

vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

[LO MÁS DESTACADO]

La investigación en vacunas coge impulso

La conferencia AIDS Vaccine 2009 atrajo un número récord de participantes a lo que algunos denominaron el encuentro más positivo para este campo en años.

Por *Kristen Jill Kresge*

Durante la última edición de la conferencia anual sobre vacunas contra el sida (que tuvo lugar entre el 19 y el 22 de octubre en París), se observó una renovada sensación de optimismo entre los casi 1.000 investigadores y artífices de políticas presentes, la mayor asistencia en los nueve años de historia de la conferencia. “No es momento para el pesimismo. Ésta debería ser una conferencia de esperanza”, afirmó Michel Sidibé, director ejecutivo del Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre VIH/Sida, que intervino en la sesión inaugural del evento.

Esta sensación de optimismo se vio alimentada, en parte, por los recientes resultados de los ensayos clínicos. Menos de un mes antes, los resultados iniciales del ensayo RV144 (un estudio de fase III en Tailandia de dos candidatas a vacuna administradas de forma secuencial en lo que se conoce como régimen tipo inducción-refuerzo) ofrecieron la primera prueba de una posible protección frente a la infección por VIH gracias a la vacunación. “Es la primera señal, por modesta que sea, de eficacia. Ahora que veo esta pequeña señal, creo que una vacuna contra el VIH es posible”, afirmó Anthony Fauci, director del Instituto Na-

cional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE UU [NIAID, en sus siglas en inglés].

En París, por otra parte, se presentaron diversos avances en la investigación preclínica, incluyendo noticias prometedoras sobre anticuerpos contra el VIH recientemente descubiertos, que también contribuyeron al renacido optimismo entre los investigadores. Alan Bernstein, director ejecutivo de la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH/Sida (Global HIV/AIDS Vaccine Enterprise), se refirió a la empresa de desarrollar una vacuna contra el VIH como “un campo de investigación robusto y activo que está avanzando con mucha rapidez”.

Esto supone una gran diferencia respecto a hace dos años, cuando el campo estaba lidiando con los desalentadores resultados del STEP (un ensayo de fase IIb de MRKAd5, una candidata a vacuna desarrollada por Merck). El ensayo STEP evidenció que esta candidata no sólo no redujo el riesgo de infección por VIH o la cantidad de virus en las personas que se infectaron a pesar de la vacunación, sino que se observó una tendencia hacia un mayor riesgo de infección por el virus entre determinados

subgrupos de voluntarios vacunados. Aunque los investigadores se centrarán ahora en intentar comprender por qué las candidatas a vacuna probadas en el RV144 pueden haber ofrecido cierta protección frente a la infección por VIH, los investigadores del ensayo STEP siguen intentando desentrañar los motivos por los que esta candidata a vacuna fracasó.

Desvelados los datos del RV144

En septiembre, un equipo de investigadores del Programa Militar para la Investigación del VIH en EE UU (MHRP, en sus siglas en inglés) y del Ministerio de Salud Pública de Tailandia informó de que el régimen tipo inducción-refuerzo probado en el ensayo RV144 había reducido de forma modesta el riesgo de infección por VIH, pero no había tenido efectos sobre la canti-

TAMBIÉN EN ESTE NÚMERO

CUESTIONES BÁSICAS

- ▶ Entender los análisis estadísticos de los resultados de los ensayos clínicos

dad de virus circulante en las personas que se infectaron por el virus pese a la vacunación.

En París, se presentaron más datos sobre el RV144 ante una sala atestada de personas en pie, en una sesión especial que se añadió en el último minuto en la agenda del encuentro. Supachai Rerks-Ngarm, investigador principal del RV144, expuso tres análisis de los resultados del ensayo, que fueron publicados también en la versión digital de *New England Journal of Medicine* al concluir la sesión especial.

vax

DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

Dr. Andreas von Bubnoff

REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEney

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN

Nicole Sender

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN EN ESPAÑOL
Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt).
Barcelona, España. www.gtt-vih.org

SUSCRIPCIÓN:

Si quieres recibir una suscripción gratuita a VAX por correo electrónico (o modificar los detalles de tu suscripción) puedes ir a www.iavireport.org y pinchar en el enlace correspondiente en el recuadro amarillo de la esquina superior izquierda. Si quieres recibir copias impresas del VAX para distribuir y/o emplear en tus programas, puedes realizar tu pedido utilizando esos mismos enlaces de suscripción. Para más información consulta en www.iavireport.org

VAX es un boletín mensual del IAVI Report, una publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI) sobre la investigación en vacunas contra el SIDA. En la actualidad está disponible en inglés, francés, español y portugués en forma de fichero pdf descargable o de boletín que se envía por correo electrónico. La versión española de VAX se puede recibir por correo electrónico suscribiéndose en <http://gtt-vih.org/actualizate/suscripciones>

IAVI es una organización internacional sin ánimo de lucro que trabaja para acelerar la investigación de una vacuna para prevenir la infección por VIH y SIDA. Fundada en 1996 y con actividad en 24 países, IAVI y su red de colaboradores investiga y desarrolla candidatas a vacunas. IAVI también realiza activismo para que la vacuna constituya una prioridad mundial y trabaja para asegurar que la futura vacuna esté disponible para todo aquel que la necesite. Más información en www.iavi.org.

Impreso en tinta de base de soja
sobre papel certificado
por el FSC.
Copyright © 2009



El primer análisis, conocido como por ‘intención de tratamiento’ [ITT, en sus siglas en inglés] se basó en la población completa del ensayo de 16.402 voluntarios. Las personas que ya estaban infectadas por VIH se excluyeron del RV144. Sin embargo, tras el período de seis meses en el que se administraron las seis inyecciones de vacuna o placebo, se descubrió que siete voluntarios (cinco en el grupo de vacuna y dos en el de placebo) en realidad ya tenían VIH al iniciar el estudio y, simplemente, no fueron detectados. Cuando se incluyeron estos siete casos en el análisis estadístico, la eficacia de las candidatas a vacuna fue del 26,4%, un resultado que no llegó a ser estadísticamente significativo (véase ‘Cuestiones básicas’, en este mismo número, para más información sobre los análisis estadísticos del RV144).

Un segundo análisis, conocido como por ‘intención de tratamiento modificada’ [mITT, en sus siglas en inglés], excluyó a las siete personas infectadas al comienzo del estudio. Con este análisis, se calculó que la eficacia de las candidatas a vacuna era del 31,2%, un valor estadísticamente significativo. Éstos fueron los resultados presentados de manera inicial en septiembre. Rerks-Ngarm consideró que los mITT eran “los análisis de mayor preferencia, porque es menos probable que introduzcan un sesgo en los resultados”.

Un tercer análisis, denominado ‘por protocolo’ [PP], excluyó a 3.853 voluntarios que no recibieron todas las inyecciones de acuerdo a la agenda prevista, así como a los que se infectaron por VIH durante el período de seis meses de vacunación. Partiendo de este número muy inferior de personas que siguieron al pie de la letra el protocolo del estudio, la eficacia de las candidatas a vacuna fue del 26,2%, un resultado que no alcanzó significación estadística.

“Los tres análisis mostraron la misma tendencia, y uno, que contó con los máximos datos y el menor sesgo, fue estadísticamente significativo”, afirmó Nelson Michael, director de MHRP.

Antes de la conferencia de vacunas, se produjo cierta controversia respecto a la decisión tomada por los investigadores del ensayo de hacer público sólo el análisis mITT cuando anunciaron los resultados por primera vez en septiembre. No obstante, en opinión de Michael, el análisis mITT era el más relevante para este ensayo. Los

investigadores tienden a preferir los datos de los análisis ITT ó mITT porque reflejan, de forma más precisa, lo bien que funcionaría la vacuna fuera del entorno de un ensayo clínico. “Es importante entender cómo funciona una vacuna en condiciones más típicas”, añadió Michael.

Por su parte, Anthony Fauci indicó que, con independencia del análisis, los resultados del RV144 parecen tener significación biológica y merecen ser estudiados con más detalle. La atención está ahora centrada en el modo en que estas candidatas a vacuna pueden haber ofrecido cierto grado de protección frente a la infección por VIH.

Ya se han establecido cuatro grupos asesores científicos para decidir qué pruebas realizar con las muestras extraídas de los voluntarios durante el ensayo, así como para considerar qué estudios paralelos pueden efectuarse con modelos animales. El objetivo de estos grupos será intentar desentrañar las respuestas inmunitarias específicas inducidas por estas candidatas a vacuna que condujeron a la protección, lo que se conoce como correlaciones inmunitarias de protección. El establecimiento de correlaciones inmunitarias constituiría un enorme avance para este campo, pero probablemente no se consigan con facilidad.

Los investigadores ya han empezado a analizar las respuestas inmunitarias inducidas por las candidatas a vacuna. “Tenemos por delante un camino poco claro para determinar exactamente qué se correlaciona con este efecto”, indicó Michael.

En su presentación en la conferencia, el director de MHRP señaló dos cuestiones intrigantes que ya se han suscitado a raíz de los datos del RV144. Una es si el modesto efecto protector de las candidatas a vacuna se limitaba a las personas cuya situación era de poco riesgo de infección por VIH. En el ensayo, la eficacia de las candidatas a vacuna pareció ser mayor entre las personas que declararon encontrarse en situación de bajo riesgo de infección por VIH en comparación con las que dijeron hallarse en situación de alto riesgo o que habían realizado lo que se considera una actividad de alto riesgo (compartir una aguja, practicar sexo con una pareja infectada por VIH, ser trabajador de sexo comercial o tener muchas parejas sexuales, entre otras). La otra cuestión peliaguda es si el efecto protector de las candidatas a vacuna se desvanecía con el tiempo. Los datos del ensayo sugie-

ren que la eficacia de las candidatas puede haber descendido a lo largo del año siguiente a la vacunación.

Sin embargo, el ensayo no fue diseñado de manera específica para responder a ninguna de estas preguntas. Con todo, estas observaciones probablemente serán estudiadas en los próximos meses. “Estas hipótesis merecen ser investigadas más a fondo; estamos reuniendo a expertos para interpretar los resultados y maximizar los conocimientos obtenidos en este estudio”, destacó Nelson Michael.

Todavía siguen saliendo datos del STEP

Si el ensayo STEP sirve de alguna indicación, en el caso del RV144 puede transcurrir algún tiempo antes de que se puedan desentrañar completamente sus hallazgos. Los científicos que trabajan en el STEP aún siguen reuniendo datos de voluntarios y planteando hipótesis respecto a los efectos de MRKAd5 dos años después de interrumpirse las inmunizaciones de forma prematura, porque se descubrió que la vacuna era ineficaz.

Inicialmente, el equipo de investigadores detectó una tendencia que apuntaba hacia un mayor número de infecciones por VIH en el grupo de voluntarios varones que recibieron la vacuna si estaban circuncidados y si presentaban algún tipo de inmunidad previa por anticuerpos debida a la exposición natural a la cepa del virus del resfriado común (adenovirus de serotipo 5 ó Ad5), empleada en la candidata a vacuna como vector para transportar fragmentos no infecciosos del VIH dentro del sistema inmunitario.

Entre octubre de 2007 y enero de este año, se han infectado otros 48 voluntarios más del ensayo por exposición natural al VIH y, aunque todavía se observa un mayor riesgo de infección por el virus entre los hombres sin circuncidar a los que se administró MRKAd5 en comparación con los que recibieron placebo, la tendencia hacia un mayor número de infecciones entre los voluntarios con inmunidad preexistente al Ad5 ya no es evidente, según Susan Buchbinder, investigadora principal del ensayo STEP. “Cualquiera que fuera el efecto que observábamos [con Ad5] parece que ha desaparecido”, afirmó.

Buchbinder añadió que aún no está claro si esto indica que el mayor riesgo de in-

fección por VIH asociado con la inmunidad frente al Ad5 aparece pronto y después se desvanece con el tiempo, o si ésta no tuvo ningún efecto sobre el riesgo de infección por VIH. No obstante, advirtió que todos estos datos deben interpretarse con cautela, puesto que fueron reunidos después de que a los voluntarios se les dijera si recibieron la candidata a vacuna o el placebo, un proceso denominado desenmascaramiento y que podría haber afectado a los comportamientos de riesgo adoptados por los voluntarios.

“Es la primera señal, por modesta que sea, de eficacia. Ahora que veo esta pequeña señal, creo que una vacuna contra el VIH es posible”.

— Anthony Fauci

Los investigadores observaron, en un principio, un descenso de los comportamientos de riesgo declarados entre los voluntarios vacunados y con inmunidad previa frente al Ad5 tras el desenmascaramiento, pero los niveles de comportamiento de riesgo han aumentado de nuevo con el tiempo. “No somos capaces de reducir el riesgo de forma más exhaustiva en estos participantes a pesar de decirles que existe un posible riesgo añadido de adquirir [el VIH]”, señala Buchbinder.

Nuevos anticuerpos

A pesar de que el RV144 acaparó gran parte de la atención en la conferencia, los científicos también se vieron alentados por el descubrimiento de varios nuevos anticuerpos potentes (proteínas en forma de ‘Y’

que se unen al VIH y evitan que el virus infecte células). Por primera vez en una década, se han descubierto nuevos anticuerpos contra el VIH provenientes de personas con el virus que servirán como pistas para diseñar mejores candidatas a vacuna contra el sida.

La mayoría de las vacunas, si no todas, funcionan porque inducen al sistema inmunitario a producir anticuerpos. Por ejemplo, la vacuna contra la gripe estimula la producción de anticuerpos específicos contra el virus. Cuando una persona vacunada se expone de forma natural al virus de la gripe, estos anticuerpos se unen a él y lo inactivan o neutralizan, protegiendo así a la persona de contraer la enfermedad. No obstante, la inducción, mediante la vacunación, de anticuerpos capaces de neutralizar o desactivar diversos tipos o cepas del VIH en circulación -los denominados anticuerpos ampliamente neutralizantes- ha demostrado ser un gran reto.

Los investigadores han estado intentando aplicar un enfoque de ingeniería inversa. “Tienes un anticuerpo e intentas ir hacia atrás para ver cómo se podría inducir”, afirmó Peter Kwong, responsable de la sección de Biología Estructural en el Centro para la Investigación en Vacunas (VRC) de NIAID. Sin embargo, hasta hace poco, sólo se disponía de cuatro anticuerpos considerados ampliamente neutralizantes para trabajar con ellos, y los esfuerzos para diseñar candidatas a vacuna capaces de inducir estos anticuerpos han resultado infructuosos hasta ahora.

Esto llevó a intentar encontrar más anticuerpos ampliamente neutralizantes y, de manera reciente, se descubrieron cinco nuevos. Dos de ellos, conocidos como PG9 y PG16, fueron identificados por los científicos de IAVI en colaboración con investigadores del Instituto Scripps de Investigación en La Jolla (California, EE UU). A través de una iniciativa conocida como Protocolo G, los investigadores de IAVI reunieron muestras sanguíneas de 1.800 personas con VIH de centros de investigación clínica de todo el mundo. Dos empresas biotecnológicas, Monogram Biosciences en San Francisco y Theraclone Sciences en Seattle (Washington, EE UU), desempeñaron un papel fundamental a la hora de aislar tanto PG9 y PG16, empleando tecnologías novedosas. Ambos anticuerpos fueron descubiertos a partir de una muestra extraída de un único

donante africano. Se trata de los primeros anticuerpos aislados en una persona infectada por un subtipo del VIH que circula, principalmente, en países en vías de desarrollo.

PG9 y PG16 son capaces de neutralizar muchas cepas de laboratorio del VIH, incluyendo algunas que no pueden neutralizar los cuatro anticuerpos previamente identificados. Estas nuevas moléculas son capaces de neutralizar el virus en concentraciones relativamente bajas, lo que implica que es posible que una vacuna no tenga que inducir grandes cantidades de estos anticuerpos para conferir protección. Estos hallazgos fueron publicados en septiembre en la revista *Science* y presentados en la conferencia sobre vacunas contra el sida por Sanjay Phogat, un destacado científico del Laboratorio para el Diseño y Desarrollo de Vacunas contra el Sida de IAVI.

Los anticuerpos PG9 y PG16 se unen a un punto de las proteínas con forma de lanza que recubren la superficie del VIH distinto a los descritos previamente, lo que proporciona un nuevo objetivo para explorar en la investigación de vacunas. Este punto ofrece una ventaja porque es más accesible para los anticuerpos. “Es justo decir que [el punto del virus al que se unen PG9 y PG16] constituye una nueva diana para las vacunas”, afirmó Phogat. Investigadores de IAVI centran ahora su atención en este punto de unión e intentan utilizarlo para diseñar inmunógenos, los fragmentos

del virus incluidos en las candidatas a vacuna para inducir una respuesta inmunitaria. “El objetivo es diseñar candidatas a vacuna que promuevan que el sistema inmunitario elabore anticuerpos neutralizantes similares”, indicó Dennis Burton, profesor de Inmunología en Scripps y director científico del Centro para los Anticuerpos Neutralizantes de IAVI.

Además, ahora que se ha identificado este método para aislar anticuerpos, los expertos predicen que puede conducir a nuevos descubrimientos. “Esperamos identificar anticuerpos adicionales y nuevos objetivos en el VIH en el futuro próximo”, señaló Burton.

Por su parte, un equipo de investigadores del VRC descubrió, de manera reciente, otros tres anticuerpos ampliamente neutralizantes (uno de los cuales es una variante de otro). Gary Nabel, director de VRC, presentó datos en la conferencia sobre uno de estos anticuerpos, conocido como VRC01. Este anticuerpo se fija al VIH en el denominado punto de unión CD4, puesto que es también donde el virus se ancla a las células-T CD4, el objetivo principal del virus. Una pequeña cantidad de VRC01 es capaz de neutralizar más del 90% de 89 virus de un tipo considerado como el más difícil de neutralizar. El VRC01, asimismo, puede neutralizar numerosos virus de las cepas A, B y C en el laboratorio, empleando concentraciones muy bajas del anticuerpo.

Nabel, igualmente, informó de que los científicos del VRC probaron un inmunógeno (basado en el punto del VIH al que se une el VRC01) en ratones y descubrieron que estimulaba la producción de anticuerpos. “No son anticuerpos ampliamente neutralizantes, pero en realidad es la primera vez en animales que hemos podido inmunizar e inducir la producción de anticuerpos que neutralizan”, dijo el director de VRC, quien denominó a estos experimentos “guías para el desarrollo de vacunas”.

En su discurso de clausura, Anthony Fauci subrayó el descubrimiento de los nuevos anticuerpos por IAVI y los VRC como hallazgos clave del año. Por otro lado, destacó otros trabajos del grupo de Burton que evidenciaron que pueden no ser necesarios niveles elevados de anticuerpos neutralizantes para bloquear la infección por VIH, así como las observaciones que sugieren que la versión del VIH que establece una infección puede ser más fácil de combatir que el virus circulante en las personas con infección crónica. En conjunto, estos hallazgos contribuyen, en gran medida, a inspirar optimismo. “Estamos en los albores de una nueva fase en la investigación en vacunas contra el VIH”, afirmó Yves Levy, copresidente de la conferencia.

Regina McEnerly contribuyó en este artículo.

[CUESTIONES BÁSICAS]

Entender los análisis estadísticos de los resultados de los ensayos clínicos

¿Cuáles son algunos de los métodos estadísticos empleados para interpretar los resultados de los ensayos de vacunas contra el sida?

Por Regina McEnerly y Kristen Jill Kresge

LAS CANDIDATAS A VACUNA contra el sida son evaluadas respecto a su seguridad, su capacidad para producir respuestas inmunitarias frente al VIH y, por fin, su eficacia en ensayos clínicos de distribución aleatoria a doble ciego con control (véase ‘Cuestiones básicas’ del VAX de octubre-noviembre de 2007 sobre ‘Entender los ensayos clínicos de reparto

aleatorio con control’). Los expertos en bioestadística, especialistas en análisis estadístico, desempeñan un importante papel en el modo de diseñar estos ensayos, así como en el de analizar e interpretar los resultados.

Por primera vez, el recientemente completado ensayo RV144 de Tailandia presentó un indicio de que una combina-

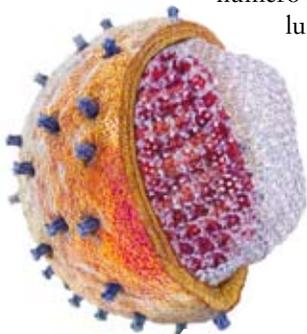
ción de candidatas a vacuna contra el VIH puede ofrecer algún grado de eficacia (véase el artículo de ‘Lo más destacado’ en este mismo ejemplar). Aunque los análisis estadísticos pueden ser complejos, es esencial entenderlos para interpretar de manera adecuada los resultados de los ensayos clínicos, incluyendo los del RV144.

Tamaño del ensayo

Un cálculo estadístico que se realiza antes de iniciar un ensayo es el del tamaño de la muestra o el número de voluntarios que es necesario inscribir. A algunos de los voluntarios inscritos se les administra la ó las candidatas a vacuna, mientras que al resto se les inocula un placebo inactivo. Todos los participantes en los ensayos clínicos reciben *counselling* sobre reducción de riesgos, y se les administra las estrategias de prevención del VIH disponibles (como preservativos por ejemplo) como manera de disminuir su riesgo de infección. A pesar de todo, algunas personas, tanto en el grupo de vacuna como en el de placebo, se infectan por VIH durante el estudio debido a la exposición natural al virus.

En consecuencia, para poder determinar el tamaño de la muestra, resulta útil disponer de un cálculo preciso de las tasas de incidencia del VIH (el número de personas que se infectan por el virus cada año) en la población que participará en el ensayo. Si la incidencia general en la población del estudio es baja, será necesario un número más elevado de voluntarios. Los expertos en bioestadística determinaron que el ensayo RV144 necesitaría contar con 16.000 voluntarios, ya que fueron inscritos entre la población general y no entre grupos específicos cuya situación se sabe que conlleva un mayor riesgo de infección por VIH (como usuarios de drogas inyectables u hombres que practican sexo con hombres).

Algunos ensayos también están diseñados para continuar hasta que se produzca un número predeterminado de infecciones por VIH, o algún criterio de medición. Esto permite que el cálculo de incidencia del virus no tenga que ser muy preciso: Si la incidencia es baja, el estudio durará más tiempo. La precisión para determinar la eficacia de la vacuna depende del número de infecciones que se den durante el ensayo, no del número total de voluntarios implicados.



Eficacia e intervalos de confianza

La clave para determinar la eficacia de una vacuna es comparar el número de infecciones por VIH que se producen en los grupos de vacuna y de placebo. Si se registran más en el grupo de placebo (como ocurrió en el ensayo RV144), se puede calcular la eficacia de las candidatas a vacuna. En el caso del RV144, se dieron 74 infecciones entre los voluntarios del grupo de placebo y 51 entre los que recibieron todo el régimen tipo inducción-refuerzo. A partir de estos resultados, se determinó que la eficacia de las candidatas a vacuna fue del 31,2%, lo que implica que quienes recibieron la vacuna presentaron un riesgo un 31% inferior de infección por VIH que aquellos a los que se administró placebo.

Sin embargo, el 31,2% sólo es el mejor cálculo de la eficacia de la vacuna. La bioestadística también determina lo que se conoce como intervalo de confianza, que es el intervalo de valores en torno al mejor cálculo de eficacia, entre los cuales puede hallarse la eficacia real de la vacuna. Los intervalos de confianza ofrecen cierta perspectiva respecto a la precisión del cálculo de la eficacia: cuanto más amplio sea, menos certeza se tiene de la eficacia real de las candidatas a vacuna. Volviendo al ejemplo del RV144, los resultados anunciados originalmente tenían un intervalo de confianza de entre 1,2 y 51,2%. La eficacia del régimen tipo inducción-refuerzo podría ser cualquier valor dentro de ese intervalo, aunque lo más probable es que se halle en la mitad del mismo, 31,2%. Parte del motivo por el que el intervalo de confianza del ensayo RV144 sea tan amplio es que se produjo, en general, un número relativamente bajo de infecciones durante su transcurso.

Significación estadística

Si existe alguna diferencia entre el número de infecciones por VIH registradas en el grupo de vacuna y el de placebo, los responsables del estudio, en última instancia, quieren saber si fue porque la vacuna

en realidad funcionó o fue producto únicamente del azar. Existen diversos cálculos que los expertos en bioestadística utilizan para intentar determinar esto. Un cálculo empleado con frecuencia es el ‘valor de p’, que si bien no proporciona una información definitiva respecto a si el efecto de la vacuna es real, sí puede ofrecer indicios que sugieran que ésta tuvo un efecto. El valor de p indica la probabilidad que habría de obtener los resultados observados en el ensayo (74 infecciones en el grupo de placebo y 51 en el de vacuna), o incluso una diferencia mayor, si la vacuna no hubiera tenido efecto. Cuanto menor sea la probabilidad de que esto ocurra, más bajo será el valor de p y más sólidos los indicios de que la vacuna realmente tuvo algún efecto.

El cálculo de p en el ensayo RV144, a partir de la relación de infecciones 74-51, dio un valor de 0,04. Esto significa que si la vacuna no hubiera tenido ningún efecto, existe una probabilidad del 4% de que esta diferencia en el número de infecciones (o hasta una mayor) se hubiera producido de todos modos. Los valores de p a menudo se malinterpretan. Un valor de $p = 0,04$ no significa que exista una probabilidad entre 25 de que la vacuna no funcionará en absoluto, aunque así es como se describe de manera habitual.

Es una convención generalizada el considerar estadísticamente significativo cualquier resultado con un valor de p inferior a 0,05. No obstante, el valor de corte de 0,05 fue elegido de forma arbitraria y, por ello, los expertos recomiendan no usar este umbral como una regla rápida e inflexible para juzgar si la eficacia de la vacuna es real. Esto es cierto sobre todo si el valor de p está justo en el límite de la significación estadística, como es el caso del RV144. Por ejemplo, los ensayos con valores de p de 0,06 ó 0,04 ofrecen niveles de evidencia en la práctica indistinguibles respecto a la eficacia real de la vacuna, a pesar de que uno se considera estadísticamente significativo y el otro no.