

Estudio del efecto vasodilatador de proantocianidinas extraídas de *Ligaria cuneifolia*

Study of the vasodilatory effect of proanthocyanidins extracted from *Ligaria cuneifolia*

Natasha Gerschcovsky¹, Marcela Knox⁴, Cristina Carnovale², Marcelo Wagner³, Raul Vinet², Alejandra Luquita¹

¹ Cátedra Biofísica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

² Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR - CONICET.

³ Cátedra de Farmacobotánica. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

⁴ Facultad de Farmacia, Universidad de Valparaíso, Chile.

Autor por correspondencia:

Natasha Gerschcovsky — ngerschcovsky@gmail.com

Conflicto de intereses: no presenta

Resumen

Introducción: La infusión del extracto crudo *Ligaria cuneifolia* (Lc) hospedante Chañar) se utiliza en medicina popular por una supuesta acción antihipertensiva (1,2,3).

Objetivo: Investigar el potencial efecto vasoactivo PLc sobre anillos de aorta aislada de ratas (4).

Materiales y métodos: Los anillos fueron colocados en una cámara de 20 mL con solución de Krebs-Henseleit modificada con la siguiente composición (mM): NaCl 122,0, KCl 4,7, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 15,0, glucosa 11,5 y EDTA 0,026 (KHM), a 37 grados de temperatura, equilibrándose durante 60 min. La tensión isométrica de los vasos se midió usando un transductor de desplazamiento de fuerza conectado a un polígrafo. Posteriormente, los anillos fueron contraídos con 20mL de KCl 70 mM el cual fue preparado reemplazando equimolarmente NaCl en la solución de Krebs-Henseleit modificada, repitiendo el procedimiento hasta conseguir una contracción máxima estable; post-estabilización de 10 min., los vasos fueron contraídos con fenilefrina 0,3 ml (Phe; 0,1μM) y, al alcanzar una contracción máxima estable, se agregó PLc en concentraciones crecientes (7,14 x 10⁻⁶; 7,14 x 10⁻⁵; 7,14 x 10⁻⁴; 7,14 x 10⁻³; 7,14 x 10⁻²; 7,14 x 10⁻¹; y 71,4 μg/mL) siendo el volumen final de la solución los 20 ml de la cámara, construyendo una curva concentración-respuesta. Luego, los vasos fueron contraídos nuevamente con K⁺ y finalmente se hace el ensayo de acetilcolina que consiste en agregar 0,3 ml de 0,1 uM de fenilefrina y una vez que se alcanza una respuesta estable se agrega 0,3 mL de acetilcolina desde una concentración de 1 uM. Resultados: La concentración de PLc que indujo la relajación máxima fue 71,4 μg/mL. La que produce un 50% de relajación (EC₅₀) de 6,86 μg/mL (n=4) fue estimada a través de una ecuación logística de 4 parámetros (R² = 0.92). Discusión: PLc posee efecto vasodilatador dependiente de endotelio, su remoción mecánica anula esta actividad. El efecto alcanzó una magnitud equivalente a la respuesta máxima inducida por ACh, de un 80% respecto a la tensión basal

Conclusión: Esto apoyaría el uso popular de PLc como hipotensor.

Palabras claves: *Ligaria Cuneifolia*, Proantocianidinas, Hipotensor, Vasodilatación, Hipotensor

Cita sugerida: Gerschcovsky, N., Knox, M., Carnovale, C., Wagner, M., Vinet, R., & Luquita, A. (2025). Estudio del efecto vasodilatador de proantocianidinas extraídas de *Ligaria cuneifolia*: Proantocianidinas extraídas de *Ligaria cuneifolia* (PLc). Revista De La Facultad De Ciencias Médicas. Universidad Nacional De Rosario., 4. <https://doi.org/10.35305/fcm.v4i.114>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI: doi.org/10.35305/fcm.v4i.114

Referencias:

1. Abbiatti D. Las Lorantáceas Argentinas. Rev Mus La Plata (N. S.), Sec Bot. 1946; 7:1-110.
2. G. Scarpa, M. Montani, 'Etnobotánica médica de las 'ligas' (Loranthaceae sensu lato) entre indígenas y criollos de Argentina', Dominguezia 2011;27, 5-19.
3. C. Dobrecky, S. Lucangioli, M. Wagner. The Argentine Mistletoes *Ligaria cuneifolia* (Ruiz & Pav.) Tiegh (Loranthaceae) and *Phoradendron liga* (Gillies ex Hook. & Arn.) Eichler (Santalaceae): Thirty Years of Research; Wiley VCH Verlag; Chemistry and Biodiversity; 19; 10; 9-2022; 1-20: e202200565, <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200565>
4. T. Fernández, M. Wagner, B. G. Varela, R. A. Ricco, S. E. Hajos et al. Estudio de un muérdago argentino, el hemiparásito *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh. (Loranthaceae). J Ethnopharmacol. 1998;62(1):25-34,

Summary

Introduction: The infusion of the crude extract *Ligaria cuneifolia* (Lc host Chañar), is used in folk medicine for its supposed antihypertensive action (1,2,3).

Objective: To investigate the potential vasoactive effect of proanthocyanidin-enriched extract extracted from Lc (PLc) on isolated rats aortic rings (4).

Materials and Methods: aorta rings were placed in a 20 mL chamber with modified Krebs-Henseleit solution with the following composition (mM): NaCl 122.0, KCl 4.7, CaCl₂ 2.0, MgCl₂ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 15.0, glucose 11.5 and EDTA 0.026 (KHM), at 37 degrees Celsius, balancing out for 60 min. Isometric vessel tension was measured with a force displacement transducer connected to a polygraph.

Subsequently, the rings were then contracted with 20 mL of 70 mM KCl prepared by equimolar replacement of NaCl in the modified Krebs-Henseleit solution, repeating the procedure until a stable maximal contraction was achieved; post-stabilization was 10 min. Then the vessels were contracted with 0.3 ml phenylephrine (Phe; 0.1 μ M) and, upon reaching a stable maximum contraction, PLc was added in increasing concentrations (7.14×10^{-6} ; 7.14×10^{-5} ; 7.14×10^{-4} ; 7.14×10^{-3} ; 7.14×10^{-2} ; 7.14×10^{-1} ; and 71.4 μ g/mL) with the final volume of the solution being 20 ml of the chamber, constructing a concentration-response curve.

Subsequently, the vessels were contracted again with K⁺ and finally the acetylcholine test was performed, which consists of adding 0.3 ml of 0.1 μ M phenylephrine and once a stable response is reached, 0.3 mL of acetylcholine is added from a concentration of 1 μ M.

Results: The concentration of PLc that induced maximal relaxation was 71.4 μ g/mL. The PLc concentration producing 50% relaxation of 6.86 μ g/mL (n=4) was estimated using a 4-parameter logistic equation (R² = 0.92).

Discussion: PLc has an endothelium-dependent vasodilator effect, the mechanical removal of the endothelium abolishes the relaxant activity of PLc. It reached a magnitude equivalent to the maximal ACh-induced response of about 80% of basal tension.

Conclusion: Results support the popular use of PLc. as a hypotensive.

Key words: *Ligaria Cuneifolia*; Proanthocyanidins; Hypotensive; Vasodilatation; Hypotensor

References:

1. Abbiatti D. Las Lorantáceas Argentinas. Rev Mus La Plata (N. S.), Sec Bot. 1946; 7:1-110.
2. G. Scarpa, M. Montani, 'Etnobotánica médica de las 'ligas' (Loranthaceae sensu lato) entre indígenas y criollos de Argentina', Dominguezia 2011;27, 5-19.
3. C. Dobrecky, S. Lucangioli, M. Wagner. The Argentine Mistletoes *Ligaria cuneifolia* (Ruiz & Pav.) Tiegh (Loranthaceae) and *Phoradendron liga* (Gillies ex Hook. & Arn.) Eichler (Santalaceae): Thirty Years of Research; Wiley VCH Verlag; Chemistry and Biodiversity; 19; 10; 9-2022; 1-20: e202200565, <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200565>
4. T. Fernández, M. Wagner, B. G. Varela, R. A. Ricco, S. E. Hajos et al. Estudio de un muérdago argentino, el hemiparásito *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh. (Loranthaceae). J Ethnopharmacol. 1998;62(1):25-34,

Introducción

Ligaria cuneifolia (L. *cuneifolia*), popularmente conocida como "liga", "liguilla" o "muérdago criollo", es una planta hemiparásita de amplia distribución en las zonas centro y norte de la República Argentina (1). La infusión de esta planta se utiliza en medicina tradicional para disminuir la presión arterial y dar mayor fluidez a la sangre, al disminuir el exceso de colesterol (2).

El extracto crudo de *L. cuneifolia* está constituido por distintos flavonoides, tales como quercetina, catequina, leucoantocianidinas y proantocianidinas en diferentes grados de polimerización (3,4).

En estudios previos realizados en ratas normocolesterolémicas (5,6), observamos que el tratamiento con el extracto crudo de *L. cuneifolia* (hospedante el Chañar) provoca una disminución en el nivel plasmático de colesterol asociado a un incremento en la viscosidad sanguínea y a una disminución de la deformabilidad eritrocitaria.

En estudios realizados en ratas Wistar machos normocolesterolémicas utilizando extractos enriquecidos con diferentes flavonoides (7,8) observamos que el extracto enriquecido en proantocianidinas en dosis crecientes (1,2; 4 y 6 mg/100g Peso Corporal), condujo a un descenso en los niveles de colesterol plasmático, sin alterar la viscosidad sanguínea ni la deformabilidad eritrocitaria (9,10). Además, el extracto condujo a una disminución del colesterol en plasma y LDL-Co, en parte debido a un aumento de la excreción biliar de ácidos biliares y colesterol (11,12).

Si bien la infusión de *L. cuneifolia* se utiliza en medicina popular por una supuesta acción antihipertensiva, las evidencias experimentales también muestran un efecto presor, que puede estar acompañado de vasodilatación y efectos cardíacos variables. Esta diversidad de efectos puede estar relacionada con los hospedantes sobre los cuales fueron recolectados los diferentes ejemplares (12). Es así como las infusiones obtenidas a partir de ejemplares de *L. cuneifolia* recolectados sobre “molle” o *Schinus polygamus* (Cav.) Cabr. (Anacardiaceae), produjeron un incremento de la presión sanguínea arterial indicando la presencia de un agente vasoactivo presor. También se ha observado una fase hipotensora secundaria y una caída de la frecuencia cardíaca. Experimentos realizados en perros también muestran, tanto incremento como descenso de la presión arterial (13).

El efecto presor de extractos de esta planta ha sido atribuido a la tiramina, amina de acción indirecta, cuya presencia fue detectada en muestras provenientes de las provincias de Córdoba, Mendoza, San Juan, Catamarca, Salta y Entre Ríos (13).

La administración de infusiones de *Ligaria cuneifolia* var. *cuneifolia* vía endovenosa a ratas conscientes indican que esta planta contendría un agente vasoactivo con efecto presor e hipotensor, en donde el efecto presor sería mediado por una acción directa sobre adrenoreceptores alfa, mientras que el efecto hipotensor se visualizaría luego del bloqueo adrenérgico alfa (14). Los estudios realizados con extractos acuosos de “muérdago criollo” en modelos animales han permitido establecer efectos biológicos sobre el sistema cardiovascular. De esta manera, los efectos cardiovasculares observados indican que las infusiones de *L. cuneifolia* producen, según el hospedante, un efecto presor acompañado, o no, de vasodilatación, y un efecto cardíaco variable (12).

Hasta el momento no se han realizado estudios sobre contractibilidad vascular utilizando la fracción enriquecida en proantocianidinas extraída de *L. cuneifolia*, siendo el hospedante el Chañar. Sobre esta base, el presente trabajo tiene por objetivo evaluar el potencial efecto vasoactivo de esta fracción enriquecida de proantocianidinas sobre la contractibilidad de anillos de aorta de ratas Sprague-Dawley.

Objetivo

Investigar el potencial efecto vasoactivo del extracto enriquecido de proantocianidina extraída de *Ligaria cuneifolia* sobre anillos de aorta aislada de rata.

Materiales y metodos

Preparación del material vegetal. El material vegetal fue recolectado en Sierra Chica, localidad de Carlos Paz, Córdoba, República Argentina, siendo el hospedante el Chañar (*Geoffroea decorticans* (Gill. ex H. et A.) Burk.), perteneciente a la familia Fabaceae. Los ejemplares fueron desecados a temperatura ambiente. El material seco se molió y se 200 mg de material molido se realizaron tres extracciones con 1000 ml de una solución de metanol al 80 % (a temperatura ambiente durante 24 h). El extracto fue concentrado en evaporador rotatorio a presión reducida hasta sequedad, la masa del extracto seco obtenido es de 1,95 mg. Se disolvió en 50 ml de metanol 80 %. y se agregaron 10 ml de HCL 2 N y se calentó a baño María durante 30 min a 100 °C, la solución resultante se llevó a ebullición durante 60 min a 100 °C. Luego de enfriar la solución se procedió a la extracción de las aglicanas mediante una partición líquido-líquido con pequeñas porciones (1,0 a 2,0 ml) de acetato de etilo. Por último, se concentró el extracto en evaporador rotatorio hasta sequedad.

Preparación del extracto enriquecido de PLc. Se preparó una solución madre con una concentración de 71,4 mg/mL (1:9 ETOH-H₂O). A partir de esta solución se realizaron 5 diluciones

seriadas de base 10 (0,000714-7,14 mg/mL). La solución madre se preservó a una temperatura de -20 °C hasta su uso. Las diluciones fueron preparadas el mismo día del ensayo (30 min antes de ser utilizadas).

Preparación de anillos de aorta de rata. Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (con un peso de 240 a 280 g) alojadas en condiciones ambientales estándar con libre acceso a alimento y agua. Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Valparaíso (CIBICA 065-2015) y cumplieron con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (15). Todos los productos químicos fueron de Merck (Darmstadt, Alemania).

Las ratas fueron sometidas a eutanasia mediante una sobredosis de inhalación de CO₂ y posterior dislocación cervical. Se extrajo la aorta torácica y se montó en un baño de tejido de acuerdo con lo descrito previamente (16). Brevemente, la aorta se disecó, se eliminó el tejido conectivo y se dividió en anillos (4-5 mm de longitud). Los anillos se montaron entre dos lengüetas de acero inoxidable en forma de "L" y se colocaron en una cámara de 20 mL que contenía una solución de Krebs-Henseleit modificada (KHM) con la siguiente composición (mM): NaCl 122,0, KCl 4,7, CaCl₂ 2,0, MgCl₂ 1,2, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 15,0, glucosa 11,5 y EDTA 0,026(KHM), a 37 grados de temperatura, equilibrándose durante 60 min. La tensión isométrica de los vasos se midió usando un transductor de desplazamiento de fuerza conectado a un polígrafo. Los anillos montados se tensaron a una tensión basal de 2 g y se dejaron equilibrar durante 60 min. Posteriormente, los anillos fueron contraídos con 20mL de KCl 70 mM, el cual fue preparado reemplazando equimolarmente por el NaCl en la solución de KHM, repitiendo el procedimiento hasta conseguir una contracción máxima estable.

Ensayo del extracto enriquecido de PLc. ; Luego de un período adicional de estabilización de 10 min., los vasos fueron contraídos con fenilefrina 0,3 ml (Phe; 0,1μM) y, al alcanzar una contracción máxima estable, se agregó PLc en concentraciones crecientes (7,14 x 10⁻⁶; 7,14 x 10⁻⁵; 7,14 x 10⁻⁴; 7,14 x 10⁻³; 7,14 x 10⁻²; 7,14 x 10⁻¹; y 71,4 μg/mL) siendo el volumen final de la solución los 20ml de la cámara, construyendo una curva concentración-respuesta. A continuación, los vasos fueron contraídos nuevamente con K⁺ y finalmente se hace el ensayo de acetilcolina que consiste en agregar 0,3 ml de 0,1 uM de fenilefrina y una vez que se alcanza una respuesta estable se agrega 0,3 mL de acetilcolina desde una concentración de 1 uM.

Análisis Estadístico

Los datos se analizaron y graficaron con el programa Prism 7 (GraphPad,USA) instalado con un equipo para Macintosh con sistema operativo MacOSBig Sur. Para calcular la concentración del extracto de PLc que ocasionó 50% de la tensión máxima (EC₅₀) se utilizó una ecuación logística de 4 parámetros R². Los datos se analizaron mediante ANOVA de dos vías (relajación vs concentración) aceptándose a priori una p<0.05 como indicador de diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran como la media del grupo ± error estándar de la media (SEM).

Resultados

La Fig. 1 muestra un registro representativo de la evaluación del potencial vasodilatador de PLc en anillos de aorta aislada de rata. Los ejes del registro indican: la ordenada: la tensión (g) y la abscisa: el tiempo (mseg). Luego del período de estabilización y como se observa en la figura, un anillo de aorta sometido a una tensión basal de 2 g es contraído tres veces consecutivas mediante una solución despolarizante de KHM con KCl 70 mM (K⁺ 70 mM). Posteriormente el vaso fue contraído con Phe (0,1 μM) y, una vez que alcanzó una contracción máxima estable, se agregó PLc en concentraciones crecientes (como fue descrito en materiales y métodos) con el propósito de construir una curva concentración-respuesta (Figura 2). A continuación, el vaso fue contraído como fue descrito en materiales y métodos

Los resultados muestran que PLc posee un efecto vasodilatador que alcanza una magnitud equivalente a la respuesta máxima inducida por ACh (μM) del orden de un 80% respecto a la tensión basal. La concentración de PLc que indujo la relajación máxima fue 71,4 μM. La que produce un 50% de relajación (EC₅₀) de 6,86 μg/mL (n=4) fue estimada a través de una ecuación logística de 4 parámetros (R² = 0.92).

Un aspecto relevante de la vasodilatación inducida por PLc es que ella depende absolutamente de la presencia de endotelio ya que la remoción mecánica de este tejido anula completamente la actividad relajadora de PLc.

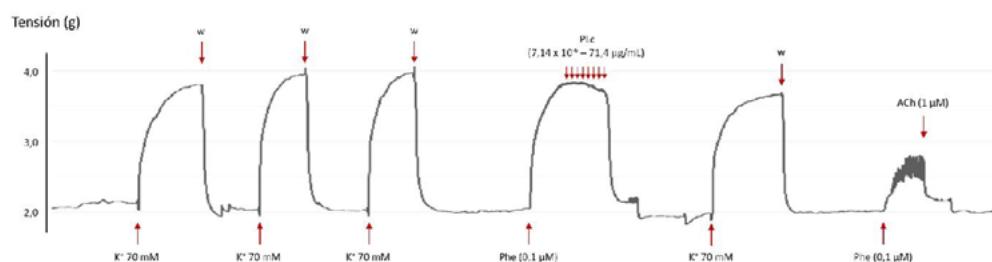


Figura 1. Registro representativo de ensayo de actividad vasodilatadora de PLc en anillos aislados de aorta de rata. En el registro se observan cambios en la tensión basal (2 g) de un anillo de aorta en respuesta a tres adiciones sucesivas de KCl 70 mM, (los anillos fueron contraídos con 20 mL de KCl 70 mM, el cual fue preparado reemplazando equimolarmente por el NaCl en la solución KHM) frente a curva concentración-respuesta de PLc en vaso pre-contraído con 0,3 mL de Phe (0,1 µM), en respuesta a una nueva adición de KCl 70 mM y finalmente frente a la adición con 0,3 mL de ACh (1 µM) en vaso pre-contraído con Phe (0,1 µM).

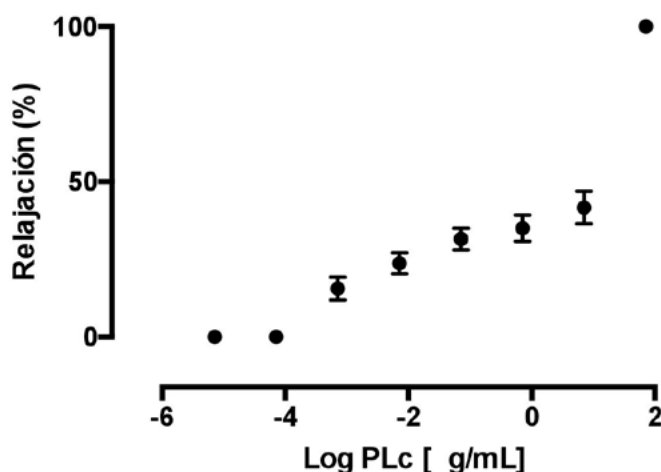


Figura 2. Curva concentración-respuesta de PLc en anillos aislados de aorta de rata. La Fig. 2 muestra la curva concentración-respuesta de PLc a partir de la cual se estimó una EC₅₀ de 6,86 µg/mL (n=4) utilizando para ello una ecuación logística de 4 parámetros (R² = 0,92). Los resultados se muestran como la media del grupo ± error estándar de la media (SEM).

Los ensayos también incluyeron la evaluación del potencial vasoconstrictor de PLc. Sin embargo, como lo muestra la Fig. 3, PLc ensayado en el mismo rango de concentraciones utilizado para evaluar su potencial vasodilatador, no produjo cambios en la tensión basal con lo cual se descarta un efecto vasoconstrictor significativo en anillos de aorta de rata.

Discusión

La implementación de esta técnica permitirá evaluar el efecto de plantas argentinas que actúan sobre el músculo liso vascular, como un método de filtro para la búsqueda de principios activos con acción cardiovascular.

Los resultados muestran que PLc posee un efecto vasodilatador que alcanza una magnitud equivalente a la respuesta máxima inducida por ACh (1 µM) del orden de un 80% respecto a la tensión basal. Un aspecto importante de la misma es que el efecto vasodilatador observable es dependiente de endotelio ya que la remoción mecánica del mismo anula completamente la actividad relajadora de PLc.

Otros estudios realizados con el extracto crudo de *Ligaria cuneifolia* demostraron un efecto presor (14) Este tipo de efecto se debe a que por lo menos una de las moléculas que componen el extracto acuoso de *Ligaria cuneifolia* tiene un efecto agonista de los receptores de alfa 1(17).

Por eso se debe aclarar que la acción farmacológica de una planta puede resultar de la acción aditiva y/o sinérgica de varios principios activos (18) .En nuestro extracto el efecto presor no se debería a la fracción de proantocianidina ya que en nuestro estudio, pusimos en evidencia que PLc no posee efecto vasoconstrictor.

Existen otras plantas que tienen un efecto vasodilatador similar como el extracto acuoso de *Salvia scutellarioides* que a una concentración de 20 mg/dl obtuvo una tensión máxima para fenilefrina de $1.4g \pm 0.15$, igual a una disminución de la tensión máxima de 54% en comparación con la curva control para fenilefrina. Otras plantas de la familia Lamiaceae como la *Satureja obovata* y la *Orthosiphon aristatus* presentan un efecto vasodilatador parecido al de la *S. scutellarioides* (19,20).

La continuidad de los estudios con PLc se justifica debido a la relativa seguridad de la planta en seres humanos, el amplio uso en la medicina tradicional (21) y los resultados positivos obtenidos en los modelos animales e in vitro (22) y en infusiones administradas en pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia que recibieron infusión de *Ligaria cuneifolia* (23). Específicamente, se deben aislar los principales principios activos de la planta y definir sus características farmacodinámicas, con lo que se puede dar comienzo a los ensayos clínicos fase I en seres humanos.

Conclusiones

Estos resultados permiten proponer el uso de PLc como un agente vasodilatador. Este efecto sumado al efecto hipolipemiante demostrado por estudios previos, nos permiten sugerir a PLc como un potencial agente farmacológico cardioprotector.

Fuentes de financiamiento: Award, Distinction and Distinction of International Experiences” Resolution No. 526/2018. Joint research scholarship project investigation with the Faculty of Pharmacy of Valparaíso, Faculty of Pharmacy, University of Buenos Aires, Faculty of Medical Sciences, National University of Rosario and IFISE-Conicet (National Scientific and Technical Research Council).

Agradecimientos: Universidad Nacional de Rosario

Referencias bibliográficas

1. Abbiatti D. Las Lorantáceas Argentinas. Rev Mus La Plata (N. S.), Sec Bot. 1946; 7:1-110.
2. G. Scarpa, M. Montani, 'Etnobotánica médica de las 'ligas' (Loranthaceae sensu lato) entre indígenas y criollos de Argentina', Dominguezia 2011;27, 5-19.
3. Dobrecky, S. Lucangioli, M.Wagner. The Argentine Mistletoes *Ligaria cuneifolia* (Ruiz & Pav.) Tiegh (Loranthaceae) and *Phoradendron liga* (Gillies ex Hook. & Arn.) Eichler (Santalaceae): Thirty Years of Research; Wiley VCH Verlag: Chemistry and Biodiversity; 19; 10; 9-2022; 1-20: e202200565, <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200565>
4. T. Fernández, M. Wagner, B. G. Varela, R. A. Ricco, S. E. Hajos et al. Estudio de un muérdago argentino, el hemiparásito *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh.(Loranthaceae). J Ethnopharmacol. 1998;62(1):25-34,
5. G.Mengarelli, A. Dominighini, M. Ferrero, et al. Evaluation of hemorheologic parameters and biliary secretion in *Ligaria cuneifolia* (Argentine mistletoe) extracted treated rats. Pharm Biol. 2001;39(6): 435-439.
6. A. Dominighini, M. Ferrero, G. Mengarelli et al. Hemorrhheologic changes induced by aqueous extract of *Ligaria cuneifolia*: Treatment by two different administration routes.Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2004; 31(2):113-21.
7. M. Ferrero, D. Crosetti, A. Dominighini, 'Effect of the vehicle polyvinylpyrrolidone and the Methanolic Fraction of *Ligaria cuneifolia* (Argentine Mistletoe) extract on hemorheological properties and biliary secretion in rats. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2007; 36: 95-104.
8. A. Dominighini, M. Ferrero, M. Wagner et al. Effect of *Ligaria cuneifolia* catechin- and quercetin- enriched fractions on hemorheology and plasma cholesterol. Clin Hemorheol Microcirc. 2010; 44: 1-9.
9. D.Crosetti, M. Ferrero, A. Dominighini, et al. Efecto in vitro de proantocianidina extraída de *Ligaria cuneifolia* (Lc) sobre la deformabilidad, resistencia osmótica y forma eritrocitaria. Medicina 2006;66(2):26
10. A. Dominighini, M. Ferrero, D. Crosetti, et al. Effects of proanthocyanidin enriched extract from *Ligaria cuneifolia* on plasma cholesterol and hemorheological parameters. In vivo and In vitro studies. Clin Hemorheol Microcirc. 2015; 60: 317-325.
11. A. Dominighini, M. Ferrero, D. Crosetti, et al. Efecto de prantocianidinas extraídas de *Ligaria cuneifolia* sobre la concentración de colesterol plasmático y su excreción biliar Medicina 66(2):155, 2006

16. J. Izquierdo, S. Starita. Acciones vasculares dei *Phrygilanthus flagellaris* y dei *Psittacanthus cuneifolius* . Rev. Farm. 1955; 97: 177-81
17. S. Vásquez y Novo, M. Wagner, A. Gumi et al. Importancia Toxicológica de la presencia de sustancias aminadas en ejemplares de *Ligaria cuneifolia* var. *cuneifolia* colectados en diferentes áreas de la República Argentina. Acta Farm. Bonaerense.1989; 8: 23-9
18. C. Taira, M. Wagner, H. Adrado, R. Pino, A. Gurni. "Estudio Farmacológico de un Agente Vasoactivo presente en *Ligaria cuneifolia* var. *cuneifolia*". Acta Farmacéutica Bonaerense. 1994; 13 (2): 91-95.
19. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th ed. Washington (DC) National Academies Press, 2011.
20. R. Vinet, C. Brieva, G. Pinardi, M. Penna, Modulation of alpha-adrenergic-induced contractions by endothelium-derived relaxing factor in rat aorta. Gen. Pharmacol. Vasc. Syst. 1991, 22, 137-142.
21. S. Guimaraes, D. Moura. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol Rev. 2001; 53: 319-356.
22. M. Spinella. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines. Altern Med Rev. 2002; 7: 130-137.
23. T. Matsubara, T. Bohgaki, M. Watarai, H. Suzuki, K. Ohashiy H. Shibuya. Antihypertensive actions of methylripariochromene A from *Orthosiphon aristatus*, an Indonesian traditional medicinal plant. Biol Pharm Bull .1999; 22: 1083-1088.
24. D. Sánchez, B. Somoza, T. Ortega, A. Villar. Isolation of vasodilatory active flavonoids from the traditional remedy *Satureja obovata*. Planta Med. 1996; 62: 272-274.
25. T. Fernández, M. Wagner, B. Varela, et al. Study of an Argentine mistletoe, the hemiparasite *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh (Lorantaceae). J Ethnopharmacol. 1998; 62(1): 25-34.
26. ML Wagner, CB Dobrecky, BG Varela et al. *Ligaria cuneifolia* (R. et P.) Tiegh. In: Medicinal and Aromatic Plants of South America 2: Argentina, Chile and Uruguay. Editorial: Springer. 2021, p.295-310.
27. M. Ferrero, M. Svetaz, C. Giacosa, et al. Efecto de la infusión de *Ligaria cuneifolia* o Muérdago criollo sobre el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia. Argentine Cardiology J. 2015; 44(1): 25.