Negli ultimi anni, i meccanismi di SA-AKI sono stati identificati in modo più preciso: da un lato, il sovraccarico idrico gioca un ruolo fondamentale nella riduzione del GFR in corso di sepsi e alcuni RCTs (es. DO-RE-MI-FA study) hanno dimostrato un’associazione diretta proprio tra il fluid overload e la mortalità, in particolare nei pazienti critici che sviluppano AKI richiedente il trattamento dialitico. Inoltre, il danno delle cellule renali residenti in corso di SA-AKI non sembra essere correlato solamente a fenomeni di ipoperfusione/ipossia come ritenuto fino a poco tempo fa, bensì a meccanismi che sono più tossici ed immunologici in natura. Infatti, alcune molecole rilasciate direttamente dai microorganismi patogeni (Pathogen Associated Molecular Patterns-PAMPs come LPS) o dalle cellule danneggiate (Damage Associated Molecular Patterns-DAMPs come HMGB-1 ) possono indurre un danno pro-apoptotico e pro-fibrotico diretto alle cellule endoteliali dei capillari peritubulari ed alle cellule epiteliali tubulari.