

## NEUROCIENCIAS

TROMBECTOMÍA MECÁNICA DE  
ARTERIA CEREBRAL MEDIA:  
REPORTE DE CASO

Marjorie Cascante Gómez. Médico Asistente General del Servicio Neurocirugía

Alejandro Vargas Román. Neurocirujano Endovascular

Juan Ignacio Padilla Cuadra. Especialista Medicina Crítica y Terapia Intensiva.  
Servicio de Neurocirugía y Departamento de Neurociencias, Hospital Rafael Ángel  
Calderón Guardia.

## SUMMARY

Stroke is a frequent cause of death and major disability for patients who survive. The therapy currently indicated in ischemic cerebrovascular event is the use of intravenous thrombolysis with recombinant plasminogen tissue activator (r-tPA). However, in some cases its use is ineffective and the use of mechanical thrombectomy using endovascular devices developed for this purpose is necessary. We present a case of cerebrovascular event in which the revascularization of the territory of the left middle cerebral artery was successfully performed with mechanical thrombectomy.

**Palabras clave:** trombectomía mecánica, trombolisis r-tPA, Evento Cerebrovascular y dispositivos.

**Keywords:** mechanical thrombectomy, thrombolysis r-tPA, Cerebrovascular Event and devices.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular es una causa frecuente de muerte y conduce a severa discapacidad en los pacientes que sobreviven. Se estima que el evento cerebrovascular o ictus es

la segunda causa muerte a nivel mundial (1). Además, constituye la tercera causa de discapacidad (2). Aunque la terapia trombolítica es la actualmente recomendada, existen subgrupos de pacientes en los que la recanalización es limitada, así como hay otros en los que su uso está contraindicado (3). En esta población, es necesaria la aplicación de técnicas de trombectomía mecánica. Se reporta caso en el que se aplica la trombectomía mecánica en una paciente con trombosis de la arteria cerebral media a nivel proximal (M1) izquierdo.

Recibido: 6 de Agosto, 2018

Revisado: 22 de Agosto, 2018

Aceptado: 3 de Setiembre, 2018

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 76 años que consulto en un hospital regional por síntomas de hemiparesia de hemicuerpo derecho más afasia de manera súbita en su casa. Es trasladada por a un hospital regional donde se le realiza una Tomografía computarizada de cráneo sin medio de contraste (TAC), sin hallazgos de sangrado.

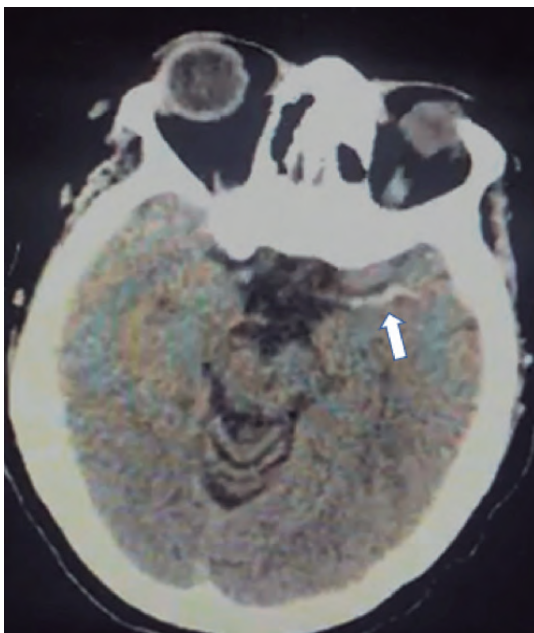
(Figura 1). Se le documenta al ingreso, 15 puntos por Escala National Institute of Health Stroke Score -NIHSS y 10 puntos por Alberta Stroke Programme Early CT Score - ASPECTS.

De su valoración inicial, fue referida y trasladada a un departamento especializado de Ictus para su abordaje y tratamiento. Es revalorada por un especialista en neurología quien indica la terapia con trombolisis

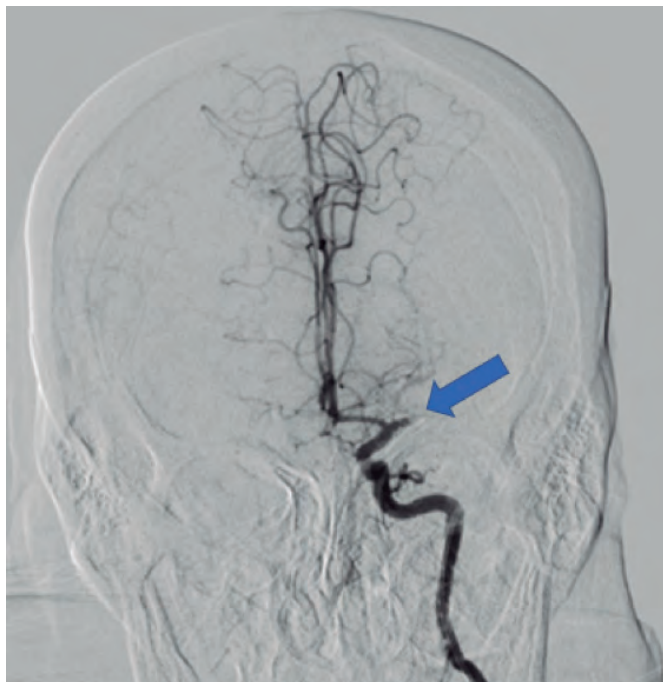
(r-tPA) endovenoso ajustado al protocolo, con resultados poco satisfactorios en relación con su estado neurológico inicial. Por lo que la paciente es llevada a sala de hemodinamia para procedimiento con trombectomía mecánica por médico especialista neurocirujano endovascular utilizando el Sistema Penumbra, cuyo procedimiento se realizó de la siguiente manera.

Previa asepsia y antisepsia bajo anestesia general, se toma acceso arterial a nivel femoral derecho con introductor 8 F, luego se realiza la arteriografía con un catéter Simmos 2, y uno vertebral observando la oclusión total de la arteria cerebral media (ACM) en el segmento M1 M2. Luego se retira el catéter de diagnóstico y se hace un intercambio ascendiendo el catéter Neuron de 8F hasta la porción petrosa izquierda, se hace un ROAD MAP y a través del Neuron se pasa el catéter ACE 68

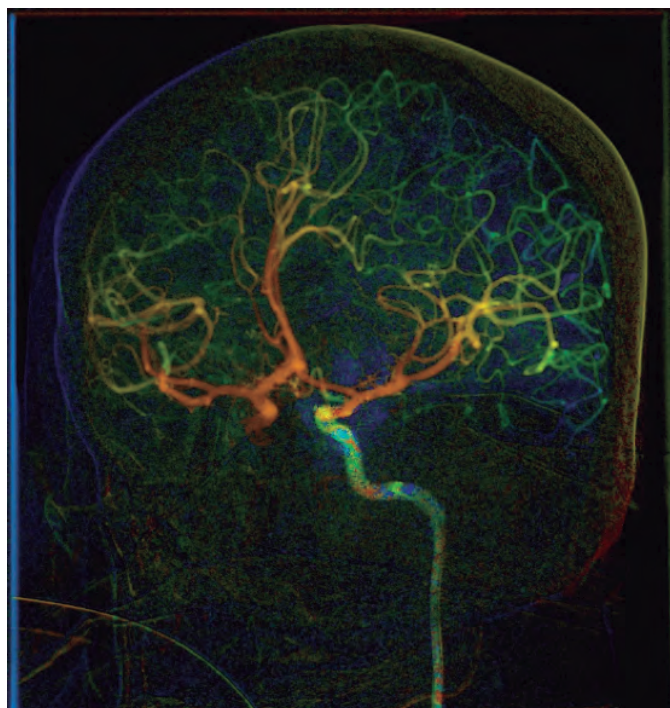
hasta la base del trombo, se aspira y luego del mismo paso, el catéter de reperfusión 3 Max se aspira el trombo. Se retira todo el sistema y se hacen los controles observando la reperfusión total de la arteria media izquierda, se termina de retirar el catéter Neuron con guía y se le coloca un Angioseal 6 F previa visualización del sitio de punción sin ninguna complicación. Se realiza estudio de imágenes utilizando software Singo Iflow (Siemens Medical Solutions USA, Inc., Hoffman Estates, Ill.), que confirma adecuada recanalización del vaso (Figura 3). Posterior al procedimiento fue trasladada a cuidado intensivo, donde evolucionó adecuadamente prácticamente sin ninguna secuela neurológica. Días después se egresó del centro hospitalario con adecuado estado funcional y hemodinámicamente estable.



**Figura 1.** Tomografía computarizada de cerebro sin medio de contraste en un corte axial que evidencia una hiperdensidad a lo largo del segmento M1 y M2 de la arteria cerebral media izquierda (ACM) (Flecha). No edema cerebral, no hemorragia intracraneal, sistema ventricular sin hidrocefalia y surcos permeables. Se observa una zona hipodensa occipital izquierda como posible isquemia antigua. Zona hipodensa a nivel de núcleos basales izquierdo parietal compatible con ictus.



**Figura 2.** Arteriografía Cerebral. A nivel de la arteria carótida izquierda (ACI) se observan diferencias en llenado por oclusión frontal en el segmento M1 izquierdo (Flecha), también la arteria comunicante anterior (AcomA) compatible y permeable al igual que la arteria cerebral anterior (ACA) y arteria cerebral media derecha (ACMd) con buen flujo.



**Figura 3.** Estudio angiográfico mediante sistema Syngo Iflow que demuestra adecuada recanalización del vaso afectado.

## DISCUSIÓN

En 1995, El NINDS National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Study Group demostró que el uso del activador de plasminógeno tisular recombinante mejora la recuperación funcional de pacientes con evento cerebrovascular isquémico, aunque si asocia un aumento en las complicaciones hemorrágicas (4). Sin embargo, aproximadamente un 8% de los eventos, persisten con mal respuesta a este tratamiento (5). Son de especial riesgo para no responder o deteriorarse aquellas trombosis de vasos mayores incluyendo la arteria cerebral medial a nivel proximal (segmento M1) y la arteria carótida (6). En estos casos se han reportado recanalización exitosa, a pesar del r-tPA, de solamente 30 % en el caso de la arteria cerebral media y de 8 % en la arteria carótida (7). Con índices de recanalización tan bajos, y dependiendo el pronóstico de la permeabilidad de la arteria, era necesario la aplicación de otras técnicas (8).

En estos grupos específicos es necesaria la intervención endovascular para intentar recanalizar por medios mecánicos de manera temprana vasos proximales. Estos dispositivos permiten remover el trombo en cuestión de minutos mientras el uso de trombolíticos, incluso

intra-arterial, puede tomar hasta 2 horas (9) (10). Aunque los pobres resultados de estudios iniciales disminuyeron el interés en esta terapia (11-13), evidencia posterior demostró su eficacia en grupos específicos.

Además, de algunas contraindicaciones y/o limitaciones la terapia con trombolisis intravenoso actualmente recomendado desde mucho tiempo en pacientes con accidente cerebro vascular. Sin embargo, su periodo de ventana de 4,5 horas limita su terapéutica de un resultado eficaz. En algunos casos, no induce lisis del trombo por completo esto dependiendo de la longitud o localización del coágulo.

El primer estudio en demostrar un resultado positivo con el tratamiento endovascular fue el MR CLEAN. Este fue realizado en Países Bajos y demostró un nivel de independencia funcional, o sea puntaje de 0-2 en la modified Rankin Scale (mRS), en 32.6 % del grupo intervenido y de 19.1 % en el control (95% CI 5.9-21.2) (14).

Por su parte, en el EXTEND-IA, se demostró que hasta un 71 % del grupo intervenido alcanzaba un adecuado nivel funcional (mRS 0-2) contra 40% en el grupo control ( $p=0.01$ ) (15). En un estudio multinacional, en el que participaron Canadá, Estados Unidos, Corea del Sur, Irlanda y Reino Unido, Estudio ESCAPE,

el nivel independencia funcional, mRS 0-2 a los 90 días, fue de 53% en el grupo intervenido y de 29.3% en el grupo control ( $p<0.001$ ) (16). En el estudio SWIFT-PRIME, se comparó el uso de tratamiento endovascular con el dispositivo Solitaire junto con trombolítico endovenoso versus el tratamiento trombolítico solo y la recuperación funcional fue también superior en el grupo endovascular (60.2%) comparado con el control (35.5%) (17).

Finalmente, el estudio randomizado de Revascularización con dispositivo Solitaire FR versus mejor tratamiento médico en el tratamiento de accidente cerebrovascular agudo por circulación anterior con oclusión de vaso grande que se presenta dentro de las ocho horas de inicio del síntoma (REVASCAT) realizado en España comparó el tratamiento endovascular con tratamiento médico. El resultado fue una recuperación mayor para los pacientes intervenidos 43.7% (mRS = 0-2) a los 90 días contra 28.2% en el grupo control (18).

El primer dispositivo aprobado por la FDA para trombectomía mecánica fue el MERCI-Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (19). El primer ensayo sobre su utilización mostró un nivel de recanalización aceptable, pero con recuperación funcional pobre (20). Estos resultados fueron mejorados

con avances en el diseño del dispositivo, logrando mejor recanalización (57.3 %) y mejor recuperación funcional (mRS 0-2 en 36 % de los pacientes) (21).

El siguiente dispositivo aprobado para trombectomía mecánica fue el Penumbra- System (PS; Penumbra, Alameda, Calif) (22). En este estudio, el nivel de recanalización exitosa fue de 81.6% pero el resultado de recuperación funcional no fue óptimo (25%).

Estudios posteriores con dispositivos mejorados mostraron resultados satisfactorios. El estudio SPEED mostró una recuperación funcional aceptable en 34.9% de los pacientes comparado con el 25% reportado con el sistema Penumbra (23). Por su parte, en el estudio THERAPY, Mocco et al. mostraron una recuperación funcional adecuada en 38 % de los pacientes (24). El primer dispositivo tipo stent-retriever aprobado fue el Solitaire y demostró mejor recanalización y recuperación funcional que los obtenidos con el MERCI (25). El siguiente dispositivo con este diseño, fue el TREVO (Concentric Medical Inc, Mountain View, CA) que también demostró ser superior al MERCI. En este estudio, San Román et al. demostraron buenos resultados en 27 (45%) de los 60 pacientes con una mortalidad de 28.3%. Solo 7 pacientes (11.7%) presentaron hemorragia

intracerebral sintomática (26).

Por su parte, Nogueira y colaboradores demostraron mejores resultados de reperfusión con el dispositivo TREVO en relación con el MERCI, recomendado su uso en pacientes en los que hay oclusión de un gran vaso, pero son no ilegible o no responden a tratamiento trombolítico intravenoso (27).

Numerosos dispositivos han aparecido incluyendo combinaciones de aspiración y retracción del trombo e incluso los que utilizan disolución del trombo mediante ultrasonido o laser (28). En general, la trombectomía mecánica ha demostrado resultados exitosos en trombosis de vasos cerebrales grandes en los que la recanalización con trombolítico no es satisfactoria. En un metaanálisis al respecto, Ching-Jen han demostrado mejores resultados con la combinación de trombolíticos y la terapia endovascular que solo con terapia medica (29).

De igual forma el Estudio HERMES - Highly Effective Reperfusion Evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials revisó los datos acumulados de los estudios MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, and EXTEND-IA), llegando a la conclusión de que la trombectomía endovascular es de beneficio de la mayoría de los pacientes con oclusión proximal

de la circulación cerebral anterior y recalca que cada hora de retardo en su instauración se asocia a menor posibilidad de recuperación (30).

De acuerdo con la Guías de Atención Temprana del Evento Cerebrovascular 2018 de la Asociación Americana del Corazón, son indicaciones para el uso de trombectomía mecánica (nivel de recomendación I y evidencia clase A) (31):

1. Puntaje funcional de mRS 0-1 antes del evento
2. Oclusión de carótida interna o segmento M1 de la arteria cerebral media
3. Edad mayor o igual a 18 años
4. Puntaje de NIHSS mayor o igual a 6
5. Puntaje ASPECTS mayor o igual a 6
6. Posibilidad de iniciar tratamiento endovascular dentro de las 6 horas de inicio de los síntomas

A pesar de que la ventana de 6 horas es la mas frecuentemente utilizada. Hay evidencia reciente de que puede extenderse hasta 24 horas, basándose en estudios de imagen que demuestren un desfase entre la clínica y el compromiso de perfusión regional cerebral (32) (33).

Un aspecto fundamental del procedimiento de trombectomía mecánica es la estimación del nivel

de recanalización del vaso afecto. Originalmente, se utilizó la escala de Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), sistema usado en infarto de miocardio (34).

Posteriormente, se introdujo una escala específica, Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) que a su vez a presentado modificaciones. La versión actualmente utilizada, TICI modificada (mTICI) establece lo siguientes grados de reperusión (35):

- Grado 0: No reperusión
- Grado 1: Reperusión anterógrada mas allá de la oclusión inicial, pero con flujo limitado distal
- Grado 2 a: Reperusión anterógrada en menos de la mitad de la arteria ocluida blanco
- Grado 2b: Reperusión anterógrada en más de la mitad de la arteria ocluida blanco
- Grado 3. Reperusión anterógrada completa de la arteria ocluida blanco.

Recientemente, se han introducido otras herramientas de imágenes para la detección dinámica de flujo durante la angiografía cerebral. El Syngo Iflow (Siemens Medical Solutions USA, Inc., Hoffman Estates, Ill.), es un software que permite la evaluación del flujo sanguíneo mediante un código de colores que representan tiempo (36).

En el caso presentado, se utilizó esta herramienta para determinar la patencia arterial luego del procedimiento de recanalización. Desde el punto de vista clínico, en este caso, la recuperación funcional fue prácticamente completa y sin complicaciones hemorrágicas asociadas al procedimiento.

En conclusión, el caso presentado ilustra la factibilidad de aplicar la trombectomía mecánica en pacientes con evento cerebrovascular isquémico con recuperación funcional apropiada y sin complicaciones. Esta alternativa terapéutica ha demostrado ser útil cuando la trombolisis endovenosa no es efectiva. Es necesaria una selección apropiada de los casos y referirlos a los centros con disponibilidad de recurso humano y material para realizar este tipo de procedimiento.

## RESUMEN

La enfermedad cerebrovascular es una causa frecuente de muerte e incapacidad importante en los pacientes que sobreviven. La terapia actualmente indicada en evento cerebrovascular isquémico es el uso de trombolisis endovenoso con activador tisular del plasminógeno recombinante (r-tPA). No obstante, en algunos casos su uso es inefectivo y es necesaria la utilización de

trombectomía mecánica mediante dispositivos endovasculares desarrollados para tal efecto. Se presenta caso de evento cerebrovascular en el cual la revascularización del territorio de la arteria cerebral media izquierda se le realizó trombectomía mecánica con éxito.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 22;378(8):708-718.
- 2 Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010 41(10):2254-8.
- 3 Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015. 372(1):11-20.
- 4 Berlis A, Lutsep H, Barnwell S, et al. Mechanical thrombolysis in acute ischemic stroke with endovascular photoacoustic recanalization. *Stroke*. 2004. 35(5):1112-6.
- 5 Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after

- intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:893–903.
- 6 Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015 12;372(11):1009-18.
- 7 Chen CJ, Ding D, Starke RM, Mehndiratta P, Crowley RW, et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2015 Dec 1;85(22):1980-90.
- 8 Christou I, Burgin WS, Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial status after intravenous TPA therapy for ischaemic stroke. A need for further interventions. *Int Angiol*. 2001;20(3):208-13.
- 9 Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:904–913.
- 10 Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929–35
- 11 Frei D, Gerber J, Turk A, McPherson M, Heck D, et al. The SPEED study: initial clinical evaluation of the Penumbra novel 054 Reperfusion Catheter. *J Neurointerv Surg*. 2013;5 Suppl 1: i74-6.
- 12 Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999. 282(21):2003-11.
- 13 Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, et al. MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*. 2004;35(12):2848-54.
- 14 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 12;372(11):1019-30.
- 15 Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, et al. HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723–1731.
- 16 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, et al. REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306.
- 17 Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:914–923.
- 18 Lin CJ, Hung SC, Guo WY, Chang FC, Luo CB, et al. Monitoring peritherapeutic cerebral circulation time: a feasibility study using color-coded quantitative DSA in patients with steno-occlusive arterial disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(9):1685-90.
- 19 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380 (9859):2095-128.
- 20 Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
- 21 Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, Yoo AJ, Gupta R, et al. THERAPY Trial Investigators\*. Aspiration Thrombectomy After Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke*. 2016;47(9):2331-8.
- 22 NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1997; 28(11):2119-25.
- 23 Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
- 24 Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta

- R, Jovin TG, Albers GW, et al. TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomized trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40.
- 25 NINDS t-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333 (24):1581-7.
- 26 Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. 2009; 40(8):2761-8. PMID: 19590057.
- 27 Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
- 28 RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
- 29 Samaniego EA, Roa JA, Limaye K, Adams HP Jr. Mechanical Thrombectomy: Emerging Technologies and Techniques. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018. pii: S1052-3057(18)30265-9
- 30 San Román L, Obach V, Blasco J, Macho J, Lopez A, et al. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(6):1657-9.
- 31 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015 ;372(24):2285-95.
- 32 Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, et al. SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 6;380(9849):1241-9.
- 33 Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, et al. Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205-12.
- 34 Smith WS, Lev MH, English JD, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA. *Stroke* 2009; 40:3834–3840.
- 35 Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, et al. MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432-8.
- 36 Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R. Cerebral Angiographic Revascularization Grading (CARG) Collaborators; STIR Revascularization working group; STIR Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Task Force. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013;44(9):2650-63.