
Informe de Práctica Profesional I

Medición de la fuerza de membrana ejercida por una célula

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA
PRÁCTICA PROFESIONAL I - EL-4115

ESTUDIANTE: MATÍAS CARVAJAL PÉREZ
SUPERVISOR: CARLOS NAVARRO CLAVERÍA
CURSO: PRÁCTICA PROFESIONAL I - EL-4115
ORGANIZACIÓN: LABORATORIO DE ANÁLISIS DE
IMÁGENES CIENTÍFICAS SCIAN-LAB
FECHA: 21 DE JUNIO DE 2024
FONDECYT: 1211988 - 3220832

Resumen Ejecutivo

El presente documento detalla el desarrollo de la Práctica Profesional I, realizada en el Laboratorio de Análisis de Imágenes Científicas (SCIAN-Lab, www.scian.cl) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, durante el período diciembre 2023 - marzo 2024. El principal objetivo de la práctica consistió en el diseño de un programa para analizar la migración de células tumorales y, en particular, la fuerza mecánica que ejercen sobre su ambiente durante su desplazamiento. Con este fin, se utilizan miscelas de aceites biocompatibles (*droplets*), que actúan como sensores de fuerza al ser impactadas y deformadas por las células.

En el contexto descrito, la práctica tuvo como primera misión desarrollar un software para estimar la tensión interfacial de una *droplet*, necesaria para el cálculo de las fuerzas. Para ello, se contaba con apoyo bibliográfico y códigos no efectivos, provenientes de trabajos anteriores. Con esto, se desarrolló el primer programa llamado **SCIAN-Drop**, que calcula la tensión de una gota colgante (*Pendant Drop*) mediante análisis de imágenes. Una vez concretado esto, la práctica se abocó al objetivo de la medición de las fuerzas celulares.

Además de la tensión, el cálculo de las fuerzas ejercidas por una célula necesitó cuantificar las deformaciones que sufre una droplet en el proceso. Este dato se obtiene a partir de la curvatura promedio en cada punto de la superficie. Para ello, se generó un modelo tridimensional de la superficie de la gota (*malla*), a partir de imágenes segmentadas de esta. Posteriormente, se creó un segundo programa llamado **SCIAN-Force**, que analiza la malla de una *droplet* y aproxima las fuerzas ejercidas sobre cada deformación.

En síntesis, se generó un método completo de medición de fuerzas, que puede ser aplicado al análisis de migración celular. Este trabajo requirió realizar una investigación en tópicos de *Física*, *Geometría Diferencial*, *Modelado Poligonal*, *Matemática*, *Biología* y *Medicina*. Por otro lado, se requirió aplicar diversos conocimientos del área de la Ingeniería Civil Eléctrica, como lo son el procesamiento y análisis de imágenes, junto al desarrollo tecnológico orientado a software. Gracias a esto, fue posible aportar con datos cuantitativos en la investigación médica del cáncer, siendo esto de gran interés para la sociedad y la carrera.

También, durante la experiencia se lograron adquirir y mejorar distintas habilidades como la comunicación profesional, a través de las reuniones semanales; el trabajo interdisciplinario, entre la ingeniería y las ciencias de la salud; la innovación, al crear nuevos productos para satisfacer los objetivos de la práctica; el auto-aprendizaje, al tener que documentar todo el trabajo; y el trabajo en equipo, al tener un primer acercamiento al ambiente laboral.

Por último, se entregó al laboratorio los resultados antes mencionados: SCIAN-Drop, software para calibrar tensión interfacial mediante la técnica de *Pendant Drop*; SCIAN-Force, programa para el cálculo de fuerzas sobre una superficie; y una metodología completa y documentada para la medición de fuerzas. Con lo anterior, se logró cumplir los objetivos de la práctica y se tuvo una experiencia enriquecedora para la formación profesional.

Índice de Contenidos

1. Introducción	1
2. Organización	2
3. Marco Teórico	2
3.1. Tensión Interfacial de una Gota	2
3.2. Gotas como Sensores de Fuerza	3
4. Trabajo Realizado	6
4.1. Herramientas	6
4.2. Responsabilidades y Metodologías	6
4.3. Tareas y Actividades	7
4.3.1. SCIAN-Drop	7
4.3.2. SCIAN-Force	10
4.3.3. Documentación	12
5. Relaciones Laborales	13
6. Conclusiones	13
6.1. Aprendizajes	14
6.2. Formación de la Carrera	14

Índice de Figuras

1. Mezcla de aceite con agua [7].	1
2. Valores geométricos en una gota colgante.	3
3. Curva $r(y)$ derecha de la superficie.	3
4. Esquema de una gota en dos condiciones experimentales.	4
5. Esquema de las curvaturas principales. k_1 y k_2 serían la mínima y máxima curvatura (las principales), N el vector normal y X_1 , X_2 vectores unitarios [17].	4
6. Mallas triangulares de superficies tridimensionales [17].	4
7. Valores de interés para calcular el laplaciano [20].	5
8. Extracción de un tetraedro desde una malla triangular.	5
10. Proceso llevado a cabo con anterioridad en el laboratorio.	7
11. Ventana de la aplicación antigua.	7
12. Ventana para obtener el ROI en que se encuentra la gota.	7
13. Gota colgante, con sus bordes detectados.	8
14. Programa SCIAN-Drop, desarrollado en la Práctica.	9
15. Cortes de dos <i>stacks</i> correspondientes al mismo experimento. Imágenes segmentadas manualmente y capturadas con Spinning Disk por K. Palma y F. Valdés.	10
16. Reconstrucción 3D en IDL a partir de imágenes en 2D.	10
17. Comparativa entre ambos métodos de reconstrucción para una malla de superficie de una droplet.	11
18. Visualización de la presión anisotrópica con distintos métodos de curvaturas	12
19. Ventana resultante tras usar dos de los métodos.	12
20. Programa SCIAN-Force, desarrollado en la Práctica.	12

Índice de Tablas

1. Introducción

La Práctica Profesional se desarrolló en el laboratorio SCIAN-Lab, focalizado en un experimento diseñado previamente. La principal motivación para elegir este entorno fue el profundo interés en el campo de la biología. Desde el inicio de la carrera, se tuvo el objetivo de involucrarse en un ambiente que integrara las ciencias de la salud y la ingeniería. Por lo tanto, la oportunidad de trabajar en este laboratorio representó el cumplimiento de una meta personal largamente deseada. Además, el estudio abordaba un problema de salud que afecta a la sociedad, por lo que fue un agrado contribuir a su investigación.

El *cáncer*, es un conjunto de enfermedades donde las células normales del cuerpo humano se transforman en células tumorales. En el año 2020, esta enfermedad fue responsable de casi 10 millones de defunciones y se le considera la principal causa de muerte en el mundo [1]. Una de sus características más importantes es el proceso de *metástasis*, en donde “las células que conforman el tumor son capaces de migrar e invadir tejidos adyacentes” [2]. Este proceso afecta distintos tejidos y órganos, empeorando la condición de los pacientes y el pronóstico de la enfermedad. Resulta de vital importancia e interés analizar este proceso y lograr cuantificar las características que distinguen la capacidad migratoria de las células. En este contexto, se escogió estudiar y evaluar las fuerzas mecánicas ejercidas por la membrana de las células tumorales durante su desplazamiento.

Existen variadas técnicas que permiten evaluar cuantitativamente las fuerzas mecánicas sobre una célula. Por ejemplo, la microscopía de fuerza atómica [3], las pinzas ópticas [4], la aspiración con micropipetas [5], entre otras. Sin embargo, las técnicas antes mencionadas resultan invasivas y de manipulación directa, lo cual no permite evaluar el proceso de migración sin intervenciones. Es por ello que en el laboratorio se planteó el uso de *miscelas de aceite biocompatible como transductores indirectos de fuerza*, denominadas *droplets*, método basado en el propuesto por Campàs et al. [6]. La principal ventaja de esta técnica es que no necesita manipular directamente el sistema en observación, a diferencia de las otras.

Este método permite calcular la fuerza aplicada sobre una *droplet* midiendo las *deformaciones* que sufre en su superficie producto del contacto con una célula migratoria. Para ello, uno de los parámetros indispensables es la *tensión interfacial* existente en la superficie de contacto (o interfaz) entre dos fluidos de distinta densidad. Esta propiedad es propia de los líquidos y les permite resistir fuerzas que se le apliquen. Se origina, gracias a la mayor cohesión que se genera entre las moléculas en la superficie del líquido [7]. Es posible verla, por ejemplo, al agitar una mezcla de aceite con agua, donde se forman momentáneamente pequeñas gotas de aceite o miscelas, como se muestra en la Figura 1.

Dado que, combinaciones de distintos líquidos tendrán tensiones interfaciales distintas, es necesario calibrar para calcular la tensión interfacial de las *droplets* que se utilizarán en los experimentos [8]. Para ello, existen distintas metodologías y en el laboratorio se optó por el método de “*pendant drop*” propuesto por Lucio et al. [8]. Este, consiste en tener la gota de aceite colgando de una aguja en un medio específico. Luego, a través de la geometría formada por la gota, se calcula la tensión en su superficie. Una de sus ventajas, además de su precisión, es que depende solo de la imagen y valores conocidos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se definieron dos objetivos para la práctica: (i) **Obtener la tensión interfacial de la gota**, dada una imagen de ella, aplicando el “*Pendant drop method*” [8]; (ii) **Obtener la fuerza ejercida por una célula sobre la superficie de una *droplet***, dado un conjunto de imágenes tridimensionales (desde ahora llamados *stacks*), utilizando el “*Biocompatible droplets method*” [6]. Estos métodos se verán en más detalle en las secciones 3.1 y 3.2.



Figura 1: Mezcla de aceite con agua [7].

2. Organización

El Laboratorio de Análisis Científico de Imágenes (SCIAN-Lab) pertenece al Programa de Biología Integrativa PIB, del Instituto de Ciencias Biomédicas ICBM de la Facultad de Medicina. SCIAN-Lab es también parte de un Instituto Milenio: el Biomedical Neuroscience Institute BNI (www.bni.cl), formado por investigadores y estudiantes de la misma facultad. En el laboratorio, se desarrollan herramientas matemáticas y algoritmos computacionales para acceder a características dinámicas, morfológicas y topológicas de experimentos en contextos biofísicos, biológicos o médicos; por lo que tiene un enfoque interdisciplinario.

Su misión y sus objetivos están alineados con los valores de la Universidad, buscando contribuir al desarrollo social con pluralismo, respeto, alta calidad y diversidad. En particular, el laboratorio se centra en la investigación, el desarrollo y el diseño de nuevos servicios conectando las ciencias de la computación, ingeniería, biología y salud, para innovar en beneficio de la sociedad. Esta misión se puede ver en más detalle en el sitio web del Centro de Informática Médica y Telemedicina CIMT (cimt.uchile.cl), unidad especial de la que SCIAN-Lab también forma parte.

Por último, el proyecto en el cual se trabajó forma parte del FONDECYT 1211988 “High Performance Microscopy and Medical Imaging: Forces, Data and Artificial Intelligence for Biomedical and Medical Research” y FONDECYT 3220832 “User-driven Trainable Model Refinement with Geometric Features of Cellular Aggregates in Biomedical Microscopy Images”, lo cual enfatiza su contribución con el avance científico, la innovación y la sociedad.

3. Marco Teórico

3.1. Tensión Interfacial de una Gota

Dentro de los objetivos propuestos, el primero de ellos se centró en la obtención de la **tensión interfacial**, propiedad que se produce en la interfaz de dos medios líquidos, denotada como γ . En particular, si uno de los medios fuera aire, la llamamos tensión superficial [9]. Para la obtención de γ , se utilizó el método de *Pendant Drop* o *Gota Colgante*, que consiste en determinar este parámetro a través de una gota colgando de una aguja en un medio determinado. Para la aplicación del método, es importante definir el *Número de Bond* (denotado β o Bo) según la Ecuación 1 [10, p. 119],

$$\beta \equiv \frac{\Delta \rho g R_0^2}{\gamma} \quad (1)$$

$\Delta \rho$ corresponde a la diferencia de densidades del medio y la gota, g es la aceleración de gravedad (siendo su valor global medio de 9.8m/s^2 [11]) y R_0 el radio de curvatura en el punto inferior de la gota (llamado *apex*). Este radio, también puede verse como el círculo inscrito en la gota más grande que pasa por el *apex*. La importancia de este número, y la razón de definirlo, recae en su aparición en el sistema de ecuaciones diferenciales que representa el perfil de la gota colgante, la cual es derivada de la ley de Young-Laplace [12], tal como se muestra en la Ecuación 2.

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial S} &= 2 - \beta Y - \frac{\sin(\phi)}{X} \\ \frac{\partial X}{\partial S} &= \cos(\phi) \\ \frac{\partial Y}{\partial S} &= \sin(\phi) \end{aligned} \quad (2)$$

Las variables a utilizar son mostradas en la Figura 2, donde X, Y y S corresponden a $x/R_0, y/R_0$ y s/R_0 respectivamente. Sumado a esto, es posible definir la variable $\sigma = D_S/D_E$ (D_E corresponde al mayor ancho de la gota, mientras que la altura de D_S es igual a D_E), la cual se puede obtener para cualquier gota de perfil conocido. Luego, dado un número de Bond β , en virtud de la Ecuación 2, es factible conseguir pares de puntos (x, y) que representen el perfil de la gota. Entonces, con estas coordenadas se tendría un valor representativo de σ y, por ende, una relación con β tal que, $\beta = \hat{\beta}(\sigma(x, y))$ con $\hat{\beta} : (0, 1) \rightarrow \mathbb{R}$ una función. Como resultado, se genera un método para obtener el valor de γ de manera geométrica, mostrado a continuación en la Ecuación 3

$$\gamma = \frac{\Delta \rho g R_0^2}{\beta(\sigma)}. \quad (3)$$

Otros valores de interés para el análisis de la gota colgante son el *número de Neumann* Ne y el *número de Worthington* Wo . El primero, sirve como criterio para determinar la precisión del análisis de la forma de la gota [13], mientras que el segundo, caracteriza la precisión de la medición: cuanto más cercano es el valor de Wo a 1, más exacta es la tensión interfacial [14]. Sus valores vienen dados por la Ecuación 4 [13].

$$Wo = \frac{\Delta \rho g V_d}{\pi \gamma D_n} \quad \text{y} \quad Ne = \frac{\Delta \rho g R_0 h}{\gamma} \quad (4)$$

V_d es el volumen real que tiene la gota, D_n es el ancho de la aguja y H es la altura de la gota. D_n en la mayoría de los casos es conocido, mientras que h es un parámetro fácilmente obtenible. En cambio, V_d puede ser obtenido a través de una función, $r(y) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, que representa un lado del perfil de la gota, como se muestra en la Figura 3. Utilizando la integral de la Ecuación 5 [15], donde a y b son los puntos máximos y mínimos que toma y , es posible estimar el volumen generado por la curva $r(y)$ al rotar por el eje y .

$$V_d = \pi \int_a^b r(y)^2 dy \quad (5)$$

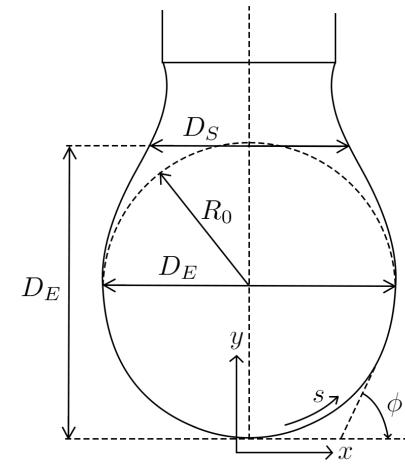


Figura 2: Valores geométricos en una gota colgante.

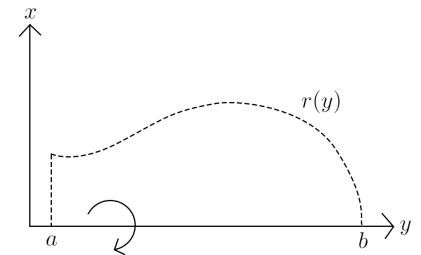


Figura 3: Curva $r(y)$ derecha de la superficie.

3.2. Gotas como Sensores de Fuerza

En este proyecto, el término **fuerzas** se referirá a una presión indistintamente. Dicho esto, considerando una miscela de aceite sumergida en un medio acuoso, se espera dicha *droplet* tome una forma esférica al ser prácticamente incomprensible. Así, existirá una diferencia de presión entre ambos fluidos, dada por la *Presión de Laplace* (Ecuación 6), dependiente de la tensión interfacial γ y el radio R de la gota [10, p. 7].

$$\Delta p = 2 \frac{\gamma}{R} \quad (6)$$

En este caso, la presión será *isotrópica* (igual en cualquier punto de la superficie). En cambio, si se ejerciera una presión externa sobre un sector de la *droplet*, esta se deformaría, produciendo una presión *anisotrópica* (no homogénea). Es posible determinar esta fuerza a través de la ecuación 7, correspondiente al estrés normal anisotrópico que sufre la gota en un punto q de la superficie, siendo $H(q)$ la curvatura promedio en él [6].

$$\delta \sigma_{nn}(q) = 2\gamma \left(H(q) - \frac{1}{R} \right) \quad (7)$$

El experimento consiste en tener un medio acuoso con células y *droplets*, sobre una superficie porosa, que tendrá del otro lado un incentivo para que la célula quiera atravesarla (simulando la migración), chocando y en consecuencia deformando alguna *droplet* en el proceso. En la Figura 4.a, se muestra una gota de control sin impactos, es decir, está en estado isotrópico. En cambio, en la Figura 4.b se ve la situación anisotrópica, donde las células (verde) impactan una *droplet* (morado) intentando migrar, aplicando una fuerza (celeste) sobre su superficie.

Entonces, se podría decir que la presión de interés es anisotrópica, siendo importante calcular las curvaturas promedio H (que cuantifican las deformaciones de la gota) para cada punto. Ecuación 8 con k_1 y k_2 las curvaturas principales [16, p. 146].

$$H(q) = \frac{k_1(q) + k_2(q)}{2} \quad (8)$$

Las curvaturas principales se pueden definir como el valor máximo y mínimo de las curvaturas normales, correspondientes al largo de la proyección de la segunda derivada [16, p. 16] de una curva, en la normal a la superficie [16, pp. 141 - 144]. Lo anterior se puede ver en la Figura 5, donde X_1 y X_2 son vectores unitarios; N la normal a la superficie; k_q el valor mínimo de las curvaturas; y k_2 la mayor. En particular, $1/k$ corresponde al radio de la circunferencia aproximada al punto.

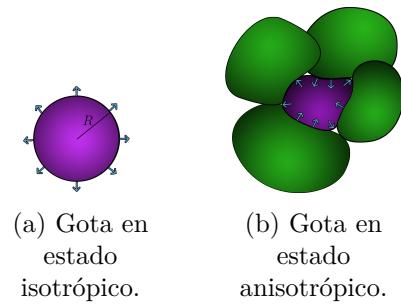


Figura 4: Esquema de una gota en dos condiciones experimentales.

de la superficie, definida como en la

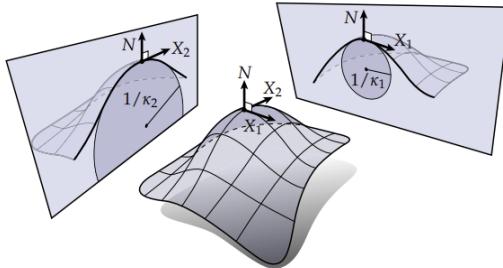


Figura 5: Esquema de las curvaturas principales. k_1 y k_2 serían la mínima y máxima curvatura (las principales), N el vector normal y X_1, X_2 vectores unitarios [17].

Teóricamente, existen diversas fórmulas para la obtención de estas curvaturas, por ejemplo la presentada por do Carmo teniendo una parametrización del tipo $\alpha(u, v) = (u, v, h(u, v))$ [16, p. 163]. Otras, utilizan la *segunda forma fundamental II*, matriz que está íntimamente relacionada con las normales de la superficie (en particular, su diferencial), cuyos autovalores corresponden a las curvaturas principales [16, pp. 153-156]. El problema principal de estos cálculos, es que muchas veces no se tiene una parametrización de la superficie. Durante este trabajo se tendrán objetos representados a través de una *malla triangular* de superficie, conformada por caras y vértices como se muestra en la Figura 6 (por ejemplo, la malla izquierda tiene 4 vértices y caras).

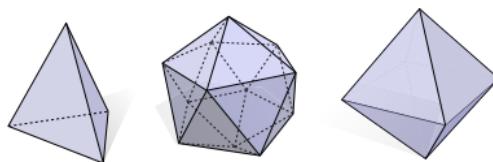


Figura 6: Mallas triangulares de superficies tridimensionales [17].

Esta representación, al ser discreta y limitada, provee dificultades para hallar las curvaturas con métodos típicos. Existen distintos algoritmos discretos que permiten aproximar las curvaturas promedios, por ejemplo utilizando los largos y ángulos formados entre las caras adyacentes a un punto, como muestra Crane en sus lecturas [18] [19]. También, el mismo autor señala el cálculo a través del *operador de Laplace* (o *laplaciano*), cuya versión continua y discreta se puede ver en la Ecuación 9 y 10 respectivamente.

$$\nabla^2 f(x, y, z) \equiv \frac{\partial^2}{\partial x^2} f(x, y, z) + \frac{\partial^2}{\partial y^2} f(x, y, z) + \frac{\partial^2}{\partial z^2} f(x, y, z) \quad (9)$$

$$\nabla^2 f_i \equiv \frac{1}{2A_i} \sum_{j \in \mathcal{N}(i)} (\cot \alpha_{ij} + \cot \beta_{ij})(f_j - f_i) \quad (10)$$

$f(x, y, z) : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ es una función dos veces diferenciable en el punto $(x, y, z) \in \mathbb{R}^3$, f_i es su versión discreta, es decir, una sucesión de valores (f_i) definida en \mathbb{R}^3 , $\forall i \in \mathbb{N}$; α_{ij} y β_{ij} son los ángulos opuestos al vector $f_i - f_j$ en cada triángulo respectivo (como se muestra en la Figura 7); A_i es un área alrededor del vértice i ; y $\mathcal{N}(i)$ es el conjunto de todos los puntos j vecinos al punto i , vale decir, aquellos puntos con los que comparte al menos una cara. Con esto en cuenta, sería posible definir H como en la Ecuación 11, según detalla Meyer *et al.*, describiendo además la obtención del área A_i [21]. Notar que $p_i \in \mathbb{R}^3$ es el vector correspondiente al vértice i .

$$H_i = \nabla^2 p_i \quad (11)$$

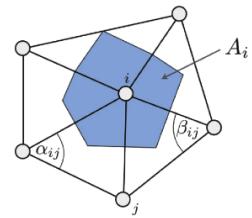


Figura 7: Valores de interés para calcular el laplaciano [20].

Sin embargo, es menester un método acorde a la Ecuación 8, que pueda asegurar un correcto valor teórico del estrés normal. Uno de los primeros algoritmos que permiten esto es el propuesto por Taubin [22], el cual se centra en estimar el tensor de curvaturas a través de las curvaturas normales, cuyos valores propios son las curvaturas principales. Un algoritmo más refinado y robusto es diseñado por Rusinkiewicz [23], el cual se centra en aproximar H a través de parametrizaciones locales en cada triángulo (una analogía discreta a la teoría continua). Su implementación está detallada en el *paper* del autor, junto a su código en C++, parte de la librería *trimesh2* creada por él mismo disponible en su [página web](#). Es importante destacar que este trabajo define las curvaturas positivas como superficies convexas.

Por otro lado, aún resta determinar el radio R que tenía la gota originalmente. Como el volumen de la gota no debiera variar, un método para hallar este parámetro es usar la fórmula del volumen de una esfera (Ecuación 12). Notar que, V es el volumen actual que tiene la gota.

$$R = \left(\frac{3}{4\pi} V \right)^{\frac{1}{3}} \quad (12)$$

Por último, una malla tridimensional se puede interpretar como un gran conjunto de tetraedros, tal como se ve en la Figura 8. Cada uno de ellos tendrá un origen en común d y vértices a, b y c . Luego, la Ecuación 13 describe una forma de calcular el volumen de esta figura [24], con los vectores conocidos.

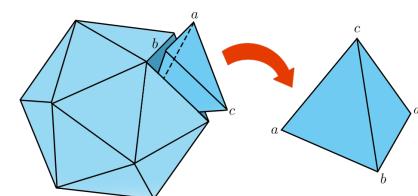


Figura 8: Extracción de un tetraedro desde una malla triangular.

$$V = \frac{1}{6} | (a - d) \cdot [(b - d) \times (c - d)] | \quad (13)$$

En particular, tomando $d = (0, 0, 0)$ como punto común y calculando el volumen generado por cada cara, se tendría que el volumen total correspondería a la suma de todos estos volúmenes anteriores. Con esto, se obtienen todos los parámetros de interés para tener el estrés normal anisotrópico.

4. Trabajo Realizado

En función de los objetivos de la práctica, se definieron dos tareas principales de largo plazo: (i) la creación de un software para medir la tensión interfacial de una gota colgante, mediante el procesamiento de una imagen de ella; (ii) el diseño de un programa capaz de obtener el estrés normal sufrido por una gota, dado un *stack* de imágenes correspondientes a cortes ópticos a través del eje z. Cabe notar que este último programa requiere como parámetro de entrada la salida del primero y, por ende, se deben aplicar en orden.

4.1. Herramientas

Teniendo en cuenta que, el objetivo principal es desarrollar un software, es importante tener un lenguaje de programación claro, junto a todos los demás instrumentos para su integración. Se escogió el lenguaje **Python**, dado que tiene una sencilla sintaxis, con diversas *librerías* de utilidad (también llamadas bibliotecas, que corresponden a una colección de códigos desarrollados previamente) y una vasta documentación. Además, se trabajó con el *Entorno de Desarrollo Integrado* (IDE) *PyCharm*, que permite trabajar fácilmente en una interfaz [25].

Con lo anterior, se llevó a cabo el desarrollo básico, pero en ciertos casos fue necesario la utilización de otros programas. Entre estos, se encuentran: *ImageJ (Fiji)* (imagej.net), desarrollado en **Java** para el procesamiento de imágenes; *OwnCloud*, para alojar archivos de interés en línea; e *IDL (the Interactive Data Language)*, para el análisis y visualización de datos. En particular, el laboratorio tiene la herramienta *SCIAN-Soft* (github.com/scianlab), que tiene muchas funcionalidades relacionadas con el área de imágenes (como la reconstrucción en tres dimensiones), desarrollada en IDL. Por último, también se utilizaron programas de ofimática como *Microsoft Excel*, *Adobe Photoshop*, entre otros.



(a) Lenguaje de programación Python.



(b) PyCharm IDE.

4.2. Responsabilidades y Metodologías

Se acordó trabajar 45 horas semanales, de manera remota y presencial. En la práctica, la mayoría de las horas de trabajo fueron desarrolladas en el laboratorio, siendo éste un entorno de trabajo óptimo, con un clima agradable y bastante apoyo. Además, semanalmente se realizaron reuniones con todo el equipo del proyecto disponible. Toda la información quedó respaldada a través de fuentes confiables como artículos científicos y repositorios, mostradas en las referencias.

En los reportes semanales, se presentó y evaluó el avance; y se planificaron las semanas siguientes. El formato que tenían los reportes fue de presentación, llevándose a cabo en la plataforma *Canva* para que fuera atractivo y ordenado. Los reportes están disponibles en el siguiente [enlace](#).

Considerando que el trabajo tuvo un carácter interdisciplinario, fue necesario una comunicación efectiva para ambas áreas involucradas, la ingeniería y la biología. También, se necesitó aprender de manera continua sobre los distintos tópicos que eran abordados en el proyecto. Esto propició una continua lectura de artículos y libros científicos, como se puede ver en las referencias de este mismo trabajo. Por último, los resultados implementados fueron documentados, permitiendo así ser usado por otras personas, independientemente de su especialidad.

4.3. Tareas y Actividades

4.3.1. SCIAN-Drop

Al comienzo de la práctica, existía una versión del primer programa, elaborado por un estudiante y posteriormente mejorado por otro. Por otro lado, se tenía conocimiento previo del software llamado OpenDrop, disponible en su [Repositorio de GitHub](#), el cual permite la medición de la tensión de una gota colgante. Entonces, la primera tarea encomendada fue **revisar y analizar el programa antiguo y el disponible en internet**. Después de examinar el primero, se concluyó que no era lo suficientemente funcional, presentando demasiadas fallas de escritura que no permitieron su ejecución. Aun así, se obtuvo un bosquejo de cómo era su funcionamiento, tal como se detalla en la Figura 10.

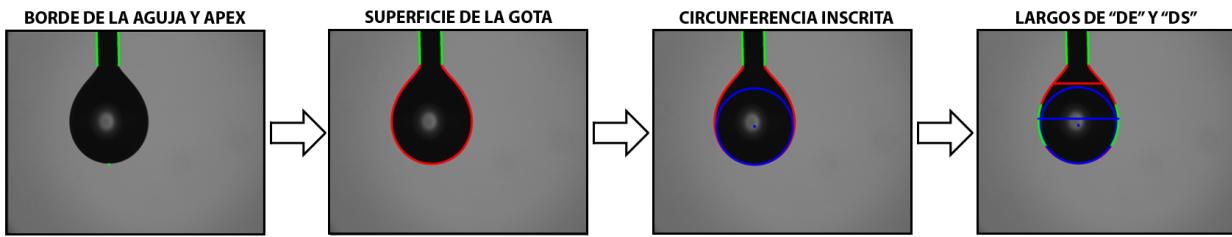


Figura 10: Proceso llevado a cabo con anterioridad en el laboratorio.

Como se ve en la figura anterior, el programa comienza encontrando los bordes de la aguja junto con su ancho. Para ello, la imagen es trabajada en todo momento con sus contornos representativos, es decir, aplica un filtro *Canny* para detección de bordes con umbrales arbitrarios. A continuación, encuentra el centro de la gota, su *apex* y su superficie. Luego, se detectan los largos de *De* y *Ds*. Con estos datos y utilizando la fórmula mostrada en la Ecuación 14, el programa obtiene el número de Bond. La fórmula es una aproximación a través de mínimos cuadrados del Sistema de Ecuaciones 2 [12].

$$\beta(\sigma) = 0.12836 - 0.7577\sigma + 1.7713\sigma^2 - 0.5426\sigma^3. \quad (14)$$

El software cuenta con una ventana interactiva, donde es posible seleccionar el área donde se encuentra la aguja y la gota, tal como se muestra en la Figura 11. Además, permite introducir los parámetros iniciales y se ejecutaba en *Python*, siendo necesario alguna IDE para ejecutarlo. También, la obtención de las *regiones de interés* (ROI) presentó problemas de visualización, tal como se muestra en la Figura 12. Notar que el programa quedó documentado en un [Repositorio de GitHub](#), elaborado por el último de los estudiantes que trabajo con él.

Por otro lado, OpenDrop presenta una interfaz muy completa, pero se desconoce exactamente cómo obtiene el *Número de Bond* y otros parámetros de la tensión interfacial. Por ende, al desconocer cómo funcionaba internamente, no se asegura un correcto resultado. Lo anterior llevó a optar por desarrollar un software nuevo, siguiendo una teoría similar a la utilizada con el primer programa. Es decir, dada una imagen *binarizada* (véase la Figura 13, co-



Figura 11: Ventana de la aplicación antigua.

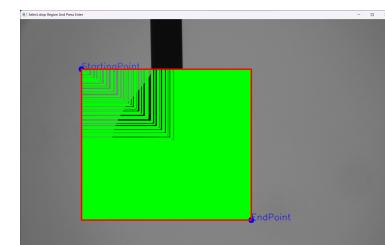
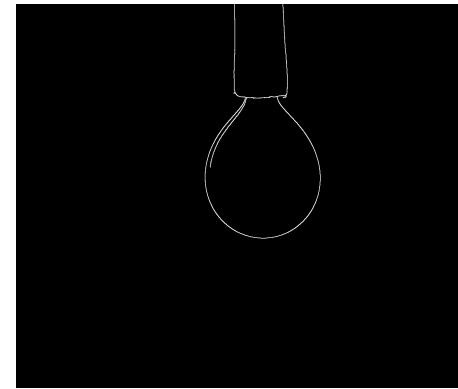


Figura 12: Ventana para obtener el ROI en que se encuentra la gota.

rresponde a una imagen de solo dos colores), la cual represente la silueta de la gota colgante, se selecciona el ROI de la gota y la aguja (sobre la imagen), para obtener los parámetros de interés.



(a) Imagen original.



(b) Bordes de la imagen.

Figura 13: Gota colgante, con sus bordes detectados.

La obtención de los bordes fue mejorada: se establecieron umbrales dependientes de la imagen, se utilizaron *operaciones morfológicas* y se detectaron elementos que no fueran parte del de la gota colgante. La figura anterior, es un ejemplo de como el ruido de la imagen original no afecta el resultado de la segmentación. Notar que, las funciones utilizadas son variadas, pero todas forman parte de la librería OpenCV, la cual es ampliamente conocida por sus herramientas para el procesamiento de imágenes.

Además, para poder trabajar con las imágenes, fue necesario darle una interpretación computacional. En este caso, se trabajó con matrices mediante la librería Numpy, la cual contiene una gran variedad de funciones matemáticas y permite trabajar con este tipo de datos, denominados *arreglos*. Por último, con la biblioteca Matplotlib se obtuvieron diversos gráficos y se visualizaron la mayoría de los resultados.

Por otro lado, la superficie de la gota y el ancho de la aguja fueron hallados de manera análoga a la vista en la Figura 10, con leves mejoras. A partir de ella, se encontró la circunferencia inscrita en la gota, utilizando dos métodos.

1. Transformada de Hough: mediante esta transformada fue posible detectar círculos en una imagen.

Se acotó la cantidad de círculos posibles a través de radios máximos y mínimos según la teoría. La principal desventaja es que la circunferencia no necesariamente está inscrita y pasa por el *apex*. En particular, se usó la función `HoughCircles()`, detallada en el [repositorio de OpenCV](#).

2. Máximo círculo inscrito: tomando uno de los flancos de la superficie, se puede establecer una cota tal que, dado un punto $(x, y) \in \mathcal{F}$, se tiene que $x \leq c$ con $(c, y) \in \mathcal{C}$, donde $\mathcal{C}, \mathcal{F} \subseteq \mathbb{R}^2$ es el conjunto de los puntos de la circunferencia y los del flanco (los lados izquierdos en este caso), respectivamente. Entonces se tomará un círculo de radio inicial $\frac{D_0}{2}$ que pase por el *apex* y se irá reduciendo hasta que satisfaga la condición anterior en todos los puntos y quede inscrito en la gota. Con esto, no se superará jamás el rango de la superficie, pero el círculo puede llegar a ser muy pequeño y no ser exactamente el más grande dentro de la gota, dado que el contorno tampoco es exacto.

Como se ve, ninguno de los dos métodos es infalible y, dependiendo de la situación, uno es más efectivo que otro. Posteriormente, se determina el valor de σ y, consecutivamente, el número de Bond β a través de la Ecuación 15. Esta formula se consiguió al aproximar un polinomio de grado 6 gracias al método de mínimos cuadrados, provisto por la función `optimize.curve_fit()` de la librería Scipy. Esta última, es una famosa biblioteca de herramientas matemáticas para Python, la cual será utilizada en diversas ocasiones

durante este trabajo. En particular, la información sobre esta función se puede ver en su [manual oficial](#).

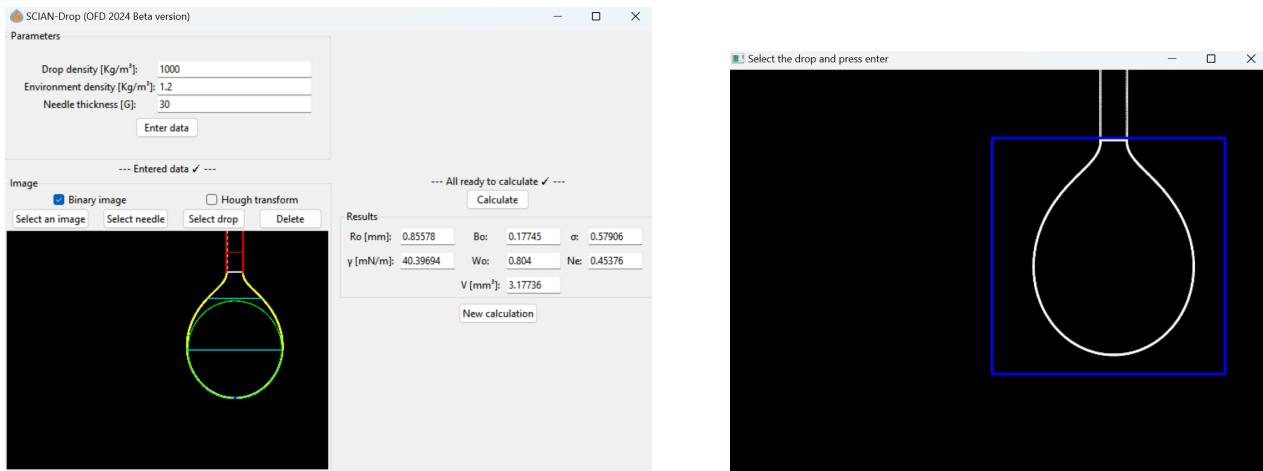
$$\beta(\sigma) = 0.331402284x^6 - 1.20035969x^5 + 0.998790320x^4 + 0.153195902x^3 + 0.326178807x^2 - 0.0152367310x + 0.000515911091 \quad (15)$$

Más aun, tal como se ve en la Figura 2, dado un valor de β , es posible encontrar los puntos (x, y) de la superficie de la gota a través del sistema de ecuaciones diferenciales de 2. Para resolver esta última, se optó por utilizar el método de Runge Kutta de orden 4, tal como se muestra en la [siguiente página](#). Con esto, no solamente sería posible obtener aproximaciones para el número de Bond, sino también generar gotas con números conocidos. Esto permitió verificar el correcto funcionamiento de `OpenDrop` y el nuevo programa. Los resultados de esto quedan plasmados en la Tabla 1 (denotando al nuevo programa como **SCIAN-Drop**), donde se ve que `OpenDrop` presenta una exactitud mayor.

Tabla 1: Comparativa del número de Bond entre ambos programas.

Valor Real	SCIAN-Drop	OpenDrop
0.18	0.17745	0.18130
0.195	0.19570	0.19345
0.21	0.21020	0.21190
0.25	0.24940	0.24838
0.3	0.29900	0.29980
Diferencia promedio:	0.000076	0.001564

Para finalizar, se añadieron los resultados del número de Neumann y el de Worthington, según la Ecuación 4. Tomando el máximo y el mínimo de la superficie, en el eje y , es inmediata la obtención de H y, por ende, de Ne . En cambio, suavizando una de las mitades de la superficie, se tiene la curva r de la Ecuación 5, permitiendo tener el volumen y el valor de Wo . Además, se diseñó una ventana interactiva e intuitiva, tal como se muestra en la Figura 14. Con todo esto, se alcanzó el primer gran resultado alcanzado, llamando al programa: **SCIAN-Drop**.



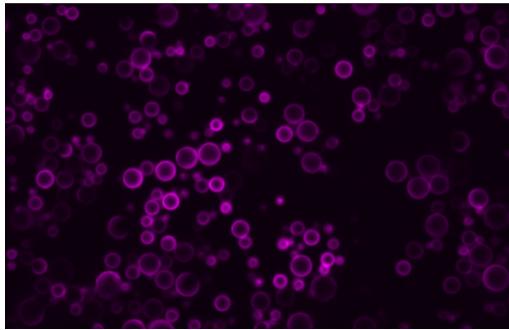
(a) Ventana principal entregando sus resultados.

(b) Selección del ROI.

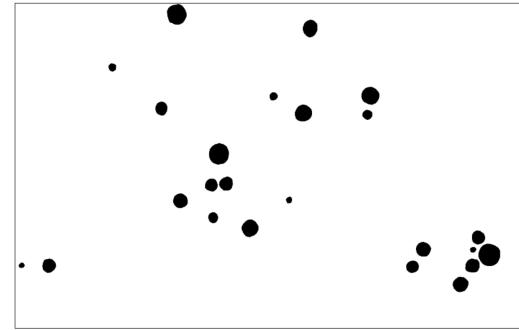
Figura 14: Programa SCIAN-Drop, desarrollado en la Práctica.

4.3.2. SCIAN-Force

Con el primer programa creado, comenzó el desarrollo de un software que permita ver las fuerzas ejercidas sobre la gota. Dado que esta se encuentra deformada, el segundo objetivo se resume en encontrar el estrés normal $\delta\sigma_{nn}$ visto en la Ecuación 7, alrededor de toda la superficie. Como γ ahora es un parámetro conocido, resta hallar la curvatura promedio H y el radio original R . Lo que se tendrá de base es un *stack*, con distintos cortes en el eje z , del experimento. Por ejemplo, en la Figura 15.a, se puede ver la altura 42 de un total de 78 imágenes. En cambio, en la Figura 15.b se tiene la segmentación de las gotas que se encuentran cercanas a células.



(a) Corte a través del eje z de las gotas.



(b) Mascara con las gotas cercanas a células.

Figura 15: Cortes de dos *stacks* correspondientes al mismo experimento. Imágenes segmentadas manualmente y capturadas con Spinning Disk por K. Palma y F. Valdés.

Para obtener este tipo de imágenes, miembros del laboratorio especializados, utilizando el microscopio *Spinning Disk* las capturan. Luego, manualmente con una tableta gráfica, fueron dibujando el contorno de las gotas de interés, proceso al que denominamos *segmentación*. Cada píxel tiene una medida de $0.163 \times 0.163 \mu\text{m}^2$ y una separación entre cada corte de $0.5 \mu\text{m}^2$. Por ende, el tamaño del voxel (espacio cúbico que conforma la imagen, equivalente a un píxel en 3 dimensiones) sería de $0.163 \times 0.163 \times 0.5 \mu\text{m}^3$. Este dato es de utilidad para poder realizar una transformación desde píxeles hasta micrómetros, el tamaño real de la gota.

La idea es, a partir del *stack*, tener una representación 3D de la superficie de la gota. Denominaremos este proceso *reconstrucción*, el cual consiste convertir la colección de imágenes en una superficie tridimensional. Existen distintos métodos para hacerla y, la primera tarea encargada en esta parte, fue **aprender a utilizar SCIAN-Soft**, la cual permite lo anterior. El procedimiento no es trivial: utiliza un lenguaje de culto complejo IDL, muy distinto a Python; es muy sensible a fallos, se deben seguir las instrucciones correctamente; y está especialmente hecho para el laboratorio, no para un uso masivo. Aun así, los resultados son de gran calidad, tal como se muestra en la Figura 16.

Internamente, utiliza distintas técnicas (como *contornos activos*, conocido algoritmo también llamado *snake*) para suavizar el cuerpo y hallar una buena aproximación de este. Sin embargo, al ser tan difícil de usar, fue necesario el estudio de otras herramientas que permitieran que otras personas usen el método.

Durante esta parte, para trabajar con los *stacks*, se utilizó la aplicación *ImageJ (Fiji)*. Permite el recorte de secciones específicas, el cambio de parámetros claves, el guardado en distintos formatos, reconstrucción 3D, etcétera. Con respecto a esta última función, el procedimiento es mucho más sencillo, requiriendo prácticamente un solo botón con el plugin *3D Viewer*, tal

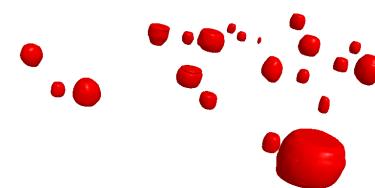
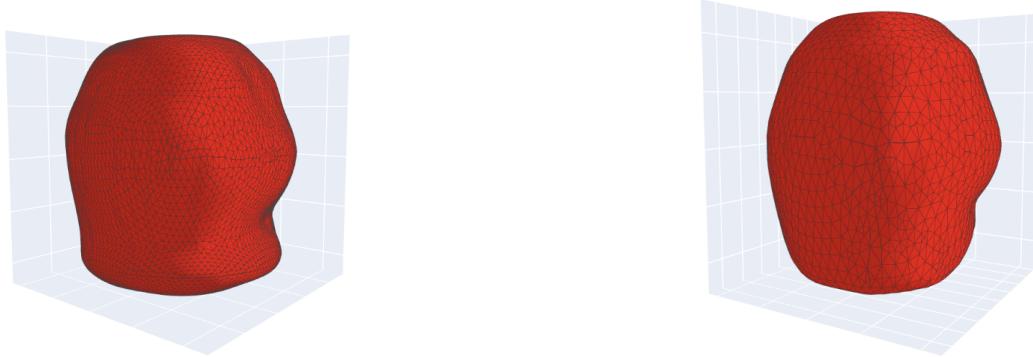


Figura 16: Reconstrucción 3D en IDL a partir de imágenes en 2D.

como se muestra en su [página web](#). Los resultados igualmente son satisfactorios, aunque internamente no funcionan igual, aunque ambas entregan *mallas triangulares*. Una comparativa entre las dos aplicaciones se puede ver en la Figura 17, mostrando una gota en particular.



(a) Resultado en SCIAN-Soft (IDL) a través del algoritmo de contornos activos. (b) Resultado en ImageJ (Fiji) a través de filtros suavizantes.

Figura 17: Comparativa entre ambos métodos de reconstrucción para una malla de superficie de una droplet.

Con lo anterior, se ha conseguido una forma de representar en 3D la superficie de una gota. Por tanto, se vuelve posible trabajar con ella para obtener las curvaturas y el radio de interés. Siguiendo las líneas del primer programa desarrollado, se prefirió seguir el desarrollo con **Python**. De esta forma, se escribió la clase **Forces3D**, la cual es capaz de leer archivos orientados a objetos, analizarlos y visualizarlos.

Las reconstrucciones anteriores, son guardadas en archivos **.obj** o **.off**, los cuales almacenan los vértices y caras de la malla, por ende, la clase será capaz de leer ambos formatos. Además, es posible que la malla tenga pequeñas inconsistencias en su estructura, tales como huecos, caras innecesarias u otras cosas. Estos errores pueden propagarse a los cálculos y la visualización. Sin embargo, esto se solucionó con la ayuda de la librería **Pymeshfix**, disponible en su [proyecto en PyPI](#), la cual es capaz de corregir defectos en ella.

Por otro lado, se implementaron 5 formas distintas de obtener las *curvaturas promedio*, todas ellas respaldadas teóricamente en el Marco Teórico:

- **Método Discreto:** basado en el algoritmo simplista propuesto por Crane [17], entrega la ponderación de los ángulos diedros a cada triángulo con el largo de las aristas, para cada punto. Su costo computacional es bajo, pero sus resultados no son claros.
- **Método del Laplaciano:** mucho más robusto que el anterior y desarrollado por distintos autores [21], se basa en utilizar el operador de Laplace para hallar las curvaturas. Requiere que, previamente, se calculen áreas, ángulos, normales y otros parámetros, lo que eleva su costo computacional.
- **Método de Taubin:** algoritmo propuesto por el autor del mismo nombre [22], no eleva demasiado el costo computacional, pero sus resultados son visualmente correctos.
- **Método de Trimesh:** a diferencia de los otros, esta técnica se apoya en utilizar funciones de la librería Trimesh, en particular `discrete_mean_curvature_measure()`, la cual aproxima una esfera de radio R centrada en el punto. Para mayor información, se puede visitar su [documentación](#). De manera arbitraria, se escogió $R = 1$.
- **Método de Rusinkiewicz:** se portó, desde C++ el algoritmo y herramientas de apoyo propuestas por el autor del mismo nombre [23]. Es bastante robusto, tanto teóricamente como visualmente.

Como fue dicho, todos estos métodos requieren del cálculo previo de otros parámetros. Estos son: normales, vecinos, áreas, ángulos, entre otros. Lo anterior, tanto para los vértices como para las caras.

También se obtuvo el volumen total de la figura que permite calcular el radio original de la gota y el valor de $\delta\sigma_{nn}(i)$ para cada vértice i . Los resultados de todo este proceso se pueden ver en los gráficos de la Figura 18. En ella, se pueden ver las diferencias entre cada uno de los métodos, destacando que el primero de ellos no es coherente teóricamente como los otros.

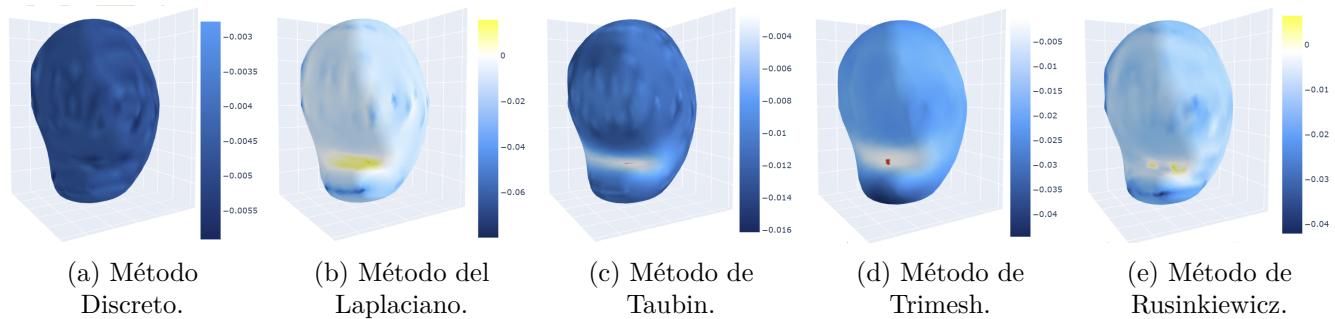


Figura 18: Visualización de la presión anisotrópica con distintos métodos de curvaturas

Como se ve en la Figura anterior, se incluyó una forma de visualizar los resultados, para lo cual se utilizó la librería Plotly. Esta última, corresponde a una biblioteca para gráficos de código abierto, la cual está disponible en su [página oficial](#). Con ella, no solamente se graficó la superficie de la gota, sino también se coloreó, de acuerdo al valor del estrés normal anisotrópico. La ventana emergente con el gráfico, detalla el nombre del archivo, el método ocupado y la escala de colores (valores negativos de colores fríos, los positivos de colores cálidos y el blanco representará el cero), tal como se muestra en la Figura 19.

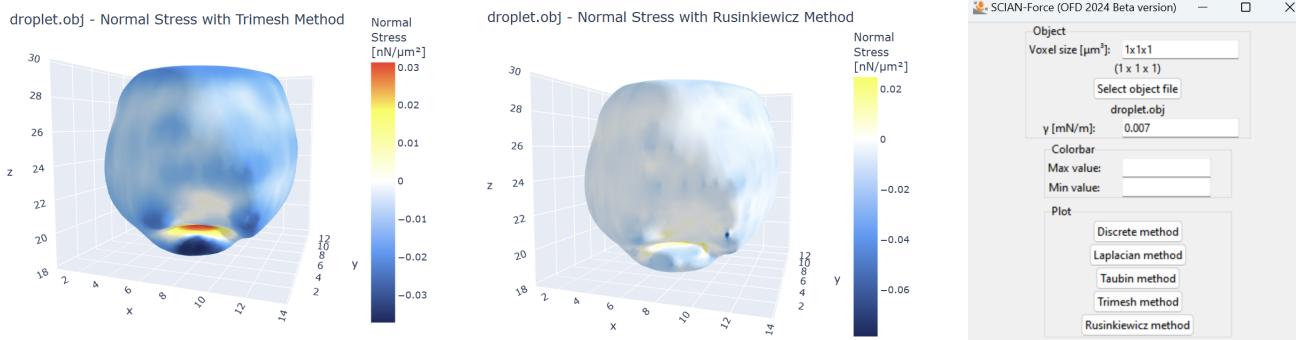


Figura 19: Ventana resultante tras usar dos de los métodos.

Con todo esto, se tiene el segundo gran resultado, el software llamado **SCIAN-Force**. Al igual que la aplicación anterior, la ventana es interactiva y presenta distintas funciones, como ajustar las dimensiones del voxel, establecer valores máximos y mínimos de la barra de colores, escoger el método, y exportar los valores de las curvaturas promedio calculadas en una hoja de *Excel*. La ventana se puede ver en la Figura 20, mientras que la visualización es mostrada una ventana del navegador, sin usar internet.

4.3.3. Documentación

Además de las dos aplicaciones antes diseñadas, todo el trabajo fue debidamente documentado, para que sea fácil de usar por personas que no pertenezcan necesariamente al área de la ingeniería. Una de las primeras cosas hechas es convertir ambas aplicaciones en ejecutables **.exe**, para que pueda ser utilizado por cualquier usuario, sin necesidad de programas externos como **Python**. Lo anterior, se consiguió gracias a la librería **Auto Py to Exe**, el cual se puede ver en su [proyecto en PyPI](#).

Figura 20: Programa SCIAN-Force, desarrollado en la Práctica.

Además de todo esto, se recopilaron y agruparon las fuentes, se elaboró este informe, una presentación de diapositivas de la práctica, instructivos de cómo usar los programas y manuales de cómo preparar los archivos, entre otros. Todo lo anterior quedó disponible en del laboratorio y en el [repositorio de GitHub](#) diseñado. De esta forma, el tercer gran resultado corresponde a la documentación de las herramientas implementadas, implementando así un **método completo para la medición de fuerzas celulares**.

5. Relaciones Laborales

Gracias al carácter interdisciplinario del laboratorio, se adquirieron numerosos conocimientos de todos los integrantes, no solo de la carrera en particular. Además, todos los miembros del equipo se mostraron siempre disponibles para ayudar y brindar apoyo, destacándose por su amabilidad. Esto se tradujo en un entorno agradable, altamente colaborativo y enriquecedor, contribuyendo significativamente al crecimiento profesional y personal. Más aun, se tuvo la oportunidad de conocer a destacados y destacadas profesionales que realizaron grandes aportes en diversos campos, pudiendo así aprender de sus experiencias.

Como fortalezas, se destaca la resiliencia personal demostrada en el trabajo. Anteriormente, otros estudiantes trabajaron en el proyecto, pero sin lograr cumplir los objetivos. Por ende, un primer desafío fue superar el temor de tampoco estar a la altura, lo cual se consiguió gracias a la buena adaptación que se tuvo en el trabajo. Asimismo, se resalta la capacidad de organización desarrollada, ya que durante la carrera esta habilidad no se había perfeccionado completamente. Durante la práctica, la rigurosidad y exigencia de las reuniones y reportes contribuyeron a mejorarla significativamente. Por último, la principal razón por la cual se escogió esta práctica fue la pasión por la investigación y la biomedicina, lo que constituyó una gran fortaleza al motivar el cumplimiento de los objetivos y enfrentar los desafíos.

También se identificaron debilidades durante la experiencia. Como se mencionó anteriormente, la poca organización que se tenía generó problemas en un inicio. Por otro lado, a pesar de la disposición de todos los miembros del laboratorio para brindar ayuda, pocas veces se solicitó apoyo. Esto resultó en que diversas actividades requirieron mucho más tiempo al hacerlas individualmente. Finalmente, en diversas ocasiones, fue necesaria la aprobación de un superior en algunas tareas. Aunque esto no es negativo, pues la verificación es parte de la rutina laboral, las inseguridades sentidas afectaron la eficiencia y autonomía.

6. Conclusiones

Tras una evaluación exhaustiva de la experiencia, los métodos implementados y los resultados obtenidos, se concluye que se cumplieron satisfactoriamente los objetivos, resolviendo el problema planteado durante la Práctica Profesional. Los principales aportes realizados al laboratorio fueron los software para la calibración de tensión interfacial (SCIAN-Drop) y para la estimación de fuerzas (SCIAN-Forces); y el método completo, documentado y funcional para la medición de fuerzas.

Además, la adquisición de conocimientos y habilidades, tanto a nivel personal como teórico, fue significativa. Se tuvo la oportunidad invaluable de trabajar en un entorno interdisciplinario, interactuar con individuos destacados y participar en oportunidades únicas. Los vínculos creados con los demás miembros del laboratorio también contribuyeron a generar un ambiente laboral agradable y memorable. En definitiva, esta experiencia ha dejado una marca profunda y positiva en el desarrollo profesional propio.

6.1. Aprendizajes

En primer lugar, a nivel técnico, se fortalecieron significativamente las habilidades computacionales al desarrollar dos programas distintos y emplear diversos lenguajes de programación. De igual manera, se requirió aprender de distintos temas debido a la naturaleza interdisciplinaria del trabajo, lo que implicó la lectura extensiva de artículos científicos tanto en español como en inglés. Esto último se refleja en la gran cantidad de bibliografías que se recopilaron.

Por otra parte, a nivel interpersonal, se mejoró la capacidad de organización como resultado de las reuniones regulares y la constante documentación. La gestión y planificación eficaz de los tiempos y recursos representó otro desafío considerable, el cual fue superado a través de las fortalezas individuales y el apoyo del equipo. También, se pudo apreciar la importancia del trabajo interdisciplinario, a partir de las diversas ideas generadas por los miembros del equipo. En varias ocasiones, el enfoque desde el ámbito de la biología resultó fundamental para alcanzar el resultado deseado.

Otro aprendizaje destacable fue la mejora en la oratoria. La necesidad de presentar semanalmente avances y resúmenes demandó la elaboración de discursos claros y efectivos para todo el equipo. A partir de esto, se puede resaltar otro desafío: la comunicación efectiva con todos los miembros del proyecto, independientemente de su área de especialización.

Para finalizar, es importante mencionar las oportunidades brindadas por el laboratorio. En particular, se tuvo la oportunidad de participar en el curso internacional “*Optics, Forces & Development*” ([sitio web](#)), en que se pudo probar toda la metodología diseñada para medir fuerzas a través de clases prácticas. Además, se brindó apoyo en estas clases como profesor asistente. Esta experiencia enriquecedora proporcionó diversos aprendizajes, incluyendo la retroalimentación sobre las herramientas diseñadas y la exposición a diferentes perspectivas, tanto de estudiantes como de profesores extranjeros.

6.2. Formación de la Carrera

Es importante realizar un análisis crítico de la formación académica, reconociendo los logros y deficiencias obtenidas durante la carrera universitaria. Entre las ventajas que proporcionó dicha formación se destaca la sólida base teórica adquirida. Se utilizaron diversos tópicos vistos a lo largo del programa académico, como álgebra y cálculo de los primeros años, así como procesamiento y análisis de imágenes, abordado en el último año cursado de especialidad. Esta buena base se reflejó en el adecuado manejo de los conceptos durante la práctica profesional.

Asimismo, es importante resaltar el elevado nivel de exigencia propia de la carrera de Ingeniería Civil Eléctrica, lo cual se tradujo en un rendimiento destacado durante la Práctica Profesional. El compromiso con el estudio autónomo también desempeñó un papel fundamental en los éxitos durante esta experiencia, al ser necesario para el análisis de los numerosos artículos científicos.

Sin embargo, la formación académica también presenta puntos débiles, como la insuficiente formación en el ámbito computacional. A pesar de obtener resultados de calidad, gran parte de los conocimientos fueron adquiridos de manera autodidacta. Solo se cuenta con un curso introductorio a la programación y, aunque varios cursos cuentan con tareas computacionales, pocos explican los contenidos necesarios para realizarlas. Por otro lado, se detectó una carencia de oportunidades para la aplicación práctica, ya que, durante los tres años de formación, esta se limitó exclusivamente a la Práctica Profesional, suscitando dudas sobre la confianza en dichos conocimientos y su aplicabilidad en un entorno laboral.

Referencias

- [1] Organización Mundial de la Salud, “Cáncer”, 2022, <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- [2] Mendoza., D. A. *et al.*, ONCOLOGÍA GENERAL PARA PROFESIONALES DE LA SALUD DE PRIMER CONTACTO, cap. 3, p. 33. Permanyer México, 2018.
- [3] Fernández, M. P. C., “Microscopía de fuerza atómica (afm)”, 2023, <https://www.ubu.es/parque-cientifico-tecnologico/servicios-cientifico-tecnicos/microscopia/microscopia-de-fuerza-atomica-afm>.
- [4] Gonzalo, M. L., TRABAJO DE FIN DE GRADO: PINZAS ÓPTICAS. Grado en Física, Universidad de Oviedo, Oviedo, España, 2021.
- [5] Lee, L. M. y Liu, A. P., “The application of micro-pipette aspiration in molecular mechanics of single cells”, Journal of Nanotechnology in Engineering and Medicine, 2014.
- [6] Campàs O. *et al.*, “Quantifying cell-generated mechanical forces within living embryonic tissues”, Nature America, Inc., 2014, doi:<https://dx.doi.org/10.1038/nmeth.2761>.
- [7] Water Science School, USGS, “Surface tension and water”, 2019, <https://www.usgs.gov/special-topics/water-science-school/science/surface-tension-and-water>.
- [8] Adam A. Lucio, D. E. I. y Campàs, O., Generation of biocompatible droplets for in vivo and in vitro measurement of cell-generated mechanical stresses, cap. 20. Elsevier Inc., 2015, doi: [10.1016/bs.mcb.2014.11.008](https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2014.11.008).
- [9] Schlumberger Limited: Energy Glossary, “Tensión interfacial”, https://glossary.slb.com/es/terms/i/interfacial_tension.
- [10] de Gennes, P.-G., Capillarity and Wetting Phenomena. Springer, 2003.
- [11] Instituto Geográfico Nacional, “Gravimetría”, <https://www.ign.es/web/resources/actividades/gravimetria/Conceptos.pdf>.
- [12] Hansen F. K. y Rodsrud G., “Surface tension by pendant drop”, Elsevier Inc. Journal of Colloid and Interface Science, 1991.
- [13] Li G. *et al.*, “Compound drop shape analysis with the neumann number”, Langmuir, 2020, doi:<https://dx.doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c01216>.
- [14] Berry D. J. *et al.*, “Measurement of surface and interfacial tension using pendant drop tensiometry”, Elsevier Inc. Journal of Colloid and Interface Science, 2015, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcis.2015.05.012>.
- [15] Departamento de Ingeniería Matemática, Apunte de Cálculo Diferencial e Integral, cap. 10, p. 108. Notas de clase de MA-1002, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Chile, 2020.
- [16] do Carmo P. M., Differential Geometry of Curves and Surface, cap. 3. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1976.
- [17] Crane, K., Discrete Differential Geometry: An Applied Introduction. Stanford Graphics Computer Laboratory, 2023.
- [18] Crane, K., “Lecture 17: Discrete curvature ii (discrete differential geometry)”, 2020, <https://youtu.be/sokeN5VxBB8?si=Is5PWI5ukcioZCKa>.
- [19] Crane, K., “Lecture 16: Discrete curvature i (discrete differential geometry)”, 2020, <https://youtu.be/NIU1m-OfumE?si=vWsRwBkzTFENYpxo>.
- [20] Vaillant, R., “Curvature of a triangle mesh, definition and computation.”, 2013, <http://rodolphe-vaillant.fr/entry/33/curvature-of-a-triangle-mesh-definition-and-computation>.
- [21] Mark Meyer, Mathieu Desbrun, P. S. y Barr, A. H., Discrete Differential-Geometry Operators for Triangulated 2-Manifolds. In: Hege, HC., Polthier, K. (eds) Visualization and Mathematics III. Mathematics and Visualization. Springer, Berlin, Heidelberg, 2003, doi:https://doi.org/10.1007/978-3-662-05105-4_2.
- [22] Taubin, G., “Estimating the tensor of curvature of a surface from a polyhedral approximation”, en Proceedings of IEEE International Conference on Computer Vision, pp. 902–907, 1995, doi: [10.1109/ICCV.1995.466840](https://doi.org/10.1109/ICCV.1995.466840).
- [23] Rusinkiewicz, S., “Estimating curvatures and their derivatives on triangle meshes”, en Symposium on 3D Data Processing, Visualization, and Transmission, 2004.
- [24] AulaFacil, “Volumen de un tetraedro a partir del producto mixto de tres vectores.”, <https://www.aulafacil.com/cursos/matematicas/vectores-en-el-plano-y-en-el-espacio/volumen-de-un-tetraedro-a-partir-del-producto-mixto-de-tres-vectores-l10-796>. (recuperado el Feb. 20, 2024).
- [25] Amazon Web Services, Inc., “¿Qué es Python?”, <https://aws.amazon.com/es/what-is/python/>. (recuperado el Feb. 20, 2024).