñas puede permanecer desconocida, en cuyo caso la afección se denomina neuropatía idiopática de fibras pequeñas. Entre varias condiciones predisponentes, las mutaciones en los genes SCN9A y SCN10A a menudo se relacionan con

relacionado con el desarrollo de neuropatía de fibras pequeñas. Estos genes codifican los canales de sodio, que son necesarios para que las células produzcan y transmitan impulsos eléctricos.<sup>25</sup>].

*Aumento de la sensibilidad de las regiones periféricas del cuerpo.* Giesecke et al. realizaron un estudio para evaluar la sensibilidad al dolor tanto regional (vulvar) como general en mujeres con vulvodinia para determinar si ambos están aumentados, lo que indica un deterioro del procesamiento central del dolor. En el estudio transversal se incluyeron diecisiete pacientes afectados y 23 controles. Se utilizó un vulvodolorímetro recientemente desarrollado para evaluar el dolor vulvar. La sensibilidad al dolor por presión periférica se evaluó aplicando

- (1) presiones en aumento continuo en 3 posiciones bilaterales (pulgar, deltoides y espinilla),
- (2) estímulos de presión discretos en el pulgar utilizando una secuencia ascendente y aleatoria de presiones variables.

Los resultados mostraron que la resistencia al dolor en todos los sitios vulvares era menor en mujeres con vulvodinia que en sujetos de control sin dolor. De manera similar, las resistencias al dolor periférico estaban por debajo del pulgar en mujeres con vulvodinia cuando se obtuvieron de paradigmas de escala discreta ascendente o aleatoria, así como en el pulgar, deltoides y espinilla cuando se evaluaron con un dolorímetro. Los resultados fueron similares tanto en aquellas con disestesia vulvar generalizada como en aquellas con vestibulodinia localizada. Los resultados cuantitativos obtenidos con el vulvodolorímetro y la prueba más subjetiva con hisopo de algodón que se utiliza habitualmente en el diagnóstico estaban fuertemente correlacionados. Por lo tanto, se demostró que las mujeres con vulvodinia tenían una sensibilidad significativamente mayor al dolor por presión tanto en la vulva como en las regiones periféricas del cuerpo, lo que sugiere un componente "central" en los mecanismos que median este trastorno. Tanto el nuevo vulvodolorímetro como el estimulador de presión del pulgar pueden ayudar en futuras pruebas experimentales de esta y otras hipótesis relacionadas.<sup>17</sup>].

*Neuroadaptación deteriorada en pacientes con dolor de mayor duración* Los estudios de neurofisiología han demostrado que la estimulación repetida de un área pequeña produce cambios temporales en la actividad cortical, en particular una reducción en la respuesta cortical con una duración prolongada del estímulo. A nivel unicelular, las neuronas piramidales corticales visuales y somatosensoriales muestran cambios dependiendo del uso de sus campos receptivos y propiedades de respuesta ante estimulación repetitiva. La adaptación regulada por el sistema nervioso central depende de varios factores (como la neurotransmisión mediada por receptores GABAérgicos y NMDA, las interacciones entre neuroglia) que regulan cómo se procesa la información cortical. Es posible que las alteraciones en cada uno de estos niveles regulatorios puedan causar alteraciones en la neuromodulación de los sujetos afectados. Se encontró que los pacientes con vulvodinia tenían una mayor sensibilidad a la estimulación sensorial tanto en las regiones genitales como en sitios distantes de ella. Se cree que no sólo está implicada una sensibilización periférica, sino también una anomalía central, similar a lo que ocurre en otros pacientes con síndromes de dolor, que implica una alteración difusa del SNC.<sup>26</sup>]. La observación de una mayor sensibilidad táctil del área de la piel distante de la región vulvar, incluidos los umbrales estáticos de todos los sujetos con vulvodinia en este informe, es consistente con una sensibilización central alterada que se desarrolla con el dolor crónico. La razón de esto es que este tipo de inhibición de retroalimentación ocurre en la capa de llegada de señales en el nivel cortical somatosensorial.<sup>27</sup>], en el que las células inhibitoras de la capa local reciben directamente información talamocortical y, a su vez, suprimen las respuestas de las células excitadoras de la capa vecina a su impulso talamocortical, refinando así sus propiedades [28].

Estas células inhibitoras responden más a impulsos aferentes débiles (cerca del umbral) que las células de la capa excitadora y, por tanto, las entradas de estímulo débiles o subumbrales tendrán el efecto de aumentar el umbral en el que las células de la capa excitadora comienzan a responder a los preestímulos periféricos. Si esta alteración es sensible a la dependencia temporal del receptor GABA<sub>B</sub>, entonces la medición en sí misma podría ser un indicador de que la eficiencia de GABA<sub>B</sub> se ha visto comprometida en algunos individuos.<sup>29</sup>].

*Disfunción autonómica* En varios estudios se ha observado que la vulvodinia suele ir acompañada de cambios autonómicos, aunque aún no podemos determinar si esta es la causa o una consecuencia. Entre los cambios autonómicos reportados con mayor frecuencia se encuentran un pulso en reposo más alto y una presión arterial más baja que en los controles.<sup>2</sup>].

*Factores hormonales* La inervación del aparato reproductor femenino está regulada por los niveles de hormonas gonadales.<sup>30</sup> En mujeres con vulvodinia, se ha observado una reducción de los síntomas de dolor en correlación con la fase ovulatoria del ciclo menstrual (caracterizada por valores más altos de estradiol) y un aumento de los síntomas de dolor en la fase premenstrual (caracterizada por niveles bajos de estrógeno) [31].

*Disfunción muscular* La vulvodinia se asocia frecuentemente con niveles variables de disfunción de los músculos del suelo pélvico, incluido un aumento del tono y alteraciones en la contractilidad y el control de los músculos. Estudios controlados que utilizan mediciones validadas como la ecografía 4D o la dinamometría han demostrado alteraciones en los músculos del suelo pélvico en reposo, incluyendo hipertono, control muscular deficiente, hipersensibilidad y contractilidad alterada.<sup>32,33</sup> Las mujeres también pueden mostrar contracción espontánea e involuntaria de los músculos del suelo pélvico durante el intento de penetración vaginal. Otra evidencia que respalda el papel de la disfunción muscular en la vulvodinia es la frecuente coexistencia con fibromialgia del trastorno musculoesquelético.

*Factores embriológicos* Se ha supuesto que los factores que influyen en el desarrollo embrionario también pueden desempeñar un papel en la etiopatogenia de la vulvodinia. En el embrión, en la quinta semana de gestación, la cloaca está dividida por el tabique uorrectal a partir del cual se forma el perineo y el tejido lateral a la cloaca; del tejido anterior se deriva el seno urogenital, del tejido posterior se forma el canal anorrectal. Del seno urogenital se origina el vestíbulo vaginal en el que se abren la uretra, la vagina y las glándulas vestibulares mayores.<sup>34</sup> Varios datos sugieren una recurrencia significativa de la cistitis intersticial en mujeres con vulvodinia, planteando la hipótesis de una alteración del endotelio urogenital, pero se necesitarían más estudios para confirmar esta hipótesis.

*Aspectos genéticos* Se propuso una hipótesis genética sobre la vulvodinia mediante el análisis de mujeres familiares con EVP que se sometieron a vestibulectomía.<sup>35</sup> Prueba de ello es una cierta tendencia observada en algunas familias al desarrollo de infecciones vaginales frecuentes, especialmente por *Candida*, que pueden facilitar la aparición de vulvodinia.<sup>36,37</sup>, así como una respuesta inflamatoria alterada tras cambios hormonales debido a la introducción de la píldora de estrógeno [38]. Entre los polimorfismos genéticos asociados con la desregulación de la transmisión de nocicepción, los niveles de A118G en OPRM1 (que codifica el  $\mu$ -receptor opioide) y las  $\beta$ -endorfinas se asocian con una mayor sensibilidad al dolor, lo que indica una posible predisposición genética relacionada con la modulación endógena del dolor.<sup>39</sup> Otras variantes genéticas relacionadas con formas graves de vulvodinia incluyen alelos específicos de TRPV1, que codifica el miembro potencial transitorio de la subfamilia V 1 del receptor del canal catiónico, y NGF, que codifica el factor de crecimiento nervioso.<sup>40</sup>

*Factores psicosociales* Entre las posibles causas de la vulvodinia hay que incluir factores psicosociales. Se ha visto cómo el abuso sexual puede favorecer el desarrollo de este tipo de patología, especialmente si se produce en la infancia, así como periodos de estrés o incapacidad para comunicarse con la pareja.

*Otras comorbilidades* Finalmente, el estudio de las comorbilidades frecuentemente asociadas con la vulvodinia contribuye a una comprensión más completa de los factores predisponentes, precipitantes y/o mantenedores que contribuyen al dolor vulvar. La vulvodinia se asocia frecuentemente con otros síndromes de dolor somático como la fibromialgia, la endometriosis, el síndrome de vejiga dolorosa y el síndrome del intestino irritable.<sup>41,42</sup> pero la comorbilidad con otros trastornos pélvicos está poco estudiada, infradiagnosticada y subtratada. Por tanto, es necesario realizar más estudios epidemiológicos para mejorar la eficacia terapéutica del tratamiento de estas afecciones. Graziottin et al. [43] en un estudio transversal de datos del proyecto Vulvodinia Network (Vu-Net) enfatizó una estrecha correlación entre el dolor vulvar recurrente y antecedentes familiares de diabetes mellitus, candidiasis vulvovaginal recurrente, infecciones del tracto urinario, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, dolores de cabeza, migraña y dolores de cabeza menstruales, alergias, ansiedad, disquecia, dismenorrea/ endometriosis incapacitante y depresión mayor [44].

#### 4. Discusión

En realidad, no existe un consenso general sobre el tratamiento de la vulvodinia, principalmente debido a la limitada disponibilidad de ensayos clínicos aleatorios con controles de placebo.<sup>45</sup> Sin embargo, es posible reconocer y resaltar varios subgrupos de vulvodinia, lo que nos permite hacer un uso consistente de las modalidades diagnósticas y terapéuticas que tenemos a nuestra disposición. Respecto al abordaje terapéutico de la vulvodinia, se recomienda un método paso a paso de cómo tratar la disfunción del suelo pélvico y la salud psicológica y sexual, junto con un manejo médico en diversas dosis y combinaciones. Las mujeres con formas menos graves de vulvodinia podrían beneficiarse de un apoyo psicológico adecuado, una relación/diálogo adecuado con su pareja y otras medidas de asistencia y apoyo. En algunos casos, cuando los pacientes no han respondido a la etapa inicial del tratamiento, puede ser necesario un equipo multidisciplinario, que incluya ginecólogos, fisioterapeutas, psicólogos y/o terapeutas sexuales, dermatólogos.<sup>46</sup> Es importante enfatizar que la elección del tratamiento depende principalmente de la disponibilidad local de terapia sexual especializada o terapia cognitivo-conductual, fisioterapia del suelo pélvico y tratamiento médico o quirúrgico. Sólo algunos países tienen fácil acceso a todas las posibilidades terapéuticas.

En cuanto a tratamientos específicos para la vulvodinia, los fármacos analgésicos son el mejor recurso que tenemos. Los distintos fármacos difieren en su modo de acción y administración.

Mesa<sup>1</sup> Resume todas las principales clases de fármacos utilizados en el tratamiento de la vulvodinia. Mesa<sup>2</sup> También se muestra la estrategia de tratamiento recomendada por el grupo de estudio Vulvodinia Network. Curiosamente, una intervención multimodal (que consiste en el uso de dos o más tipos de terapia) fue adoptada en el 74,3% de los pacientes.<sup>45</sup>

**Tabla 1.** En esta tabla se describen los fármacos utilizados en el tratamiento de la vulvodinia con los respectivos regímenes terapéuticos más frecuentes en la literatura.

Terapia de drogas	Régimen
<b>Agentes antinociceptivos</b>	
lidocaína	Ungüento tópico al 5%, todas las noches durante 7 semanas.
	Gel tópico de lidocaína al 2%, 5 veces al día durante 12 semanas
	Crema al 5%, 4 veces al día durante 12 semanas.
tricíclico	Desipramina oral, administrada diariamente, dosis creciente de 25 mg a 150 mg (6 semanas) durante 12 semanas
	Crema tópica de amitriptilina al 2%, dos veces al día durante 12 semanas
Serotonina-norepinefrina inhibidores de la recaptación	Milnaciprán oral, 50 a 200 mg por día para 12 semanas
capsaicina	Crema tópica al 0,025%, aplicación de 20 min (luego se retira) por día durante 8 semanas
	Crema tópica al 0,05%, dosis decreciente dos veces al día a dos veces por semana durante 4 meses
<b>Agentes anticonvulsivos</b>	
Gabapentina	Crema tópica al 2-6%, 8 semanas
	Dosis oral más alta tolerable entre 1200 y 3000 mg por día durante 8 semanas
	Gabapentina oral, 1200 a 3000 mg por día durante 8 semanas
<b>Agentes antiinflamatorios</b>	
corticosteroides	Metilprednisolona submucosa (1, 0,5, 0,3 ml) una vez al día semana durante 3 semanas
	Propionato de clobetasol al 0,05% o 0,5% tópico unguento de hidrocortisona por 28 noches
	Crema tópica de hidrocortisona al 1%, dos veces al día durante 13 semanas

**Tabla 1.** Cont.

Terapia de drogas	Régimen
<b>Agentes antineuroinflamatorios</b>	
Palmitoiletanolamida	200 mg 3 veces al día durante cuatro meses
	400 mg/40 mg 2 veces al día durante dos meses
	400 mg/40 mg dos veces al día durante tres meses
<b>Agentes antioxidantes</b>	
ácido alfa lipoico	Comprimidos de 300 a 600 mg durante al menos 3 semanas (600 mg para el fase aguda, 300 mg para la fase de mantenimiento)
	1800 mg por vía intravenosa por semana
<b>Agentes neurotóxicos</b>	
Toxina botulínica A	20 U, inyección única en el músculo bulbocavernoso
	100 U, inyección única en el músculo bulbocavernoso
	100 U, inyección única en el músculo elevador del ano
	50 U (inyección única), 100 U (inyección única, repetida después de 3 meses)

**Tabla 2.** Terapias recomendadas para el tratamiento de la vulvodinia por Vulvodynia Network Group [45].

<b>Anticonvulsivos (Neuromoduladores)</b>
- Tratamiento de primera línea
- Amitriptilina oral: 1 gota = 2 mg; Comience con 26 mg y aumente en pasos de 5 mg, según la tolerancia. cada 3 a 7 días hasta 30 mg
- Tratamiento de segunda línea
- Gabapentina (de 300 a 1500 mg/día) o
- Pregabalina (de 50 a 150 mg/día) o
- Duloxetina (de 30 a 60 mg/día)
* si el paciente se encuentra entre los que no responden, la terapia combinada es útil
<b>Fármacos antiinflamatorios neuronales.</b>
- Ácido alfa lipoico (600 mg/día)
<b>Tratamientos no farmacológicos: terapia de rehabilitación del suelo pélvico</b>
- Ejercicios de rehabilitación muscular del suelo pélvico, como estiramientos internos y masajes manuales, acupresión de puntos gatillo, masaje de tejidos externos e internos. biorretroalimentación electromiográfica
- Estimulación nerviosa eléctrica (TENS)
- Relajantes musculares: Diazepam, oral (2 mg a 10 mg/día) o Diazepam, vaginal 5 mg/día (fuera de etiqueta)
<b>Antifúngico</b>
- Fluconazol 200 mg (3 veces al día durante 1 semana, luego una vez a la semana durante 4 semanas, luego 1 tbl/15 días durante 2 meses, luego 1 tbl/mes durante 3 meses)
- Itraconazol 100 mg (dos veces al día durante 3 días, luego 1 tbl/15 días durante 3 meses)
* utilizado en caso de pacientes que padecen infecciones recurrentes por Candida

**Cremas tópicas** La lidocaína tópica con gel o crema al 2-5% a menudo se prueba en mujeres con vulvodinia para reducir la sensibilidad nociceptiva de la piel y las membranas mucosas y para la desensibilización de los nervios vestibulares.<sup>47]</sup> Esto se puede aplicar durante la noche o incluso varias veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. En un ECA doble ciego que comparó la lidocaína tópica con placebo, no se encontraron diferencias en la respuesta al dolor a la prueba del hisopo en mujeres con EVP.<sup>48]</sup> El uso tópico intermitente de lidocaína puede ser útil para mujeres con dolor intenso al tacto vestibular y puede usarse antes de la penetración vaginal.

**Antidepresivos** Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son fármacos considerados de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático.<sup>49]</sup> El mecanismo antianalgésico exacto de los ATC no está completamente claro, pero parece deberse a la estimulación adrenérgica  $\beta_2$  repetida que aumenta la concentración de norepinefrina a nivel de la hendidura sináptica.<sup>46]</sup>

La amitriptilina se utiliza a menudo para el dolor generalizado, no necesariamente asociado con vulvodinia; sin embargo, se ha observado cierta eficacia cuando se administra a pacientes que informan

esta dolorosa condición [50]. El único ECA que evaluó los ATC en mujeres con EVP se realizó con desipramina oral en dosis bajas que, sin embargo, no encontró un efecto superior en comparación con el placebo [51]. Otros tipos de antidepresivos utilizados para el dolor neuropático aún no han demostrado eficacia probada para la vulvodinia.

*Anticonvulsivos* Los anticonvulsivos se utilizan a menudo en el tratamiento del dolor vulvar, pero se han evaluado en un número muy pequeño de estudios de EVP. Entre los más utilizados tenemos la gabapentina y la cabergolina. La gabapentina es capaz de reducir la propagación de la señal dolorosa actuando sobre los canales de sodio dependientes de voltaje y reduciendo la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico. Sin embargo, se encontró que no hay diferencias en la sensación dolorosa al comparar dos grupos de mujeres en las que el dolor vulvar fue provocado al frotar con un hisopo vaginal en los fondos de saco vaginales, un grupo de las cuales tomó gabapentina y el otro es un control. grupo placebo [52]. Por otro lado, en otro estudio de casos y controles, la gabapentina fue capaz de reducir la sensación dolorosa en comparación con el placebo [53]. Sin duda, se necesitan más estudios para verificar el papel potencial de los fármacos anticonvulsivos en el tratamiento de las patologías vulvares dolorosas, sobre todo teniendo en cuenta que esta categoría de fármacos podría explotarse en todos aquellos síndromes superpuestos, en la vulvodinia generalizada o incluso en el caso de comorbilidades.

*Terapias antiinflamatorias* En la actualidad, aún no se sabe si la inflamación crónica puede representar un punto de apoyo en el desarrollo o exacerbación de la vulvodinia; sin embargo, según lo informado por los pacientes afectados, el uso de AINE orales o tópicos no es eficaz para mejorar la sensación dolorosa. De manera similar, se han realizado intentos de tratar la EVP con corticosteroides tópicos sin resultados satisfactorios [54].

*Futuras terapias inmunodirigidas para la vulvodinia* Actualmente se están realizando estudios sobre objetivos farmacológicos que pueden influir en diferentes niveles del sistema inmunológico. Por ejemplo, se descubrió que en mujeres con vulvodinia, hay una mayor concentración de fibroblastos a nivel vestibular que podría desencadenar una respuesta inflamatoria mediada por receptores tipo peaje muy alta en comparación con un grupo de control de mujeres sin dolor vulvar/vaginal. ; Esto significa que una respuesta inmune innata desproporcionada y descontrolada podría ser la causa de la vulvodinia y podría considerarse una terapia objetiva en futuras investigaciones [55].

*hormonas* Otro tema controvertido es la capacidad de los estrógenos-progestágenos para aumentar la sensación de dolor en pacientes con vulvodinia. Se encontró que combinando estrógeno con testosterona y al mismo tiempo discontinuando la píldora de estrógeno-progestágeno, hubo una reducción del dolor vestibular en mujeres con vulvodinia [56]. Parece que la terapia hormonal sustitutiva no debería recomendarse en el tratamiento de enfermedades vulvares dolorosas, aunque futuros estudios pueden demostrar que existe un subgrupo de pacientes que pueden mejorar con el cese de los anticonceptivos hormonales en combinación con el tratamiento hormonal tópico.

*Agentes neurotóxicos* El uso de toxina botulínica A (BTA) para reducir la hipertonía y el dolor pélvico en mujeres en las que se ha producido PFPT no mejora la concepción de los síntomas en pacientes que han probado esta estrategia terapéutica. Sin embargo, la inyección de BTA representa un procedimiento ambulatorio simple y económico; además, se han informado resultados favorables con dosis de hasta 100 U. Actualmente se están llevando a cabo más estudios aleatorios controlados con placebo sobre BTA y se espera que los resultados obtenidos ayuden a aclarar qué dosis y, sobre todo, qué métodos de inyección son preferibles y qué subgrupos de pacientes podrían beneficiarse más de ellos.

*Enfoques combinados* Como hemos visto, existen diferentes posibilidades terapéuticas y de manejo de la vulvodinia y el dolor pélvico pero la eficacia de todas estas opciones ha sido cuidadosamente estudiada únicamente aplicando una monoterapia; incluso si ahora está claro que un enfoque multifarmacológico y multimodal es sin duda más eficaz. De hecho, a menudo en la práctica clínica se han producido varios hallazgos positivos entre médicos y profesionales sanitarios que utilizan una amplia variedad de fármacos, a menudo en combinación [57,58]. Muchos de estos enfoques terapéuticos no se han estudiado in vivo en mujeres con vulvodinia, pero pueden resultar la mejor estrategia. Por ejemplo, el uso simultáneo de fármacos neurolépticos y antidepresivos podría representar una solución óptima para todos aquellos casos que se superponen.

condiciones entre la vulvodinia y otros trastornos del estado de ánimo considerando la alta frecuencia con la que ocurren estas asociaciones.

## 5. Conclusiones

En la actualidad, el tratamiento de la vulvodinia aún no cuenta con un consenso unívoco. La terapia farmacológica con analgésicos se utiliza ampliamente pero a menudo no es suficiente para contrarrestar los síntomas del dolor. A menudo es necesario utilizar estrategias combinadas con el uso de múltiples clases de fármacos asociados a técnicas de rehabilitación del suelo pélvico y apoyo psicológico. Se necesitan futuros estudios para elaborar un plan de acción terapéutico único que considere la estratificación de los pacientes con vulvodinia y la variabilidad del síntoma.

**Contribuciones de autor:**LM: conceptualización, escritura; GD: conceptualización, escritura; LT: conceptualización; FP: visualización, supervisión; RS: visualización, supervisión; CDR: visualización, supervisión; MGP: visualización, supervisión. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

**Fondos:**Esta investigación no recibió financiación externa.

**Declaración de la Junta de Revisión Institucional:**No aplica.

**Declaración de consentimiento informado:**No aplica.

**Declaración de disponibilidad de datos:**No aplica.

**Conflictos de interés:**Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- Bornstein, J.; Goldstein, AT; Stockdale, CK; Bergeron, S.; Pukall, C.; Zolnoun, D.; Coady, D. 2015 Terminología de consenso y clasificación de dolor vulvar persistente y vulvodinia de ISSVD, ISSWSH e IPPS. *Obstet. Ginecol.* **2016**, *127*, 745–751. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*, 5ª ed.; (DSM-5); Publicación psiquiátrica estadounidense: Richmond, VA, EE. UU., 2013.
- Arnold, LD; Bachmann, GA; Rosen, R.; Kelly, S.; Rhoads, GG Vulvodinia: Características y asociaciones con comorbilidades y calidad de vida. *Obstet. Ginecol.* **2006**, *107*, 617–624. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
- Jodoin, M.; Bergeron, S.; Califami, S.; Dupuis, MJ; Desrochers, G.; Leclerc, B. Parejas masculinas de mujeres con vestibulodinia provocada: atribuciones del dolor y sus implicaciones para el ajuste diádico, la satisfacción sexual y la angustia psicológica. *J. Sexo. Medicina.* **2008**, *5*, 2862–2870. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
- Desrochers, G.; Bergeron, S.; Landry, T.; Jodoin, M. ¿Los factores psicosexuales desempeñan un papel en la etiología de la vestibulodinia provocada? Una revisión crítica. *J. Sexo. Término matrimonial.* **2008**, *34*, 198–226. [[Referencia cruzada](#)]
- Harlow, BL; Sabio, Los Ángeles; Stewart, EG Prevalencia y predictores de malestar crónico del tracto genital inferior. *Soy. J. Obstet. Ginecol.* **2001**, *185*, 545–550. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
- Bergeron, S.; Rosen, NO; Morin, M. Dolor genital en la mujer: más allá de la interferencia con las relaciones sexuales. *Dolor* **2011**, *152*, 1223–1225. [[Referencia cruzada](#)]
- Pukall, CF; Goldstein, AT; Bergeron, S.; Fomenter, D.; Stein, E.; Kellogg-Spadt, S.; Bachmann, G. Vulvodinia: definición, prevalencia, impacto y factores fisiopatológicos. *J. Sexo. Medicina.* **2016**, *13*, 291–304. [[Referencia cruzada](#)]
- Wesselmann, U.; Bonham, AD; Foster, D. Vulvodinia: Estado actual de la ciencia biológica. *Dolor* **2014**, *155*, 1696–1701. [[Referencia cruzada](#)]
- Caña, BD; Harlow, SD; Sen, A.; Edwards, RM; Chen, D.; Haefner, HK Relación entre la vulvodinia y las condiciones de dolor crónico comórbido. *Obstet. Ginecol.* **2012**, *120*, 145–151. [[Referencia cruzada](#)]
- Veasley, C. Impacto de las condiciones de dolor crónico superpuesto en la salud pública y la necesidad urgente de un tratamiento seguro y eficaz: análisis de 2015 y recomendaciones de políticas. Alianza para la investigación del dolor crónico. Disponible en línea: [www.chronicpainresearch.org/public/CPRA\\_WhitePaper\\_2015-FINAL-Digital.pdf](http://www.chronicpainresearch.org/public/CPRA_WhitePaper_2015-FINAL-Digital.pdf) (consultado el 16 de octubre de 2022).
- Bohm-Starke, N.; Hilliges, M.; Halconero, C.; Rylander, E. Aumento de la inervación intraepitelial en mujeres con síndrome de vestibulitis vulvar. *Ginecol. Obstet. Investigando.* **1998**, *46*, 256–260. [[Referencia cruzada](#)]
- Tympanidis, P.; Casula, MA; Yiangou, Y.; Terenghi, G.; Dowd, P.; Anand, P. Aumento de la inervación del receptor vanilloide VR1 en la vulvodinia. *EUR. J. dolor* **2004**, *8*, 129–133. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
- Lauria, G.; Lombardi, R. Biopsia de piel: una nueva herramienta para diagnosticar la neuropatía periférica. *BMJ* **2007**, *334*, 1159–1162. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]

15. Tominaga, M.; Takamori, K. Prurito y fibras nerviosas con especial referencia a la dermatitis atópica: implicaciones terapéuticas. *J. Dermatol.* **2014**, *41*, 205–212. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
16. Hansson, P.; Backonja, M.; Bouhassira, D. Utilidad y limitaciones de las pruebas sensoriales cuantitativas: aplicación clínica y de investigación en estados de dolor neuropático. *Dolor* **2007**, *129*, 256–259. [[Referencia cruzada](#)]
17. Giesecke, J.; Caña, BD; Haefner, HK; Giesecke, T.; Clauw, DJ; Afortunadamente, las pruebas sensoriales cuantitativas de RH en pacientes con vulvodinia revelan una mayor sensibilidad al dolor por presión periférica. *Obstet. Ginecol.* **2004**, *104*, 126–133. [[Referencia cruzada](#)]
18. Agricultor, MA; Maykut, California; Huberman, JS; Huang, L.; califami, S.; Binik, YM; Apkarian, VA; Schweinhardt, P. Propiedades psicofísicas de la sensación genital femenina. *Dolor* **2013**, *154*, 2277–2286. [[Referencia cruzada](#)]
19. Schweinhardt, P.; Kuchinad, A.; Pukall, C.; Bushnell, M. Aumento de la densidad de materia gris en mujeres jóvenes con dolor vulvar crónico. *Dolor* **2008**, *140*, 411–419. [[Referencia cruzada](#)]
20. Bhatt, RR; Gupta, A.; Rapkin, A.; Kilpatrick, Luisiana; Hamadani, K.; Pazmany, E.; Van Oudenhove, L.; Manchas, J.; Aerts, L.; Enzlin, P.; et al. Alteración del volumen de materia gris en regiones sensoriomotoras y talámicas asociadas con dolor en vulvodinia provocada localizada: Un estudio de morfometría basado en vóxeles. *Dolor* **2019**, *160*, 1529–1540. [[Referencia cruzada](#)]
21. Masterson, BJ; Galask, RP; Ballas, ZK Función de las células asesinas naturales en mujeres con vestibulitis. *J. Reproducción. Medicina.* **1996**, *41*, 562–568.
22. Harlow, BL; Carón, RE; Parker, SE; Chatterjea, D.; Fox, diputado; Nguyen, RHN Infecciones recurrentes por hongos y vulvodinia: ¿Podemos creer en las asociaciones basadas en datos autoinformados?. *Salud de la mujer* **2017**, *26*, 1069–1076. [[Referencia cruzada](#)]
23. Murina, F.; Blanco, V.; Radici, G.; Felice, R.; Signaroldi, M. Evaluación sensorial funcional electrodiagnóstica de pacientes con vulvodinia generalizada: un estudio piloto. *J. Bajo. Genito. Tracto. Dis.* **2010**, *14*, 221–224. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
24. Harris, V.; Fischer, G.; Bradford, JA La etiología del dolor vulvar crónico y la dispareunia de entrada: una revisión retrospectiva de 525 casos. *Agosto. Obstet de Nueva Zelanda. Ginecólogo.* **2017**, *57*, 446–451. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
25. Graziottin, A.; Gambini, D.; Bertolasi, L. Dolor genital y sexual en la mujer. *Mano. Clínico. Neurol.* **2015**, *130*, 395–412. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
26. Pukall, CF; Strigo, IA; Binik, YM; Amsel, R.; califami, S.; Bushnell, MC Neural se correlaciona con el tacto genital doloroso en mujeres con síndrome de vestibulitis vulvar. *Dolor* **2005**, *115*, 118–127. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
27. Favorov, OV; Kursun, O. Capa neocortical 4 como linealizador de función pluripotente. *J. Neurofisiol.* **2011**; ya disponible. [[Referencia cruzada](#)]
28. Cruikshank, SJ; Lewis, TJ; Connors, BW Base sináptica para la activación talamocortical intensa de células inhibitoras de avance en la neocorteza. *Nat. Neurociencias.* **2007**, *10*, 462–468. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
29. Zhang, Z.; Zolnoun, DA; Francisco, EM; Holden, JK; Dennis, RG; Tommerdahl, M. Sensibilización central alterada en subgrupos de mujeres con vulvodinia. *Clínico. J. Dolor.* **2011**, *27*, 755–763. [[Referencia cruzada](#)]
30. Foster, DC; Dworkin, RH; Wood, RW Efectos de las inyecciones intradérmicas de capsaicina en pies y antebrazos en mujeres normales y con vulvodinia. *Dolor* **2005**, *117*, 128–136. [[Referencia cruzada](#)]
31. Ting, AY; Blacklock, AD; Smith, PG El estrógeno regula la densidad nerviosa sensorial y autónoma vaginal en la rata. *Biol. Reproducción.* **2004**, *71*, 1397–1404. [[Referencia cruzada](#)]
32. Wesselmann, U.; Garrett-Mayer, E.; Kaplan Gilpin, AM; Zhang, L.; Czakanski, PP La influencia del ciclo ovárico en la hiperalgesia mecánica en la vestibulitis vulvar, un síndrome de dolor urogenital neuropático. *Ana. Neurol.* **2006**, *60*(Supl. 3), S29.
33. Morín, M.; Bergeron, S.; Khalife, S.; Mayrand, MH; Binik, YM Morfometría de los músculos del suelo pélvico en mujeres con y sin vestibulodinia provocada mediante ecografía 4D. *J. Sexo. Medicina.* **2014**, *11*, 776–785. [[Referencia cruzada](#)]
34. Morín, M.; Binik, YM; Bourbonnais, D.; califami, S.; Ouellet, S.; Bergeron, S. Aumento del tono muscular del suelo pélvico y alteración de la contractilidad en mujeres con vestibulodinia provocada. *J. Sexo. Medicina.* **2017**, *14*, 592–600. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
35. Deliveliotou, A.; Creatas, G. *La vulva: anatomía, fisiología y patología*; Farage, MA, Maibach, HI, Eds.; Informa Healthcare: Oslo, Noruega, 2006; págs. 1–8.
36. Selo-Ojeme, DO; Paranjthy, S.; Onwude, JL Cistitis intersticial coexistente con vestibulitis vulvar en una niña de 4 años. *En t. Uroginecol. J.* **2002**, *13*, 261–262. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
37. Morgan, TK; Allen-Brady, KL; Monson, MA; Leclair, CM; Agudo, HT; Cannon-Albright, LA El análisis de familiaridad de la vestibulodinia provocada tratada mediante vestibulectomía respalda la predisposición genética. *Soy. J. Obstet. Ginecol.* **2016**, *214*, 609.e1–609.e7. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
38. Agricultor, MA; Taylor, AM; Bailey, Alabama; Tuttle, AH; MacIntyre, LC; Milagrosa, ZE; Crissman, HP; Bennett, GJ; Ribeiro-da-Silva, A.; Binik, YM; et al. Las infecciones fúngicas vulvovaginales repetidas causan dolor persistente en un modelo de vulvodinia en ratones. *Ciencia. Traducción Medicina.* **2011**, *3*, 101ra91. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
39. Gerber, S.; Bongiovanni, AM; Libro mayor, WJ; Witkin, polimorfismo del gen SS interleucina-1β en mujeres con síndrome de vestibulitis vulvar. *EUR. J. Obstet. Ginecol. Reproducción. Biol.* **2003**, *107*, 74–77. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
40. Goldstein, AT; Belkin, ZR; Krapf, JM; Canción, W.; Khera, M.; Jutrzonka, SL; Kim, NN; Madrigreras, LJ; Goldstein, I. Los polimorfismos del gen del receptor de andrógenos y los anticonceptivos hormonales indujeron vestibulodinia provocada. *J. Sexo. Medicina.* **2014**, *11*, 2764–2771. [[Referencia cruzada](#)]
41. Heddini, U.; Johannesson, U.; Grönbladh, A.; Nyberg, F.; Nilsson, KW; Bohm-Starke, polimorfismo N. A118G en el μ-EI gen del receptor de opioides y los niveles de β-endorfina se asocian con vestibulodinia provocada y sensibilidad al dolor por presión. *Escanear. J. dolor* **2014**, *5*, 10–16. [[Referencia cruzada](#)]

42. Kalfon, L.; Azrán, A.; Farajun, Y.; Golán-Hamu, O.; Toben, A.; Abramov, L.; Yeshaya, A.; Yakir, O.; Zarfati, D.; Falik Zaccai, TC; et al. Vulvodinia provocada localizada: asociación con polimorfismos del factor de crecimiento nervioso y del potencial transitorio del receptor vanilloide tipo 1. *J. Bajo. Genito. Enfermedad del tracto*. **2019**, *23*, 58–64. [[Referencia cruzada](#)]
43. Falsetta, ML; Fomentar, CC; Bonham, AD; Phipps, RP Una revisión de las terapias clínicas disponibles para el tratamiento de la vulvodinia y nuevos datos que implican a mediadores proinflamatorios en la provocación del dolor. *BJOG* **2017**, *124*, 210–218. [[Referencia cruzada](#)]
44. Backman, H.; Widenbrant, M.; Bohm-Starke, N.; Dahlof, LG Terapia física y psicosexual combinada para la vestibulodinia provocada: una evaluación de un modelo de tratamiento multidisciplinario. *J. Res. sexual*. **2008**, *45*, 378–385. [[Referencia cruzada](#)]
45. LePage, K.; Selk, A. ¿Qué quieren los pacientes? Una evaluación de las necesidades de pacientes con vulvodinia que asisten a una clínica de enfermedades vulvares. *Medicina sexual*. **2016**, *4*, e242–e248. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
46. Zolnoun, DA; Hartmann, KE; Steege, JF Ungüento de lidocaína al 5% durante la noche para el tratamiento de la vestibulitis vulvar. *Obstet. Ginecol.* **2003**, *102*, 84–87.
47. Foster, DC; Kotok, MB; Huang, L.; Watts, A.; Oakes, D.; Howard, FM; Poleshuck, EL; Stodgell, CJ; Dworkin, RH Desipramina oral y lidocaína tópica para la vulvodinia: un ensayo controlado aleatorio. *Obstet. Ginecol.* **2010**, *116*, 583–593. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
48. Holbeck, JV; Jung, A.; Jonsson, T.; Wanning, M.; Bredahl, C.; Bach, FW Tratamiento combinado del dolor neuropático: recomendaciones de expertos daneses basadas en un proceso Delphi. *J. Dolor Res.* **2017**, *10*, 1467–1475. [[Referencia cruzada](#)]
49. Leo, RJ Una revisión sistemática de la utilidad de la farmacoterapia anticonvulsivante en el tratamiento del dolor por vulvodinia. *J. Sexo. Medicina*. **2013**, *10*, 2000–2008. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
50. Marrón, CS; Bachmann, GA; Wan, J.; Fomentar, CC; Grupo de estudio de gabapentina (GABA). Gabapentina para el tratamiento de la vulvodinia: un ensayo controlado aleatorio. *Obstet. Ginecol.* **2018**, *131*, 1000–1007. [[Referencia cruzada](#)]
51. Bachmann, GA; Marrón, CS; Phillips, NA; Rawlinson, Luisiana; Yu, X.; Madera, R.; Foster, DC Efecto de la gabapentina sobre la función sexual en la vulvodinia: un ensayo aleatorio controlado con placebo. *Soy. J. Obstet. Ginecol.* **2019**, *220*, 89.e1–89.e8. [[Referencia cruzada](#)]
52. Bergeron, S.; Califami, S.; Dupuis, MJ; McDuff, P. Un ensayo clínico aleatorizado que compara la terapia cognitivo-conductual grupal y un esteroide tópico para mujeres con dispareunia. *J. Consultar. Clínico. Psicólogo*. **2016**, *84*, 259–268. [[Referencia cruzada](#)]
53. Falsetta, ML; Fomentar, CC; Woeller, CF; Pollock, SJ; Bonham, AD; Piekna-Przybylska, D.; Maggirwar, SB; Haidaris, CG; Phipps, RP La señalización del receptor tipo Toll contribuye a la producción de mediadores proinflamatorios en la vulvodinia provocada localizada. *J. Bajo. Genito. Enfermedad del tracto*. **2018**, *22*, 52–57. [[Referencia cruzada](#)]
54. Burrows, LJ; Goldstein, AT El tratamiento de la vestibulodinia con estradiol y testosterona tópicos. *Sexo. Medicina*. **2013**, *1*, 30–33. [[Referencia cruzada](#)]
55. Reed, BD; Haefner, H.; Edwards, L. Una encuesta sobre el diagnóstico y tratamiento de la vulvodinia entre investigadores de vulvodinia y miembros de la Sociedad Internacional para el Estudio de Enfermedades Vulvovaginales. *J. Reproducción. Medicina*. **2008**, *53*, 921–929. [[PubMed](#)]
56. Lua, LL; Hollette, Y.; Parm, P.; Allenback, G.; Dandolu, V. Patrones de práctica actuales para el tratamiento de la vulvodinia en los Estados Unidos. *Arco. Ginecol. Obstet.* **2017**, *295*, 669–674. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
57. Brotto, Luisiana; Yong, P.; Smith, KB; Sadownik, LA Impacto de un programa multidisciplinario de vulvodinia sobre el funcionamiento sexual y la dispareunia. *J. Sex Med.* **2015**, *12*, 238–247. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
58. Connor, JJ; Haviland, M.; Brady, SS; Robinson, BBE; Harlow, BL Los factores psicosociales influyen en la satisfacción sexual entre mujeres con vulvodinia. *J. Sexo marital Ther.* **2020**, *46*, 589–598. [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]