



IN MEMORIAM

OBITUARIO

XAVIER CASTELLSAGUÉ (1959-2016)

Publicado originalmente en Gaceta Sanitaria 2016, reproducido aquí con permiso

Itinerario científico

Xavier Castellsagué, Xavi, se graduó en medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona en 1983, realizó su Máster y Doctorado en epidemiología y salud pública en la Universidad de Yale en 1991, y su estadia posdoctoral en la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC) en 1991-1992. Su área de trabajo más relevante se centró en el estudio del Virus del Papiloma Humano (VPH) y el cáncer cervical, las implicaciones del virus en otros tumores genitales y en especial en los tumores de la oro-faringe, los estudios de vacunación VPH y los estudios del impacto de la nutrición y ciertos nutrientes en la carcinogénesis cervical.

Xavi Castellsagué tiene en su currículum más de 300 publicaciones y 300 presentaciones orales en conferencias científicas y en seminarios de formación y divulgación, con un índice-H de 55. Desde 2002, Xavi organizó y dirigió el Centro Internacional de Información sobre VPH en colaboración con la OMS y la IARC (<http://www.hpcentre.net/>) y fue el líder de un programa de formación a distancia sobre metodología de la investigación científica en oncología con 450 horas lectivas (www.e-oncologia.org) y siete ediciones completadas.



Xavi nos dejó en 2016, en plena actividad investigadora y docente.

El Nobel a la investigación sobre VPH

En 2008, el Nobel de Medicina fue compartido entre tres científicos que generaron avances muy significativos en el conocimiento del VPH y del VIH. La candidatura VPH estaba formada por el tándem Harald Zur Hausen y Nubia Muñoz como representantes reconocidos por la comunidad científica como líderes en la generación de hipótesis y en la utilización de los primeros tests moleculares de detección de ADN viral en muestras citológicas (HzH), y en la organización de los grandes estudios epidemiológicos en temas de causalidad y estimación de riesgos (NM).

Las aportaciones genuinas del grupo de la doctora Muñoz, al que se integró Xavi Castellsagué, incluyeron la construcción de los primeros grandes estudios epidemiológicos que confirmaron la causalidad de la asociación, cuantificaron la fuerza de la asociación y verificaron la universalidad de la asociación.

Las reglas internas del Nobel limitan el número de receptores del premio a tres. En caso de premios compartidos entre temas (VPH y VIH) el balance se

inclinó por conceder dos nominaciones al VIH (Luc Montaigner y Françoise Barré-Sinoussi) y una al VPH y, por tanto, Harald Zur Hausen fue el único líder visible de nuestro tema en el escaparate del Nobel. Pero internamente, la candidatura dual del VPH reconoció que la epidemiología de la asociación entre VPH y el cáncer cervical y, por ende, las consecuencias preventivas y prácticas, tuvieron uno de sus epicentros en el equipo de la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC) donde se concibieron los primeros grandes estudios de casos y controles, se analizaron miles de muestras biológicas con tecnología molecular (a partir de 1986), se estableció la causalidad de la asociación, se documentó y cuantificó el riesgo y se reevaluaron todas las asociaciones etiológicas del cáncer con los otros factores de riesgo sugeridos históricamente: tabaco, paridad, contraceptivos orales, Herpes Simplex 2, Clamidia Trachomatis, circuncisión masculina, promiscuidad sexual de ambos miembros de la pareja, edad de inicio de relaciones sexuales, interacciones con VIH, con otras patologías, factores nutricionales y asociación con los niveles socioeconómicos y educacionales.

El equipo de la IARC, liderado por la doctora Muñoz, también fue pionero en extender la investigación al espectro internacional, evaluando la calidad de esta asociación etiológica en su fase inicial, en un estudio en 30 países, notablemente en países del tercer mundo. Globalmente, el equipo en el que participaba Xavi Castellsagué analizó una estimación de entre 40.000 y 50.000 individuos en estudios propios, generando literalmente cientos de publicaciones y decenas de miles de citas. (El análisis bibliométrico detallado de su contribución está fuera de la intención de esta nota).

Xavi Castellsagué fue un puntal analítico de este material ingente. Figura como primer autor en 35 publicaciones, la mayor parte de las cuales revistas del primer cuartil. La doctora Muñoz es coautora con el doctor Castellsagué en 44 publicaciones. Es difícil encontrar un currículum científico de este perfil en temas epidemiológicos y con un espectro de actividades que abarcan desde la metodología académica, la ex-

ploración de hipótesis etiológicas y las implicaciones prácticas en prevención y en clínica oncológica. Xavi ha sido, pues, uno de los mejores en nuestro país.

Intervención sanitaria: vacunación VPH

Xavi fue un profesional siempre motivado por la intervención y la prevención. En sus años posgraduación trabajó en el ámbito de Médicos sin Fronteras y otras ONG en India, Burkina Faso y Camerún. Más adelante, ya instalado en Barcelona, asistió a los campos de refugiados de la guerra de los Balcanes y, recientemente, bien directamente o apoyado en sus fantásticas hijas, participó en la reconstrucción de una escuela afectada por los terremotos del Nepal, entre otras actividades solidarias en Brasil, Nicaragua, Guatemala y Palestina.

Estudios en Fase III de la vacunación VPH, monitorización en fase IV, vacunas terapéuticas...

Las implicaciones prácticas y preventivas de la investigación epidemiológica fueron siempre una prioridad para Xavi. Continuamente expresó su interés en estar presente en los primeros estudios poblacionales de la vacuna VPH como colaborador en estudios internacionales (6 estudios que incluyeron a 412 sujetos en edades 16-45 incluidos, 1.232 dosis de vacunas administradas incluyendo la nueva vacuna nonavalente, y 2.832 visitas de control en Barcelona) y como actor de primera fila en la preparación del trial del NCI en Costa Rica (periodo sabático en 2001-2002). Xavi participó en 14 publicaciones internacionales de contenido original en ensayos de vacunas VPH de las cuales en dos como líder y primer autor.

En Cataluña, Xavi propuso y consiguió organizar probablemente el único estudio español de fase IV de monitorización del impacto de la vacunación femenina en la circulación viral (prevalencia de tipos virales vacunales) y en la reducción de los primeros efectos clínicos (verrugas genitales y lesiones cervicales) en cohortes de niñas vacunadas. En colaboración con otros miembros del Programa de epidemiología del Instituto Catalán de Oncología (PREC/ICO) Xavi

estuvo atento a la complejidad de coordinar los programas de vacunación con los programas de cribado y fue un contribuyente intelectual de privilegio para los estudios internacionales *HPV FASTER* iniciados desde el ICO (estrategias combinadas de vacunación y cribado en mujeres de edad intermedia).

Recientemente, Xavi Castellsagué participaba en la coordinación de estudios en fases II/III de vacunas terapéuticas, un recurso con un potencial práctico considerable en asociación con la incorporación de las pruebas de VPH al cribado rutinario.

En línea con su interés exploratorio, Xavi se implicó desde el inicio en los estudios de la asociación entre VPH y el cáncer oro-faríngeo, particularmente motivado por la respuesta clínica diferencial al tratamiento y en las cifras de supervivencia de los tumores inducidos por el VPH en relación con los inducidos por otras causas, tabaco y alcohol predominantemente. Estos proyectos daban el contenido más reciente a su actividad cotidiana en colaboración con equipos de oncólogos, otorrinos y radioterapeutas.

Las posiciones escépticas en relación con las vacunas VPH

Xavi Castellsagué, como la comunidad científica internacional, vivía mal la actitud escéptica y en ocasiones francamente hostil a la vacunación VPH. Pocas veces en el transcurso de una carrera profesional se han alcanzado niveles tan elevados de evidencia científica, y de impacto sanitario y clínico como en el caso de la vacunación VPH. Quizás la asociación entre *Helicobacter Pylori* (HP)/úlceras gastro-duodenales y el cáncer gástrico o el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón sean temas comparables al impacto que las vacunas VPH están ya teniendo en la población de países que han vacunado adecuadamente.

Xavi nunca entendió cómo argumentos emocionales, ideologías y rumores amplificadas en los medios sociales, y frecuentemente estimulados por la codicia de compensaciones potenciales, podían llegar a comprometer una vacunación profiláctica contra una serie de cánceres humanos, muchos de

los cuales de difícil prevención y, en la mayoría de casos, de tratamiento incierto y considerablemente traumático. Xavi, como el resto del equipo del PREC, nunca aceptó la actitud de diseminar a la población general dudas sin datos y promover la abstención a vacunar por parte de médicos, sanitarios, abogados o periodistas, de los que en España tenemos algunos representantes. En otros países, por ejemplo en Japón o en Colombia, este tipo de rumores sobre la seguridad vacunal han conseguido frenar de modo importante las campañas de vacunación VPH y, por extensión, amenazan la vacunación en general. Estas actitudes, lamentablemente, se mantienen con ligeras variaciones incluso tras más de 10 años de acumulación de datos de cientos de miles de mujeres vacunadas, estimados en 40 millones de mujeres jóvenes en programas públicos (tres o dos dosis) y 118 millones de mujeres receptoras de por lo menos una dosis. Estas actitudes escépticas, sin evidencia científicamente documentada, se enfrentan frívolamente a las conclusiones de la comunidad científica internacional que monitoriza la información, de forma sistemática, con metodología actual y con acceso a las mejores fuentes de datos.

La vacunación VPH está promovida y estimulada por absolutamente todos los organismos sanitarios cualificados de ámbito internacional (WHO, CDC, FDA, ACIP, MEA, UICC, ASCO, ESPID, GAVI, UNICEF...) y por grupos de expertos nacionales (62 países tienen la vacunación VPH incorporada a sus programas rutinarios de vacunación adolescente) siguiendo todas las recomendaciones posibles de calidad científica, transparencia e independencia. Tras 10 años de vacunación VPH en más de 60 países, tenemos información suficiente que confirma las mejores predicciones formuladas en 2005-2006 en cuanto a eficacia, eficiencia y seguridad de la vacunación, con los primeros países extendiendo las edades de recomendación de vacunación en mujeres y abriendo los programas adolescentes a la vacunación masculina.

La ambigüedad de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE), personalizada en algunos de sus líderes, para posicionarse en esta polémica, fue un motivo

de distanciamiento de Xavi (y de otros miembros de nuestro equipo) con la Sociedad y un capítulo pendiente de resolver al que ciertamente no renunciaremos.

En síntesis, Xavi fue un excelente epidemiólogo en la disciplina de infecciones y cáncer, un deportista de élite y un excelente camarada. La cardiología lo traicionó una noche en el pirineo y la SEE ha querido testimoniar su pesar a la familia y a sus colegas. Con esta nota invitada, *Gaceta Sanitaria* quiere presentar a las sociedades de salud pública a un epidemiólogo de altísimo nivel internacional en su perfil investigador y

sanitario a quienes no tuvieron el placer de conocerlo.

Xavier Bosch

Instituto Catalán de Oncología
Socio Fundador y miembro de la primera
Junta Directiva de la SEE

Texto aprobado por la familia y por el Programa de investigación epidemiológica en Cáncer del Instituto Catalán de Oncología.