***RESUMEN***

La terapia de sustitución enzimática (PERT) es el tratamiento para paliar la insuficiencia pancreática en fibrosis quística. Consiste en la administración exógena de suplementos enzimáticos en cada comida. Sin embargo, hasta la fecha no hay un método científicamente válido para ajustar la dosis, lo que conlleva a maldigesitón y malabsorción de nutrientes, y eventualmente a un detrimento del estado nutricional y del pronóstico de la enfermedad. El objetivo de esta tesis fue desarrollar un método para ajustar la PERT mediante la exploración de las propiedades de los alimentos bajo condiciones de digestión in vitro como posibles determinantes de la lipólisis y por tanto de la dosis del suplemento enzimático. El objetivo secundario fue poner a prueba la validez del método en pacientes evaluando el coeficiente de absorción de grasa e identificando un factor de corrección individual basado en las características de los pacientes. El primer paso de la investigación mostró que se estaban aplicando criterios de dosificación muy diferentes en Europa, sin haber diferencias en el estado nutricional de los pacientes de distintos países. El trabajo experimental realizado en el laboratorio mostró que las condiciones gastrointestinales durante la digestión fueron determinantes de la lipólisis, en especial el pH intestinal y la concentración de sales biliares. Las propiedades de los alimentos, incluyendo interacciones entre nutrientes, estructura del lípido en la matriz alimento y las propiedades texturales, tuvieron un impacto significativo en la lipólisis. El método de digestión in vitro también reveló que la dosis óptima de PERT no era dependiente del contenido de grasa exclusivamente, ya que el aumento de la dosis en algunos alimentos condujo a la disminución de la lipólisis. La modelización de estos resultados permitió obtener las ecuaciones predictivas de la dosis óptima teórica de PERT (TOD) para una selección de alimentos, los cuales fueron testados en el contexto de un estudio piloto. Cuando los pacientes siguieron una dieta fijada con las correspondientes TOD, la mediana del coeficiente de absorción de grasa fue del 90% (objetivo clínico) y las características individuales de los pacientes no tuvieron asociación estadística con este resultado, lo que significa que las propiedades de los alimentos son el principal determinante de la lipólisis. Así pues, la conclusión de esta tesis es que se ha desarrollado con éxito el primer método para ajustar la terapia de sustitución enzimática en fibrosis quística.