

In memoriam

Xavier Castellsagué (1959-2016)



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 estadía posdoctoral en la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC) en 1991-92. 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 orofaríngeos, los estudios de vacunación frente al VPH y los estudios del impacto de la nutrición y de ciertos nutrientes en la carcinogénesis cervical.

Xavi Castellsagué ha dejado en su currículum más de 300 publicaciones y de 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 Organización Mundial de la Salud y la IARC (<http://www.hpvcentre.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 ha dejado en 2016, en plena actividad investigadora y docente.

El Nobel a la investigación sobre VPH

En 2008, el Nobel de Medicina fue compartido por tres científicos que generaron avances muy significativos en el conocimiento del VPH y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La candidatura del 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 las primeras pruebas moleculares de detección de ADN viral en muestras citológicas, y en la organización de los grandes estudios epidemiológicos en temas de causalidad y estimación de riesgos. Las aportaciones genuinas del grupo de la Dra. 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 el VPH y el cáncer cervical, y por ende las consecuencias preventivas y prácticas, tuvo uno de sus epicentros en el equipo de la 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 tradicionalmente: tabaco, paridad, contraceptivos orales, virus del herpes simple tipo 2, *Chlamydia trachomatis*, circuncisión masculina, promiscuidad sexual de ambos miembros de la pareja, edad al inicio de relaciones sexuales, interacciones con el VIH, otras patologías, factores nutricionales y asociación con los niveles socioeconómico y educativo.

El equipo de la IARC, liderado por la Dra. Muñoz, también fue pionero en extender la investigación al ámbito internacional, evaluando la calidad de esta asociación etiológica en su fase inicial, en un estudio en 30 países, en especial en los 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 ellas en revistas del primer cuartil. En 44 publicaciones la Dra. Muñoz es coautora con el Dr. Castellsagué. Es difícil encontrar un currículum científico de este perfil en temas epidemiológicos y con un espectro de actividades que abarcan desde la metodología académica y la exploración de hipótesis etiológicas hasta las implicaciones prácticas en prevención y en clínica oncológica. Xavi ha sido, pues, uno de los mejores en nuestro país.

Intervención sanitaria: vacunación frente al VPH

Xavi fue un profesional siempre motivado por la intervención y la prevención. En sus años posgraduación trabajó con Médicos sin Fronteras y otras organizaciones no gubernamentales 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 directamente o apoyado en sus fantásticas hijas participó en la reconstrucción de una escuela afectada por los terremotos de Nepal, entre otras actividades solidarias en Brasil, Nicaragua, Guatemala y Palestina.

Estudios de fase III con la vacuna contra el 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 contra el VPH como colaborador en estudios internacionales (seis estudios que incluyeron 412 sujetos de 16 a 45 años de edad, 1232 dosis de vacunas administradas incluyendo la nueva vacuna nonavalente, y 2832 visitas de control en Barcelona) y como actor de primera fila en la preparación del estudio del National Cancer Institute en Costa Rica (periodo sabático en 2001-02). Xavi participó en 14 publicaciones internacionales de contenido original sobre ensayos de vacunas contra el VPH, en dos de ellas 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 Institut Català d'Oncologia (PREC/ICO), 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 estaba participando en la coordinación de estudios de fase II/III de vacunas terapéuticas, un recurso con un potencial práctico considerable en asociación con la incorporación de las pruebas de VPH al cribado sistemático.

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

Las posiciones escépticas en relación con las vacunas contra el VPH

Xavi Castellsagué, como la comunidad científica internacional, vivía mal la actitud escéptica y en ocasiones francamente hostil respecto a la vacuna contra el VPH. Pocas veces en el transcurso de una carrera profesional se han alcanzado niveles tan altos de evidencia científica, y de impacto sanitario y clínico, como en el caso de esta vacuna. Quizás la asociación entre *Helicobacter pylori* y la úlcera gastroduodenal y el cáncer gástrico, o el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón, sean temas comparables al impacto que las vacunas contra el VPH están teniendo en la población de los países que han vacunado adecuadamente.

Xavi nunca entendió cómo argumentos emocionales, ideologías y rumores amplificadas en los medios sociales, y a menudo

estimulados por la codicia de posibles compensaciones, podían llegar a comprometer una vacunación profiláctica contra una serie de cánceres humanos, muchos de ellos 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 entre 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 y Colombia, este tipo de rumores sobre la seguridad vacunal han conseguido frenar de modo importante las campañas de vacunación frente al 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 al menos una dosis. Estas actitudes escépticas sin evidencia científicamente documentada se enfrentan de una manera frívola 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 frente al 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 la tienen incorporada en sus programas de vacunación sistemática en la adolescencia), siguiendo todas las recomendaciones posibles de calidad científica, transparencia e independencia. Tras 10 años de vacunación frente al 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 la vacunación en mujeres y abriendo los programas 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) respecto a esta 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 su familia y a sus colegas. Con esta nota, GACETA SANITARIA quiere recordar a las sociedades de salud pública a un epidemiólogo de altísimo nivel internacional en su perfil investigador y sanitario, y presentarlo a quienes no tuvieron el placer de conocerle.

Texto aprobado por la familia y por el Programa de Investigación Epidemiológica en Cáncer del Institut Català d'Oncologia.

Xavier Bosch
 Institut Català d'Oncologia
 Socio fundador y miembro de la primera Junta Directiva de la SEE
 Correo electrónico: admincorp@iconcologia.net