

LA FLECHA DEL TIEMPO CEREBRAL

BASILIO A. KOTSIAS

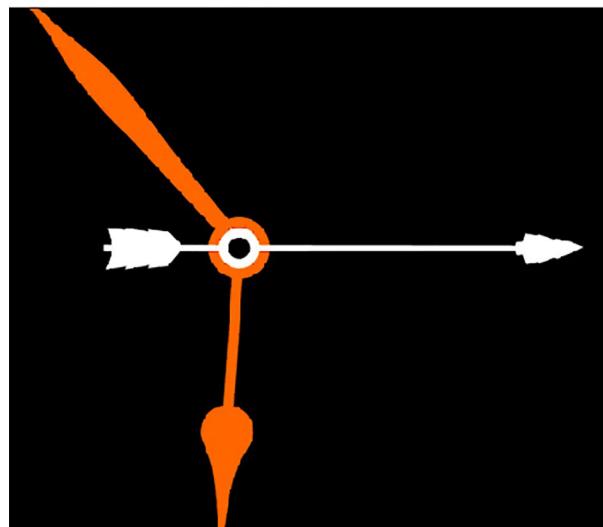
E-mail: kotsias@yahoo.com

Existe una brecha conceptual entre la reversibilidad temporal de las leyes fundamentales de la física –tanto clásica como moderna– y la irreversibilidad observable del universo, de la historia y de los procesos biológicos. Las ecuaciones físicas, con contadas excepciones, son simétricas en el tiempo: tienen el mismo sentido si lo recorremos hacia adelante o hacia atrás. Sin embargo, en la realidad cotidiana, distinguimos sin ambigüedad a un organismo joven de uno envejecido, y nuestra experiencia subjetiva nos permite recordar el pasado, pero no anticipar el futuro. Este enigma ha fascinado a la humanidad durante milenios, aunque no pretendemos abordar aquí sus dimensiones metafísicas, dado que poco podríamos añadir a una cuestión de tal magnitud.

Nuestro objetivo es más acotado y empírico: examinar si el paso del tiempo se inscribe en la dinámica cerebral de manera detectable, y si las respuestas neuronales ante un estímulo exhiben una tendencia a la irreversibilidad. En otras palabras, buscamos determinar si puede demostrarse en forma experimental una direccionalidad temporal intrínseca en la actividad cerebral, capaz de distinguir entre un estímulo y su consecuencia, más allá de una simple correlación entre ambos. Asimismo, exploraremos cómo esta propiedad puede verse alterada bajo condiciones patológicas.

Para avanzar más allá de una descripción superficial, es necesario definir los conceptos y las herramientas analíticas empleadas. Casi un siglo atrás, el astrofísico británico Arthur Eddington (1882-1944) acuñó el término “flecha del tiempo” (Fig. 1), evocando el incesante avance del reloj hacia el futuro –una metáfora de la imposibilidad de

Figura 1 | Analogía de la flecha del tiempo



La figura fue obtenida de <https://www.wired.com/2016/09/arrow-of-time/>

revertir procesos naturales: el vaso que se rompe no puede recomponerse, ni el agua derramada volver a su contenedor. En ese sentido, el tiempo confiere una dirección causal: un orden en el que causa y efecto se distinguen mientras el flujo temporal se escurre en una dirección¹.

El cerebro humano, al igual que todos los sistemas biológicos vivos, opera lejos del equilibrio termodinámico, un estado dinámico y organizado que requiere un flujo constante de energía para mantenerse y generar gradientes, un intercambio constante de materia con el entorno. Esto genera un comportamiento temporalmente asimétrico: las señales eléctricas y químicas no pueden revertirse exactamente para retornar a un estado anterior². Si el flujo de energía se interrumpe por alguna causa, el sistema colapsa

hacia el equilibrio (muerte celular). Un proceso es reversible si se puede reconstruir su inicio a partir del estado final, sin pérdida de energía o información. En contraste, un proceso irreversible está ligado a la llamada “flecha del tiempo”: al retroceder en el tiempo, se pierde información y no es posible recuperar completamente el estado inicial. Este comportamiento es característico de los procesos causales y se relaciona con el aumento de la entropía, una medida del desorden o de la pérdida de información útil en un sistema³.

Visto esto, presentamos estudios realizados mediante resonancia magnética funcional (fMRI), una técnica que permite obtener imágenes correlacionales del cerebro para identificar áreas corticales activadas por determinados estímulos.

No mide en forma directa la actividad eléctrica neuronal, sino que se basa en una estimación indirecta de la actividad postsináptica local, a través de los cambios hemodinámicos y de oxigenación sanguínea que la acompañan. La señal obtenida, denominada BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent) refleja estas variaciones fisiológicas^{4,5}.

Nos detenemos un poco más en esta señal. La activación neuronal inicial produce un aumento del consumo de oxígeno, elevando transitoriamente los niveles de desoxihemoglobina (Hbr). Este incremento es compensado –y sobrecompensado– por un aumento del flujo sanguíneo cerebral local, que restablece e incluso invierte la proporción entre oxihemoglobina (Hb) y Hbr, de modo que la relación Hb/Hbr se incrementa. Aunque los cambios de flujo son pequeños (aproximadamente del -2% al +3% respecto al nivel basal), resultan suficientes para ser detectados: la Hbr es paramagnética y, por lo tanto, disminuye la intensidad de la señal registrada por las bobinas del equipo. Así, su reducción durante la activación neuronal genera un aumento relativo en la señal BOLD que se asemeja a una campana asimétrica. Estas variaciones se traducen en mapas codificados por colores, donde la magnitud de la señal refleja el nivel relativo de activación cerebral.

Ahora pasemos a los experimentos. Hace un par de años, Bolton et al.⁶ analizaron series temporales de fMRI para identificar causalidad

efectiva entre regiones cerebrales, superando las limitaciones de las correlaciones simétricas que no permiten inferir dirección temporal. Utilizaron datos del *Human Connectome Project* (HCP)⁷, analizando registros de 100 participantes sanos, tanto en estado de reposo como durante diversas tareas cognitivas: movimiento, lenguaje, emoción, toma de decisiones y otras. El artículo es complejo, basado en extensos trabajos estadísticos, con algunas limitaciones y “peros” y por eso desglosamos solo una parte del mismo para entender la idea básica de sus autores.

El equipo introdujo una métrica τ (tau) diseñada para cuantificar la irreversibilidad temporal de las señales neuronales, es decir, la medida en que la dinámica cerebral exhibe una direcciónalidad intrínseca en el tiempo. Este parámetro se basa en comparar cómo una señal se ajusta a un modelo específico que captura la respuesta hemodinámica en dos direcciones: hacia adelante (tiempo real, pasado hacia el futuro) y hacia atrás (tiempo invertido, del futuro al pasado). Calcularon la diferencia entre los errores de la curva teórica y los experimentales (residuos) en ambas direcciones temporales.

Un valor de τ distinto de cero indica una ruptura de simetría temporal y, por tanto, una dirección preferente en la propagación de la actividad neuronal. Si el modelo en la dirección natural del tiempo es “más no gaussiano” quiere decir que hay estructura, hay información, hay una flecha del tiempo, es una fuente de causalidad. Lo opuesto, es un sumidero- recibe órdenes- si el modelo deja menores residuos al ajustarse con la temporalidad invertida, la señal parece más “predecible” desde el futuro que desde el pasado. Repitiendo este cálculo para cada región y cada participante, se obtienen mapas de τ , que muestran qué zonas del cerebro tienden a originar flujos de información (fuentes, “la información brota”) y cuáles tienden a recibirlas (sumideros).

Durante las tareas cognitivas, los autores hallaron flujos causales que van más allá de simples respuestas estímulo-respuesta. Así en general las áreas sensoriales primarias suelen comportarse como sumideros: reciben información del entorno, y las áreas asociativas o prefrontales tienden a ser fuentes: generan predicciones, órdenes o modulaciones hacia otras áreas.

Por ejemplo, al ejecutar un movimiento voluntario de la lengua frente a un estímulo visual, observaron que:

- La corteza visual (VIS24) actúa como sumidero ($\tau < 0$), al recibir y procesar el estímulo entrante.

- La información se propaga hacia la corteza prefrontal (PFC13), que desempeña funciones de planificación motora.

- Finalmente, la señal fluye hacia áreas somatomotoras (SM14 y SM12), que actúan como fuentes causales ($\tau > 0$) en la ejecución del movimiento.

Estos hallazgos evidencian una dinámica jerárquica y direccional del procesamiento cerebral, de fuentes predictivas a sumideros sensoriales, en un ciclo de inferencia continua en la que la causalidad no se distribuye de forma uniforme, sino que sigue patrones funcionales específicos a la tarea y al estado mental. Más atrás aclaramos que este trabajo tenía algunos "peros" y nos detenemos en uno. En algunas tareas solicitadas a las personas estudiadas, en el esquema social (donde el sujeto interpreta o predice conductas, intenciones o emociones de otros) hallaron una tau negativa y los autores, sorprendidos por este resultado, sugieren problemas metodológicos o que el modelo no es el adecuado porque, al invertir la secuencia temporal, el modelo detecta más "orden" en la dirección inversa, lo cual no debería suceder en un sistema biológico real.

Hay más información, y pensamos que muy importante, porque los datos y forma de interpretación que hemos visto recibieron un apoyo luego que Cruzat et al.⁸ demostraran que los enfermos de Alzheimer tienen una pérdida significativa de irreversibilidad temporal en su actividad espontánea, tanto en EEG (electroencefalograma) como en fMRI, comparados con controles mayores sanos, disminuyendo su capacidad de procesamiento activo y complejidad funcional, adaptándose menos al entorno y con rigidez cognitiva. Se acerca a la etapa final de un organismo, el cerebro pierde su capacidad de mantener la actividad lejos del equilibrio. Algo similar ocurre en la anestesia o sueño profundo donde los procesos tienden a ser simétricos, el tiempo va y viene, pierde su direccionalidad^{2,6,7}.

Es posible que el análisis de las señales BOLD sean potenciales marcadores de la salud cere-

bral, aunque algunas consideraciones, además de su implementación y costo, son necesarias para ponerla en su más justo valor y utilidad. Sin apelar a los extremos; la fMRI no es una lectora de la mente ni una neofrenología, se caracteriza por una alta resolución espacial (del orden de milímetros) y una resolución temporal baja (en la escala de segundos). Como ya hemos expuesto, el método se basa en detectar una "huella" estadística de la irreversibilidad temporal, próxima a la idea de la "flecha del tiempo". Permite expandir el conocimiento sobre la fisiología cerebral, pero exige un cuidadoso control de las numerosas variables que pueden afectar el flujo sanguíneo y la relación hemoglobina-desoxihemoglobina⁹ sin olvidar que la actividad cerebral puede estar influida por numerosos factores en paralelo, que no son necesariamente observables. Los análisis convencionales de las señales BOLD en la fMRI no distinguen si una región cerebral causa un signo o síntoma, si lo compensa o se trata de una asociación. Por ejemplo, la amígdala cerebral activada en las personas con ansiedad no implica *per se* que sea la causante de ese cuadro, ya que otras situaciones la pueden provocar¹⁰. Esta limitación metodológica es importante y puede explicar en parte el bajo éxito de convertir tantos hallazgos en intervenciones clínicas, la denominada deuda de las neurociencias^{11,12}. Medicina (Buenos Aires) se ha referido hace unos años a esta deuda en un *Caveat lector*¹³.

En línea con esta idea, la Fuente et al.² completaron con análisis estadístico los registros electrocorticográficos en monos macacos registrados por Yanagawa y col.¹⁴. Concluyen que un sentido preferente del tiempo está presente en la actividad cerebral durante estados conscientes, y que esa irreversibilidad temporal decrece en estados inconscientes, como el sueño profundo o la anestesia. Esto sugiere que más allá de "experimentar" el tiempo, el cerebro podría estar generando internamente esa dirección del tiempo mediante su dinámica no-equilibrada, y que dicha dirección temporal podría ser un sello del procesamiento consciente. "Sacándole punta al lápiz", la flecha del tiempo cerebral no es solo una consecuencia física, sino la condición de posibilidad para la conciencia temporal. ¿Requerirá la conciencia una estructura temporal orientada? No lo sabemos y tampoco tenemos

idea de dónde radica, solo que la perdemos al dormirnos y que la recuperamos al despertarnos.

Es dable que los resultados analizados aquí, cambien o no se validen en el futuro, pero de todas maneras permiten demorarse en una de las preguntas más complejas en la biología: ¿cómo es por dentro este ingenio de una complejidad extraordinaria, tan vasta que nos parece *a priori*, más allá de nuestra comprensión? Nuestro cerebro investigando cómo funciona a sí mismo.

Tememos al *in incerta vagatur* (vaga en la incertidumbre), apelando a demasiadas especulaciones. Quizás, no estamos formulando las preguntas pertinentes, o no correspondan hacerlas de esta manera, o nos falten las palabras necesarias con las limitaciones de nuestro intelecto y la forma sesgada de ver el mundo y su realidad. ¿Acaso no nos dicen que una partícula subatómica puede estar en superposición de múltiples posiciones posibles? ¿Y cómo la imaginamos? ... y andan por ahí.

Bibliografía

1. Coveney P, Highfield R. *The arrow of time*. New York: Ballantine Books, 1990.
2. de la Fuente LA, Zamberlan F, Bocaccio F, et al. Temporal irreversibility of neural dynamics as a signature of consciousness. *Cereb Cortex* 2023; 33:1856-65.
3. De Vito EL. La medicina “al borde del caos”. vida, entropía y complejidad. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 45-54.
4. Handwerker DA, Ollinger JM, D'Esposito M. Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage* 2004; 21:1639-51.
5. Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453: 869-78.
6. Bolton TAW, Van De Ville D, Amico E, Preti MG, Liégeois R. The arrow-of-time in neuroimaging time series identifies causal triggers of brain function. *Hum Brain Mapp* 2023; 44: 4077-87.
7. Human Connectome Project. En: <https://www.humanconnectome.org>; consultado septiembre 2025.
8. Cruzat J, Herzog R, Prado P, et al. Temporal irreversibility of large-scale brain dynamics in alzheimer's disease. *J Neurosci* 2023; 43: 1643-56.
9. Clement P, Mutsaerts H-J, Václavů L, et al. Variability of physiological brain perfusion in healthy subjects - A systematic review of modifiers. Considerations for multi-center ASL studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018; 38: 1418-37.
10. Ressler KJ. Amygdala activity, fear, and anxiety: modulation by stress. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 1117-9.
11. Etkin A. Addressing the causality gap in human psychiatric neuroscience. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 3-4.
12. Siddiqi SH, Kording KP, Parvizi J, Fox MD. Causal mapping of human brain function. *Nature Rev Neurosci* 2022; 23: 361-75.
13. Datos y Novedades. La deuda de las neurociencias. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 262.
14. Yanagawa T, Chao, ZC, Hasegawa N, Fujii N. Large-scale information flow in conscious and unconscious states: an ECoG study in monkeys. *PLoS One* 2013; 8: e80845.