



NUEVOS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Juan del Arco, Director Técnico del COF Bizkaia*

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son actualmente una verdadera epidemia, que afecta principalmente a los países desarrollados, aunque ha alcanzado una dimensión global ya que en los últimos treinta años se ha triplicado el número de obesos en los países en vías de desarrollo⁽¹⁾.

La obesidad tiene un impacto significativo en la calidad de vida, la morbi-mortalidad y el gasto sanitario. Ocupa el quinto lugar entre los factores de riesgo de mortalidad. Entre las comorbilidades asociadas se encuentran la diabetes tipo II y las enfermedades cardiovasculares, incluyendo el ictus y el infarto de miocardio⁽¹⁾.

En las personas obesas la pérdida de peso reduce la incidencia de la diabetes y mejora los valores de la presión arterial y las lipoproteínas de alta densidad⁽²⁾. Incluso pérdidas de peso modestas disminuyen el nivel de riesgo para la salud y el coste asociado a la obesidad^(3,4).

Su abordaje terapéutico incluye modificaciones en la dieta, incremento de la actividad física, terapia comportamental, tratamiento farmacológico y cirugía bariátrica⁽¹⁾.

Dadas las dificultades que suponen los cambios en el estilo de vida y las limitaciones de la cirugía, existe un gran interés en el desarrollo de fármacos anti-obesidad⁽¹⁾. Así, a lo largo de las últimas décadas se han comercializado distintos medicamentos, que en algunos casos se presentaban incluso como grandes avances en el tratamiento de la obesidad. Sin embargo, la mayoría de ellos no solo no han respondido

a las expectativas generadas, sino que han sido retirados por motivos de seguridad^(1,5).

En el caso concreto de España, con la suspensión de la comercialización de **sibutramina** en 2010, debido a su riesgo cardiovascular⁽⁶⁾, desaparecieron los fármacos de acción central indicados en el tratamiento de la obesidad. Desde entonces, el único principio activo comercializado con esta indicación es **orlistat**, un inhibidor selectivo de la lipasa pancreática que reduce la absorción intestinal de la grasa.

Sin embargo, es previsible que esta situación cambie en un futuro próximo, dado que la Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas en inglés) ha autorizado recientemente la comercialización, por una parte de la asociación **naltrexona/bupropion**⁽⁷⁾ y por otra de **liraglutida**⁽⁸⁾ para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso.

Por este motivo, realizamos en este número una revisión de estos medicamentos, aportando los principales datos de interés para los farmacéuticos para que puedan realizar una correcta dispensación y colaborar en el seguimiento de los tratamientos en los que se prescriban.

Naltrexona/bupropion

La obesidad se relaciona con alteraciones tanto a nivel hipotálamico, como de los sistemas de recompensa que influyen en el apetito. La asociación de medicamentos que actúan a estos niveles tiene como objetivo reducir el deseo de consumir alimentos e incidir sobre otros aspectos del comportamiento que influyen en el peso corporal⁽⁹⁾.

Características y pauta de administración

Los ensayos clínicos para evaluar su eficacia y seguridad se han realizado con 32 mg de naltrexona y 360 mg de bupropión de liberación retardada.⁽⁹⁾

Se recomienda iniciar el tratamiento con 8mg/90mg (1-0-0) la primera semana, doblar esa dosis en la segunda (1-0-1), triplicarla en la tercera (2-0-1) y a partir de la cuarta realizar dos tomas diarias de 16mg/180mg (2-0-2).⁽¹⁰⁾

Indicación

La indicación aprobada por la EMA es como coadyuvante de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para la reducción de peso en adultos con:

- un IMC ≥ 30 (obesos) o
- ≥ 27 y < 30 (con sobrepeso) con comorbilidades asociadas (diabetes tipo II, dislipidemia o hipertensión controlada)⁽¹¹⁾.

Es importante suspender el tratamiento si no se produce una reducción de peso de al menos el 5% en las primeras 12 semanas⁽¹¹⁾.

La autorización se basa en cuatro ensayos clínicos pivotales, aleatorios a doble ciego, en los que participaron un total de 4536 sujetos con un índice de masa corporal igual o superior a 27 y al menos una comorbilidad (hipertensión, dislipidemia o diabetes tipo II)⁽¹¹⁾. En la tabla adjunta se reflejan los

inhibe el apetito y la segunda se comporta como inhibidor de esta vía, induciendo por tanto el consumo de alimentos. Por su parte, naltrexona, que no tiene efecto como inhibidor del apetito por sí sola, se postula que bloquea los receptores opioides, impidiendo la acción de la β -endorfina y aumentando así el efecto anorexígeno de bupropion^(1,12).

Ahora bien, además de su acción a nivel hipotalámico también podrían verse implicados otros mecanismos que afectarían a las zonas corticales ligadas a la interocepción, la memoria y el autocontrol⁽¹³⁾.

Contraindicaciones⁽¹⁰⁾

No se debe administrar a personas:

- Que estén sometidos a una retirada abrupta de alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos o antiepilépticos.
 - Que estén en tratamiento de deshabitación de opioides.
 - Alérgicas a cualquier componente del medicamento.
 - Con bulimia o anorexia.
 - Hipertensas no controladas.
 - Epilépticas o con historial de ataques epilépticos.
- Tampoco debe emplearse concomitantemente con otros medicamentos que contengan opioides, bupropion o IMAOs.

Estudio	Nº sujetos	% de peso perdido entre quienes finalizan el estudio		% de sujetos que pierden $\geq 5\%$ de su peso		% de sujetos que pierden $\geq 10\%$ de su peso	
		Nal/bup	Placebo	Nal/bup	Placebo	Nal/bup	Placebo
COR -1	1742	8,1 \pm 0,5	1,8 \pm 0,5	62	23	34	11
COR-2	1496	8,2 \pm 0,4	1,4 \pm 0,5	65	22	39	8
COR-BMOD*	793	11,5 \pm 0,6	7,3 \pm 0,9	80	60	55	30
COR-DM**	505	5,9 \pm 0,5	2,2 \pm 0,5	53	24	26	8

En todos los ensayos los sujetos, presentaban hipertensión y/o dislipemia, además de obesidad.

*Además de la intervención farmacológica, se sometía a los sujetos a un programa intensivo de modificación de comportamientos orientado a la pérdida de peso.

** Además de obesidad los sujetos padecían diabetes tipo II.

principales resultados de estos estudios en cuando a pérdida de peso⁽⁹⁾.

En todos los estudios los sujetos sometidos a tratamiento refirieron tener menos dificultades para controlar el consumo de alimentos que los que recibieron el placebo y no se observaron diferencias en cuanto a los deseos de consumir alimentos concretos.

Mecanismo de acción

Bupropion es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, que posee un limitado efecto anorexígeno, basado en la estimulación de las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) en el hipotálamo. La POMC se transforma en α -hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) y β -endorfina; la primera de ellas induce saciedad e

Uso en embarazo y lactancia⁽¹⁰⁾

Su uso está contraindicado durante el embarazo y la FDA lo clasifica en la categoría X.

No se recomienda su uso durante la lactancia, ya que tanto naltrexona como bupropion pasan a la leche materna.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes detectados en los ensayos clínicos fueron náuseas, estreñimiento, cefalea, vómitos, mareos, insomnio, sequedad de boca y diarrea^(1,9).

También se comunicaron pequeños aumentos de la presión arterial y el ritmo cardiaco al inicio del tratamiento, si bien al finalizar el mismo la presión arterial se redujo incluso algo más en los grupos in-

tervención que en los placebo⁽⁹⁾.

Aunque en los ensayos clínicos no se detectaron efectos adversos de tipo psiquiátrico, como depresión o ideas suicidas, se deben controlar los posibles cambios en el comportamiento ya que el uso de bupropion está relacionado con este tipo de efectos⁽¹⁰⁾.

Liraglutida

Los análogos de la incretina, que inicialmente se comercializaron para el tratamiento de la diabetes tipo 2, han demostrado en varios ensayos clínicos que pueden resultar de utilidad para inducir la pérdida de peso, además de mejorar los índices de glucemia y los factores de riesgo cardiovascular.⁽¹⁴⁾

Características y pauta de administración

Liraglutida se administra por vía subcutánea⁽¹⁵⁾, en el abdomen, muslo o antebrazo.

En los ensayos clínicos en fase 2 se utilizaron dosis de 1, 2 y 3 mg/día, estableciéndose que ésta última era la dosis más eficaz⁽¹⁶⁾, por lo que fue la que se empleó en los ensayos pivotaes de fase 3^(15,17).

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 0,6mg/día, aumentándola hasta 3 mg/día en incrementos de 0,6mg/día con intervalos de al menos una semana para minimizar los efectos adversos gastrointestinales⁽¹⁵⁾.

No se ha establecido un límite de duración del tratamiento, pero se recomienda reevaluar los resultados cada año para determinar si es necesario continuar

el tratamiento⁽¹⁵⁾, aunque se han realizado algunos estudios con un uso más prolongado⁽¹⁸⁾.

No es necesario realizar ajustes de dosis en personas mayores ni en casos de insuficiencia hepática o renal.

Aunque puede administrarse en cualquier momento del día, con independencia de las comidas, se recomienda hacerlo siempre a la misma hora. Si se olvida una dosis, puede administrarse si aun no han transcurrido 12 horas desde el momento que correspondería hacerlo, pero no debe doblarse la del día siguiente por no haberla inyectado un día.

Indicación

Liraglutida estaba ya aprobada por la EMA y comercializada en España, desde el año 2009, para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II en dosis de 1,8 mg/día y en combinación con dieta y ejercicio (19,20).

La indicación que ha aprobado la EMA en 2015 para liraglutida 3 mg/día, es como coadyuvante de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para la reducción de peso en pacientes adultos:

- Con un Índice de Masa Corporal ≥ 30 (obesos)
- Con un IMC ≥ 27 y < 30 (con sobrepeso) con al menos una comorbilidad asociada como disglucemia (prediabetes o diabetes tipo II), hipertensión, dislipidemia o apnea del sueño obstructiva⁽¹⁵⁾.

Es importante suspender el tratamiento si no se produce una reducción de peso de al menos el 5% en

Principales datos de los ensayos clínicos pivotaes con liraglutida para tratamiento de obesidad y sobrepeso^(15,17,21,22)

	Nº de sujetos	Duración	Grupos	Resultados al finalizar el estudio		
				Kg de pérdida de peso	% de sujetos que pierde	
					>5% de peso	>10% de peso
SCALE 1839	3723 (con obesidad o sobrepeso. 61% prediabéticos, resto no diabéticos)	56 semanas	-liraglutida 3 mg/día - Placebo	8,4	63,5	32,8
				2,8	26,6	10,1
SCALE 1922	846 (con obesidad o sobrepeso. Diabéticos)	56 semanas	-liraglutida 3 mg/día - Placebo	6,2	49,8	22,9
				2,2	13,5	4,2
SCALE 3970	359 (con obesidad y apnea del sueño)	32 semanas	-liraglutida 3 mg/día - Placebo	6,8	46,4	22,4
				1,8	18,1	1,5
SCALE 1923	422 (con obesidad o sobrepeso, dislipidemia y/o hipertensión)	56 semanas	-liraglutida 3 mg/día - Placebo	6,0	50,7	27,4
				0,2	21,3	6,8

las primeras 12 semanas⁽¹⁵⁾.

Su eficacia y seguridad se han evaluado en cuatro ensayos clínicos en fase 3, realizados frente a placebo, con asignación aleatoria a doble ciego. En todos ellos los sujetos siguieron un programa de reducción de peso que incluía una menor ingesta de calorías y un aumento de la actividad física. La dosis utilizada fue de 3 mg diarios⁽¹⁵⁾.

Como era previsible, el uso de liraglutida contribuyó al control de la glucemia tanto en los pacientes diabéticos como en los prediabéticos, mejorando los datos de resistencia a la insulina y funcionalidad de las células beta. También se registró un descenso de la presión arterial y una mejora en el perfil lipídico, así como una reducción en varios marcadores de riesgo cardiovascular, aunque este tipo de cambios se asocian normalmente a la pérdida de peso, tal como sucede también con la apnea del sueño⁽¹⁷⁾.

Mecanismo de acción ^(14,15)

Su mecanismo no es bien conocido, pero parece que liraglutida regula el apetito aumentando la sensación de plenitud y saciedad y disminuyendo el hambre y la necesidad de consumir alimentos.

Además induce la secreción de insulina glucosa-dependiente y reduce la liberación de glucagón, por lo que presenta un efecto hipoglucemiante que es mayor en los pacientes diabéticos y prediabéticos.

Contraindicaciones

No existen más contraindicaciones que la hipersibilidad a liraglutida o a algún excipiente, aunque no se recomienda su uso en insuficiencia renal y/o hepática graves ni en menores de 18 años. Debe administrarse con especial precaución en quienes sufran trastornos tiroideos ⁽¹⁵⁾.

Uso en embarazo y lactancia

No se recomienda su administración durante el embarazo, dado que los datos sobre su uso en humanos durante este periodo son limitados y los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción ⁽¹⁵⁾.

Tampoco se recomienda su empleo durante la lactancia, aunque se desconoce si pasa a la leche materna.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes detectadas en los ensayos clínicos fueron las gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea y estreñimiento) de carácter leve o moderado, que fueron transitorias, se presentaron sobre todo al inicio del tratamiento y no conllevaron el abandono del estudio. También fueron frecuentes otras reacciones de este tipo (sequedad de boca, disgeusia, dispepsia, distensión y dolor abdominales, eructos, flatulencia, gastritis y reflujo gas-

troesofágico), así como astenia, fatiga, coleditiasis, hipoglucemia, insomnio, mareos y reacciones en el lugar de la inyección. Con menor frecuencia se registraron colecistitis, deshidratación, malestar, pancreatitis, taquicardia y urticaria; hubo algunos casos de reacciones anafilácticas y fallos renales agudos ^(15,17). En cuanto a los trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, alteraciones del sueño...) no se hallaron diferencias significativas entre los grupos control y placebo ⁽²¹⁾.

Interacciones ⁽¹⁵⁾

Aunque la administración de liraglutida puede retrasar ligeramente el vaciamiento gástrico, no se ha demostrado que existan interacciones relevantes por este motivo con medicamentos administrados por vía oral. Si bien no se han realizado estudios sobre su posible interacción con anticoagulantes, se recomienda un control más estricto del INR al comenzar a utilizar liraglutida en pacientes que empleen estos medicamentos.

Recomendaciones al farmacéutico

Además de exigir siempre la correspondiente receta, una de las actuaciones más importantes de los farmacéuticos con estos medicamentos se relaciona con la prevención, detección y manejo de las reacciones adversas.

Concretamente desde la farmacia se debe informar a los pacientes de:

- Que deben acudir rápidamente a un médico si notan bajadas de tensión, palpitaciones, problemas para respirar o hinchazón, ya que podrían indicar una reacción anafiláctica. También deben acudir a su médico si observan que disminuye su volumen de orina, ya que ello podría deberse a que se está produciendo un fallo renal.


- Los síntomas que pueden indicar una pancreatitis o colecistitis. Estos síntomas son fundamentalmente los problemas digestivos, como indigestión y dolor o distensión abdominal, sobre todo si se asocian a la ingesta de grasa, y otros como que las heces se vuelvan de color arcilloso o que la piel o los ojos adquieran una tonalidad amarillenta. En estos casos se les debe indicar que acudan al médico.

- Que es conveniente que controlen su frecuencia cardiaca, sobre todo si padecen algún trastorno cardiovascular.

- Que deben beber abundantes líquidos, ya que además de ser beneficioso en los regímenes de adelgazamiento, prevendrán así el riesgo de deshidratación asociado al uso de liraglutida.

Por otra parte, se debe prestar especial atención a los posibles cambios en el comportamiento y/o signos de depresión en los pacientes que utilicen la asociación naltrexona/bupropion.

Si el paciente acude a la farmacia presentando alguno de los citados síntomas, además de derivarle al médico es importante comunicar el caso al centro de farmacovigilancia, cumplimentando la correspondiente tarjeta amarilla.

Además y desde el punto de vista de la seguridad de los medicamentos, es fundamental comunicar cualquier sospecha de reacciones adversas que aún no se hayan descrito y que es más probable que se produzcan en principios activos de reciente introducción (llevan el símbolo ) , nuevas combinaciones de fármacos y en aquellos que comienzan a usarse a dosis más elevadas.

Por otra parte, se debe recordar a quienes utilicen estos medicamentos que no deben asociarlos a otros productos para perder peso, ya que quienes desean

adelgazar suelen tener tendencia a emplear distintos preparados que no están registrados como medicamentos, pensando que son seguros y su empleo no puede influir negativamente en su salud.

En este mismo sentido, los farmacéuticos deben permanecer atentos a posibles interacciones, ya que aunque no se ha demostrado que exista un efecto relevante, al retrasar el vaciamiento gástrico liraglutida puede disminuir la velocidad de absorción y el área bajo la curva de los fármacos administrados por vía oral.

Finalmente, no se debe olvidar que como sucede con todos los medicamentos, una adecuada adherencia es clave para que los tratamientos sean eficaces, por lo que debe recordarse a los pacientes que respeten la pauta y duración de tratamiento que se les ha indicado.

Aspectos a destacar

Al igual que sibutramina, bupropion inhibe la recaptación de serotonina y los efectos simpaticomiméticos de la combinación bupropión/naltrexona, podrían suponer un incremento del riesgo cardiovascular. Tal como sucedió con otros fármacos antiobesidad estos efectos podrían no haber sido detectados en los ensayos clínicos debido al limitado número de sujetos que participan en ellos. En este sentido, no se debe olvidar que los efectos adversos muy poco frecuentes solo pueden detectarse cuando los fármacos son utilizados en poblaciones mucho mayores y durante periodos de tiempo más largos que los que se estudian en los ensayos clínicos⁽²⁾.

Por su parte el uso de liraglutida, aunque produce un ligero aumento de la presión arterial, no se ha asociado a un incremento de riesgo cardiovascular⁽²³⁾. En este sentido, es importante considerar que además de los datos procedentes de los ensayos clínicos, se dispone ya de una amplia experiencia de uso de este fármaco, porque viene utilizándose desde 2009 en el tratamiento de la diabetes, aunque las dosis recomendadas en esta indicación son ligeramente inferiores⁽²⁰⁾.

Estos medicamentos pueden ser especialmente útiles para los pacientes que además de obesidad presentan diabetes mellitus u otras patologías concomitantes y es importante asociarlos a intervenciones orientadas a modificar los hábitos de vida.

En cualquier caso, es fundamental que los nuevos medicamentos que se comercialicen para el tratamiento de la obesidad se utilicen respetando sus condiciones de uso y no se empleen en personas con ligero sobrepeso, así como que se preste especial atención a la posible aparición de efectos adversos⁽⁴⁾

Bibliografía

1. Kakkar AK, Dahiya N. Drug treatment of obesity: Current status and future prospects. *European Journal of Internal Medicine* 26 (2015) 89–94.
2. Yanovski SZ, Yanovsky JA. Long-term Drug Treatment for Obesity A Systematic and Clinical Review. *JAMA*. 2014;311(1):74-86. Disponible en <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1774038>. Último acceso junio 2015.
3. Bray GA, Ryan DH. Update on obesity pharmacotherapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1311 (2014) 1–13. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.12328/epdf>. Último acceso junio 2015.
4. Walter CP, Bleske BE, Dorsch MP. Pharmacotherapy for weight loss: the cardiovascular effects of the old and new agents. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014, 39, 475–84. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.12177/epdf>. Último acceso junio 2015.
5. Cunningham JW, Wiviott SD. Modern Obesity Pharmacotherapy: Weighing Cardiovascular Risk and Benefit. *Clin. Cardiol.* 2014;37(11):693–9. Disponible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.22304/epdf>. Último acceso junio 2015.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Nota informativa. Sibutramina (Reductil®): suspensión cautelar de comercialización. 2010/01. 21/01/2001.
7. European Medicines Agency. Press release.

- Mysimba recommended for approval in weight management in adults. Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/12/news_detail_002240.jsp&mid=WCOb01ac058004d5c1. Último acceso junio 2015.*
8. *European Medicines Agency. Press release. Saxenda recommended for approval in weight management in adults. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/01/WC500180857.pdf. Último acceso junio 2015.*
 9. *Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. Pharmacological Research 84 (2014) 1–11. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661814000449>. Último acceso junio 2015.*
 10. *DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> Último acceso junio 2015.*
 11. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion1 (initial authorisation). Mysimba. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003687/WC500179589.pdf. Último acceso junio 2015.*
 12. *Caixas A, Albert L, Papel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the Management of obesity: review of the data to date. Drug Design, Development and Therapy 2014;8 1419–27. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4174046/pdf/dddt-8-1419.pdf> Último acceso junio 2015.*
 13. *Wang GJ, Tomasi D, Volkow ND, Wang R, Telang F, Caparelli EC et al. Effect of combined naltrexone and bupropion therapy on the brain's reactivity to food cues. International Journal of Obesity (2014) 38, 682–8. Disponible en <http://www.nature.com/ijo/journal/v38/n5/pdf/ijo2013145a.pdf>. Último acceso junio 2015.*
 14. *Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. Drug Des Devel Ther. 2015 Mar 30;9:1867-75. Disponible en http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150323131125/anx_131125_es.pdf. Último acceso junio 2015.*
 15. *Saxenda®. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150323131125/anx_131125_es.pdf. Último acceso junio 2015.*
 16. *Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen a, Niskanen AI Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2009;374(9701):1606-16.*
 17. *Novo Nordisk, Endocrinologic and Metabolic Drug Advisory Committee. Liraglutide 3.0 mg for Weight Management. NDA 206-321. Briefing document. Novo Nordisk; 2014.*
 18. *Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1. analog, liraglutide. Int J Obes (Lond). 2012 Jun; 36(6): 843–54.*
 19. *Victoza®. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf. Último acceso junio 2015.*
 20. *Victoza 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=09529002>. Último acceso junio 2015.*
 21. *WaddenTA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo W, Hale PM et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The Scale Maintenance randomized study. International Journal of Obesity 2014; 37:1443–51.*
 22. *Collier A, Blackman A, Foster G, Zammit G, Rosemberg R, Waden T et al. S28 Liraglutide 3.0 Mg Reduces Severity Of Obstructive Sleep Apnoea And Body Weight In Obese Individuals With Moderate Or Severe Disease: Scale Sleep Apnoea Trial. Thorax 2014;69:A16-A17.*
 23. *FDA. Questions and Answers - Safety Requirements for Victoza (liraglutide). Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm198543.htm>. Último acceso junio 2015.*