Apuntes de estudio — Lisergamidas

Todo lo que necesitabas encontrar, en un solo lugar: fuentes verificadas y revisadas por VelarIndustries® & VanillaCorp®.

Las sustancias tratadas en este sitio están controladas en muchas jurisdicciones (en España: Ley 4/2015 y Código Penal — la mayoría de los análogos no figuran nominalmente en las listas). Este material distingue siempre datos humanos, datos animales y predicciones in silico, y cita fuentes revisadas por pares. No contiene instrucciones para adquirir, preparar ni consumir ninguna sustancia.

Documentos disponibles

01 Química básica y relaciones estructura–actividad

02 La serie N1-acilada: profármacos del LSD

03 La serie N6-sustituida: activos por sí mismos

04 Datos de seguridad en humanos

05 Métodos analíticos

CAPÍTULO 01

Química básica y relaciones estructura–actividad

El núcleo ergolínico tetracíclico del LSD, las posiciones que importan (N1, N6, el propio núcleo) y lo que reveló la deconstrucción sistemática de la molécula.

1.1 — El núcleo ergolínico tetracíclico

El LSD (dietilamida del ácido lisérgico) posee un **núcleo ergolínico tetracíclico**: cuatro anillos fusionados (convencionalmente A, B, C y D) que forman su andamiaje molecular. Los anillos A y B constituyen la porción indólica — con el nitrógeno indólico en la posición **N1** — el anillo C es un anillo insaturado de seis miembros, y el anillo D es un anillo tipo piperidina que contiene el nitrógeno aminico terciario en la posición **N6**. En C8 se encuentra la cadena lateral amídica — en el LSD, una **dietilamida** — crucial para el reconocimiento por el receptor (Basargin et al. 2026, DOI 10.1073/pnas.2603412123).

Esta arquitectura, que combina rasgos estructurales de las familias psicodélicas de las triptaminas y las fenetilaminas, ha limitado históricamente los estudios de relación estructura–actividad (SAR): el número de modificaciones accesibles es reducido y sintetizar análogos simplificados dista mucho de ser trivial (DOI 10.1073/pnas.2603412123).

1.2 — Las posiciones que importan: N1, N6 y el núcleo ergolínico

Posición	Rasgo estructural	Relevancia farmacológica
N1	Nitrógeno indólico de los anillos A/B; N–H libre en el LSD	Su bloqueo con grupos acilo (acetilo, propionilo, butirilo…) suprime la afinidad 5-HT2A in vitro; in vivo la hidrólisis elimina el grupo acilo y regenera LSD (Cap. 2)
N6	Nitrógeno aminico terciario del anillo D	La sustitución con alilo (AL-LAD) o etilo (ETH-LAD) produce análogos activos por sí mismos, no profármacos (Cap. 3)
Núcleo ergolínico	El andamiaje tetracíclico en su conjunto	La deconstrucción sistemática (síntesis orientada a la función) identificó el farmacóforo mínimo para el agonismo máximo de 5-HT2A y los efectos conductuales alucinógenos (DOI 10.1073/pnas.2603412123)

1.3 — Deconstruir el LSD: la contribución de PNAS

El estudio "Deconstruction of lysergic acid diethylamide" (Basargin et al. 2026, DOI 10.1073/pnas.2603412123) aplicó los principios de la síntesis orientada a la función para eliminar sistemáticamente porciones del núcleo ergolínico, generando **nueve análogos simplificados** ("ergologs") evaluados en ensayos relevantes para 5-HT2A, 5-HT2B y 5-HT2C. Hallazgos clave:

- identificación de los **rasgos moleculares clave** y del **farmacóforo mínimo** necesarios para el agonismo máximo de 5-HT2A y los efectos conductuales alucinógenos (medidos como head-twitch response, HTR, en ratones — datos animales);
- estrategias para **reducir el potencial alucinógeno y cardiotóxico** (la activación de 5-HT2B se asocia a valvulopatías cardíacas), identificando los ergologs **UCD0094** y **UCD0076** como perfiles de seguridad mejorados;

- UCD0076 muestra **preferencia por 5-HT2C** sobre los demás receptores 5-HT2 y produjo efectos de tipo antipsicótico en ensayos conductuales murinos (datos animales).

1.4 — Por qué la modificación N1 es "muda in vitro, activa in vivo"

Un resultado paradigmático de la SAR: la acilación del nitrógeno indólico N1 **elimina la afinidad 5-HT2A in vitro**, porque el grupo acilo voluminoso y la pérdida del N–H indólico comprometen interacciones clave con el bolsillo receptor. Sin embargo, los compuestos N1-acilados **sí son activos in vivo**: tras la administración, el grupo acilo se elimina por **hidrólisis (química y hepática)**, liberando LSD intacta — el verdadero agente activo (Cap. 2; DOI 10.1073/pnas.2603412123). Son por tanto **profármacos**, no agonistas autónomos.

> **Para recordar**
>
> El núcleo ergolínico tetracíclico es el andamiaje de todas las lisergamidas. Las dos posiciones modificables "históricas" son N1 (nitrógeno indólico: modificaciones → profármacos) y N6 (nitrógeno aminico: modificaciones → análogos activos por sí mismos). La deconstrucción sistemática del núcleo (PNAS 2026) identificó el farmacóforo mínimo 5-HT2A y análogos simplificados con perfiles de seguridad mejorados.

REFERENCIAS

• Basargin AG, Domokos A, Hennessey JJ, et al. Deconstruction of lysergic acid diethylamide. PNAS 123(38): e2603412123 (2026). DOI 10.1073/pnas.2603412123

• Halberstadt AL, et al. Neuropharmacology 172: 107856 (2020). DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.107856

CAPÍTULO 02

La serie N1-acilada: profármacos del LSD

ALD-52, 1P-LSD, 1B-LSD, 1V-LSD y 1cP-LSD — compuestos cuyo nitrógeno indólico está bloqueado por un grupo acilo y que liberan LSD por hidrólisis in vivo.

2.1 — Los compuestos de la serie

Sustancia	Grupo acilo en N1
ALD-52	Acetilo — el más antiguo de la serie, descrito en los años 50
1P-LSD	Propionilo
1B-LSD	Butirilo
1V-LSD	Valeroilo (pentanoilo)
1cP-LSD	Ciclopropanocarbonilo
1S-LSD	3-(Trimetilsilil)propanoilo — grupo acilo con silicio

En todos los miembros de la serie el nitrógeno indólico N1 está bloqueado por un grupo acilo de distinta longitud o forma. Este único cambio define la farmacología de toda la familia.

2.2 — Mecanismo: hidrólisis → LSD

Todos los compuestos N1-acilados se comportan como **profármacos**: el enlace acilo en N1 es lábil y se escinde tanto por **hidrólisis química** (no enzimática, favorecida al pH fisiológico) como por **hidrólisis hepática** mediante esterarasas, liberando LSD intacta. La molécula progenitora tiene una afinidad 5-HT2A despreciable in vitro — 1–2 órdenes de magnitud por debajo del LSD (DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.107856; DOI 10.1073/pnas.2603412123).

2.3 — Datos clave, por nivel de evidencia

- **1P-LSD** — datos humanos (n = 2): biodisponibilidad oral del LSD cercana al **100%**; en suero, tras la administración oral, solo se detecta LSD — nunca el compuesto progenitor (DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750).
- **1B-LSD** — datos animales: potencia HTR murina de solo el **14% del LSD** (ED50 976,7 frente a 132,8 nmol/kg; DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768), coherente con un profármaco cuya activación depende de la eficiencia de hidrólisis.
- **1V-LSD** — solo in silico: riesgo pulmonar predicho **92%** e inhibición de hERG con IC50 **1,4 µM** (Percepta; DOI 10.1007/s00204-025-04255-1) — una posible señal proarrítmica nunca verificada experimentalmente.
- **1cP-LSD** — in silico: riesgo pulmonar predicho **81%** y alertas de genotoxicidad de hasta el 90% de probabilidad, sin verificar (DOI 10.1007/s00204-025-04255-1).
- **1S-LSD** — metabolismo in vitro: formación temprana de LSD en microsomas hepáticos humanos, lo que confirma el comportamiento de profármaco de la serie acílica con silicio (datos in vitro; PMID 40730742).

Recuadro — "Débil in vitro, activo in vivo": por qué

En los ensayos de unión a 5-HT2A realizados in vitro (preparación receptora, sin metabolismo), los compuestos N1-acilados no se unen al receptor: el grupo acilo en N1 elimina la afinidad. In vivo, sin embargo, el organismo hidroliza el grupo acilo (químicamente + mediante esterarasas hepáticas) y libera LSD, que alcanza el SNC y produce el efecto. El fenotipo conductual observado — incluida la potencia del compuesto administrado — es por tanto enteramente atribuible a la LSD liberada, no al profármaco. Consecuencias: (a) no se trata de "sustancias nuevas con efectos nuevos" sino de vías de administración de LSD; (b) las diferencias de potencia in vivo reflejan la eficiencia de hidrólisis y la farmacocinética, no una acción receptora intrínseca.

Para recordar

Serie N1-acilada = profármacos. Hidrólisis (química + hepática) → LSD. 1P-LSD: biodisponibilidad oral ~100%, solo LSD en suero (datos humanos, PMID 32415750). 1B-LSD: potencia HTR 14% del LSD (datos animales, PMID 31083768). 1V-LSD: riesgo pulmonar 92% y hERG IC50 1,4 µM (in silico, DOI 10.1007/s00204-025-04255-1).

REFERENCIAS

• Grumann C, et al. Drug Test Anal 12(8): 1144–1153 (2020). DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750 — datos humanos (n = 2)

• Brandt SD, et al. Drug Test Anal 11(8): 1122–1133 (2019). DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768 — datos animales

• Halberstadt AL, et al. Neuropharmacology 172: 107856 (2020). DOI 10.1016/j.neuropharm.2019.107856; PMID 31756337 — mecanismo de profármaco

• Jurowski K, et al. Arch Toxicol 100: 3091–3110 (2026). DOI 10.1007/s00204-025-04255-1 — predicciones in silico

CAPÍTULO 03

La serie N6-sustituida: activos por sí mismos

AL-LAD (N6-alilo) y ETH-LAD (N6-etilo) — análogos modificados en el nitrógeno aminico que son moléculas farmacológicamente activas por sí mismas, no profármacos.

3.1 — Los compuestos de la serie

En la serie N6-sustituida la modificación afecta al nitrógeno aminico terciario del anillo D:

- **AL-LAD** — 6-alil-6-nor-LSD (grupo alilo en N6);
- **ETH-LAD** — 6-etil-6-nor-LSD (grupo etilo en N6).
- **PRO-LAD** — 6-propil-6-nor-LSD (grupo propilo en N6).

3.2 — No profármacos, sino agonistas autónomos

A diferencia de la serie N1-acilada, los análogos N6-sustituidos **no se convierten en LSD** en el organismo: la sustitución sobre una amina terciaria no es hidrolizable. Son por tanto **activos por sí mismos**, con un perfil receptor propio. Esto tiene dos consecuencias importantes:

- su efecto no es farmacocinéticamente reducible a LSD: los datos de potencia deben interpretarse como la actividad intrínseca de cada molécula;
- sus perfiles de seguridad y metabolismo son **independientes** de los del LSD y no pueden deducirse de ellos.

3.3 — Datos de potencia y seguridad

- **AL-LAD** — datos animales: en el ensayo HTR murino su potencia es aproximadamente el **76% de la del LSD** (ED50 174,9 frente a 132,8 nmol/kg; DOI 10.1002/dta.1985; PMID 27265891), lo que indica un agonismo 5-HT2A solo moderadamente reducido respecto a la molécula progenitora.
- **ETH-LAD** — sin datos humanos controlados. La información disponible procede de modelos preclínicos y de informes no controlados; el principio de precaución exige tratar toda estimación de potencia y seguridad en humanos como incierta.
- **PRO-LAD** — datos animales: en estudios de discriminación farmacológica en ratas sustituye completamente al LSD (~100% de la potencia del LSD, notificado); no hay valor HTR murino consolidado en la literatura.

> **Para recordar**
>
> Serie N6-sustituida = análogos activos por sí mismos, no profármacos; no se convierten en LSD. AL-LAD: potencia HTR ~76% del LSD (datos animales). ETH-LAD: sin datos humanos → máxima cautela en cualquier afirmación.

REFERENCIAS

• Brandt SD, et al. Return of the lysergamides. Part II. Drug Test Anal 9(1): 38–50 (2016). DOI 10.1002/dta.1985; PMID 27265891 — datos animales

• Basargin AG, et al. PNAS 123(38): e2603412123 (2026). DOI 10.1073/pnas.2603412123 — contexto SAR

CAPÍTULO 04

Datos de seguridad en humanos

El mayor conjunto de datos humanos controlados para el LSD — y el vacío de evidencia casi total para cada análogo tratado en esta wiki.

4.1 — LSD: el estudio agrupado en 83 sujetos sanos

El panorama de seguridad humana más sólido del LSD proviene de un análisis agrupado de cuatro estudios cruzados doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo en **83 sujetos sanos** (131 administraciones de dosis única) a **25, 50, 100 y 200 µg** de base LSD (Holze et al. 2021, DOI 10.1007/s00213-021-05978-6 — datos humanos, en entorno clínico controlado). Resultados clave:

Parámetro	Resultado
Efectos adversos comunes	Cefalea, ansia, náuseas, mareo
200 µg — pico de frecuencia cardíaca >100 lpm	25% de los sujetos
200 µg — pico de temperatura corporal >38 °C	34% de los sujetos
Función hepática y renal	Ninguna alteración clínicamente relevante

El panorama general — dentro de un entorno clínico monitorizado — indica que los efectos adversos son predominantemente **simpaticomiméticos agudos** (taquicardia, hipertermia) y **psíquicos** (ansia), sin signos de toxicidad orgánica renal o hepática en las dosis estudiadas (datos humanos).

4.2 — Los análogos: un vacío de evidencias

- **No existen datos clínicos humanos controlados** para ALD-52, 1B-LSD, 1V-LSD, 1cP-LSD, AL-LAD o ETH-LAD.
- Para **1P-LSD** solo existen datos humanos extremadamente limitados (**n = 2**), relativos a la confirmación analítica de que en suero aparece LSD (PMID 32415750) — no un estudio de seguridad.
- La **toxicidad de los análogos** (cardiotoxicidad hERG, riesgo pulmonar, hematotoxicidad, genotoxicidad) se evalúa hoy casi exclusivamente mediante **predicciones in silico**, que son hipotéticas y no pueden sustituir datos experimentales (DOI 10.1007/s00204-025-04255-1).

> **Para recordar**
>
> LSD: el único compuesto de esta wiki con un estudio de seguridad humana genuino (83 sujetos, 25–200 µg; efectos adversos simpaticomiméticos agudos y psíquicos; sin alteraciones renales/hepáticas). Para todos los análogos: sin datos clínicos controlados (solo 1P-LSD n = 2); toxicidad estimada solo in silico.

REFERENCIAS

• Holze F, Caluori TV, Vizeli P, Liechti ME. Psychopharmacology (2021). DOI 10.1007/s00213-021-05978-6 — datos humanos

• Grumann C, et al. Drug Test Anal 12(8): 1144–1153 (2020). DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750 — datos humanos limitados (n = 2)

• Jurowski K, et al. Arch Toxicol 100: 3091–3110 (2026). DOI 10.1007/s00204-025-04255-1 — predicciones in silico

CAPÍTULO 05

Métodos analíticos

Por qué las pruebas económicas de campo no distinguen las lisergamidas — y qué pueden hacer la LC-MS/MS y la RMN.

5.1 — Pruebas inmunocromatográficas y colorimétricas

Las pruebas de campo (tiras inmunocromatográficas; reactivos colorimétricos como el de Ehrlich) se basan en reconocer la **estructura indólica** compartida por todas las lisergamidas. Consecuencia directa: **detectan indoles pero no pueden distinguir el LSD de 1P-LSD, 1V-LSD o los demás análogos**. Un resultado "positivo" señala genéricamente la presencia de una lisergamida, sin identificarla.

5.2 — LC-MS/MS: el estándar de referencia

La cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (**LC-MS/MS**) es el método de referencia: **separa e identifica simultáneamente todos los análogos** (LSD, 1P-LSD, 1B-LSD, 1V-LSD, 1cP-LSD, AL-LAD, ETH-LAD y metabolitos) combinando tiempo de retención, iones precursores y transiciones de fragmentación. Es el método empleado en estudios clínicos y toxicológicos (p. ej. DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750).

5.3 — RMN: caracterización estructural completa

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (**RMN**) proporciona la **caracterización estructural completa** de un nuevo análogo: asignación de todas las resonancias protonicas y de carbono, confirmación de la posición de sustitución (N1 frente a N6), estereoquímica y pureza. Es el método con el que nuevos compuestos como **1B-LSD** se caracterizaron por primera vez en la literatura (DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768).

5.4 — Limitaciones de las pruebas económicas

- **No específicas**: responden a la clase química (indoles), no a la sustancia individual;
- **no cuantitativas**: no distinguen dosis;
- **propensas a falsos positivos/negativos** según la matriz y los interferentes;
- **no indican qué sustancia** está realmente presente — información crucial tanto en toxicología clínica como para la reducción de daños.

> **Para recordar**
>
> Las pruebas rápidas (inmunocromatográficas/colorimétricas) detectan la clase indólica pero no distinguen los análogos. LC-MS/MS = separa e identifica todos los análogos simultáneamente (método de referencia). RMN = caracterización estructural completa (p. ej. 1B-LSD). Las pruebas económicas tienen límites de especificidad y cuantificación.

REFERENCIAS

• Grumann C, et al. Drug Test Anal 12(8): 1144–1153 (2020). DOI 10.1002/dta.2821; PMID 32415750 — aplicación LC-MS/MS

• Brandt SD, et al. Drug Test Anal 11(8): 1122–1133 (2019). DOI 10.1002/dta.2613; PMID 31083768 — caracterización RMN de 1B-LSD